



## **¿Es relevante el riesgo de tromboembolismo venoso en anticoncepción hormonal combinada transdérmica o mediante anillo vaginal vs oral?**

Declaración de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica - enero de 2014.

Dr. Patricio Barriga, Dr. Sergio Brantes, Dr. Arnaldo Porcile, Dr. Ernesto Pizarro, Dra. Paula Vanhauwaert, Dr. Manuel Parra, Dr. Pablo Lavín, Dr. Luigi Devoto, Dr. Luis Cruzat.

### **¿En qué consiste el problema?**

El tromboembolismo de venas profundas es un riesgo importante de las mujeres. Se estima una tasa anual de 8,1 casos cada 10.000 mujeres en edad fértil. Algunas trombosis profundas pueden complicarse con embolias pulmonares; en ellas se ha comunicado una mortalidad de 1-2%. Un grupo menor puede sufrir trombosis de senos venosos cerebrales.

Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos sintéticos se asocian con aumento en el riesgo de trombosis, que son dependientes de la dosis, aunque en términos absolutos resultan menos relevantes que los beneficios de su uso. El impacto del estrógeno natural en anticonceptivos combinados no se conoce con exactitud y podría ser menor.

La administración no oral de estrógenos sintéticos tiene similares riesgos de trombosis. Es interesante hacer notar que, dependiendo de la dosis, los riesgos podrían estar ausentes cuando se administra estradiol natural por vía transdérmica para la reposición hormonal en el climaterio.

El estrógeno tiene efectos sobre la síntesis hepática de factores de coagulación y también sobre agentes trombolíticos, modificando el balance entre formación y lisis de trombos. En el caso de estrógenos que se administran por vía oral, el efecto de primer paso hepático tiene importancia en el anabolismo proteico hepático. Los estrógenos sintéticos administrados por otras vías tienen también influencia sobre la actividad hepática, debido a que son eliminados sin ser metabolizados y su efecto anabólico es proporcional a la concentración plasmática.

Los estrógenos usados en anticoncepción tienen efecto sobre el riesgo de trombosis independientemente de la vía usada (oral, transdérmica o vaginal), pero

este riesgo es dosis dependiente lo que ha llevado a importante reducción de las dosis en las últimas décadas.

### **Existen condiciones en las cuales el riesgo de trombosis es mayor.**

La probabilidad de sufrir tromboembolismo es multifactorial, predominando los estados que enlentecen la circulación venosa, por ejemplo grandes cirugías y reposo prolongado. El embarazo aumenta 6 veces el riesgo de trombosis venosa comparado con el riesgo propio de las mujeres de la misma edad. Se han informado entre 1,8 y 9,5 eventos tromboembólicos por 10.000 años-mujer en embarazadas antes del parto y entre 19,9 y 190 por 10.000 años-mujer durante el posparto. Si se inicia anticoncepción precoz con estrógenos, el riesgo incrementa significativamente.

Los riesgos de trombosis con o sin estrógenos sintéticos aumentan a medida que se avanza en la edad. El factor externo crónico más importante para predisponer a trombosis es fumar tabaco. Las trombofilias constituyen un grupo especial de personas con riesgo de trombosis, especialmente alto en los déficit de proteína C y S, déficit de antitrombina III, forma homocigota de factor V Leiden, mutación homocigota de protrombina G20210A, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípidos.

Los viajes largos se asocian con alto riesgo transitorio de trombosis, el cual se expresa mientras dura la inmovilidad. La presencia de obesidad tienen efecto directo sobre el riesgo de trombosis venosas que aumenta diferente según la combinación con otros factores de riesgo. El alcohol no ha mostrado aumentar el riesgo de trombosis venosa y podría disminuirlo levemente.

### **Relaciones entre beneficios y riesgo en anticoncepción.**

En uno de los estudios prospectivos mas grandes, diseñado para conocer la mortalidad asociada a anticonceptivos, encontró que las usuarias de anticonceptivos orales tenían una significativamente menor tasa de mortalidad por cualquier causa (riesgo relativo ajustado 0,88; 95% intervalo de confianza 0,82 hasta 0,93). También tenían tasas significativamente más bajas de muerte por todos los cánceres, intestino grueso/recto, cuerpo uterino, cáncer de ovario, enfermedad circulatoria, enfermedad isquémica del corazón y otras enfermedades. La reducción absoluta estimada en mortalidad por todas las causas en usuarias permanentes de AOC fue de 52 por 100.000 mujeres años. Los riesgos varían en función de la edad y el impacto de otros factores, especialmente tabaquismo (Hannaford et al.).

### **Impacto de la dosis, tipo de estrógeno y vía de administración sobre riesgos de trombosis**

El hígado es un importante órgano blanco (*target*) para el estradiol natural (E2) y para el etinil estradiol sintético (EE) usados por vía oral. Inducen síntesis hepática de proteínas procoagulantes y trombolíticas, efecto que es dosis dependiente. Este efecto también se observaría cuando se aplica el EE transdérmico o vaginal pero no cuando se administra E2 transdérmico, que no induce ese efecto hepático.

### **Impacto del tipo de progestina:**

No se ha observado riesgo con significancia estadística si se usan progestinas solas en pellets subdérmicos, inyectables, intrauterinos u orales.

### **¿Por qué se han desarrollado nuevas progestinas?**

La industria farmacéutica ha evolucionado la anticoncepción hormonal conservando la eficacia anticonceptiva, reduciendo las cantidades necesarias de estrógenos y buscando la progestina ideal, que sería aquella que evite efectos androgénicos en ciertos casos, o que modifiquen favorablemente la acción de hormonas relacionadas con retención de sal o interacciones neurológicas y puedan colaborar en el tratamiento de algunas enfermedades ginecoendocrinológicas, logrando buena regulación del sangrado uterino, tolerancia y seguridad anticonceptiva.

### **¿Es adecuado cambiar el anticonceptivo hormonal para reducir riesgos?**

Si no ha ocurrido un incidente no es adecuado cambiar anticonceptivos que están dando buenos resultados. El riesgo de trombosis asociado a anticonceptivos hormonales se manifiesta principalmente durante el primer año y disminuye con el tiempo de uso. La suspensión y reinicio de un mismo anticonceptivo lleva al mismo riesgo del inicio. El cambio de progestina o el aumento de dosis del anticonceptivo combinado tiene como efecto un leve aumento del riesgo de trombosis. Los motivos para cambiar un anticonceptivo son: aparición de contraindicaciones, efectos colaterales intolerables o mal cumplimiento.

### **Comentarios generales**

El beneficio de los anticonceptivos hormonales en la prevención de embarazos no deseados sigue siendo superior a los posibles riesgos asociados a su uso.

El riesgo de tromboembolismo venoso es conocido por décadas y es bajo en términos absolutos.

La reducción histórica de la dosis diaria de etinilestradiol a partir de 100 mcg a 50 mcg y de 50 mcg a 30 mcg llevó a una disminución en el riesgo de enfermedad venosa. Por debajo de 30 mcg de etinil estradiol, la contribución del componente estrogénico al riesgo de trombosis es baja y entonces aparecen pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen.

Las rutas no orales de administración de fórmulas que contienen EE (vaginal o parche) han mostrado riesgo de trombosis similar a otros anticonceptivos combinados orales.

### **Recomendaciones para prescribir anticonceptivos**

Valorar los factores de riesgo de TEV antes de iniciar el tratamiento anticonceptivo y decidir junto con la mujer el anticonceptivo más adecuado.

Informar a las mujeres sobre los signos y síntomas que facilitan el diagnóstico precoz de tromboembolismo venoso.

Evaluar periódicamente el tratamiento, valorando los factores de riesgo conocidos para trombosis, ya que estos pueden variar o aparecer a lo largo de la vida.

No existen motivos de seguridad que hagan necesaria la interrupción del anticonceptivo hormonal en mujeres que vienen utilizándolo sin presentar problemas.

No hay motivos basados en evidencia para suspender terapias anticonceptivas hormonales por criterios de edad en pacientes perimenopáusicas.

Los métodos hormonales de efecto prolongado, parche, anillo intravaginal o implantes, son recursos importantes en casos de bajo cumplimiento.

### **Estrategia para la anticoncepción segura**

La estrategia consiste en la identificación de factores de riesgo en cada usuaria, en la elección del fármaco más adecuado y ofrecer suficiente información y vigilancia para la detección precoz de eventuales complicaciones.

No existe un método exento de algún riesgo. Corresponde al clínico seleccionar el método más adecuado para cada caso, de acuerdo a objetivos que consideran la eficacia anticonceptiva, los beneficios no anticonceptivos y los riesgos potenciales.

No hay razón para omitir el estrógeno en mujeres sin factores de riesgo de trombosis, pero en mujeres de alto riesgo es razonable favorecer a aquellas progestinas solas, sin combinación con estrógenos, que han mostrado riesgo muy bajo. El método hormonal que ha mostrado menor riesgo de trombosis es el sistema intrauterino medicado con levonorgestrel.

No está recomendado el tamizaje con pruebas para trombofilia antes del inicio de anticonceptivos hormonales, por su baja prevalencia, a menos que haya antecedentes de trombosis o sospecha fundada, aunque el estudio puede ser efectuado en mujeres que lo soliciten.

### **Criterios para diagnóstico precoz de una posible complicación y conducta**

Una mujer que presenta cefaleas recientes, dolor en las pantorrillas y especialmente fatigabilidad asociada a falta de aire, debería ser prontamente evaluada. La trombosis profunda de extremidades inferiores se sospecha clínicamente cuando se detecta induración sural, especialmente si es asimétrica y la confirmación requiere ultrasonido doppler. Se recomienda evitar la maniobra de Homans.

Si no se cuenta con exámenes confirmatorios es adecuado proceder con la presunción clínica, suspendiendo los anticonceptivos que contengan etinilestradiol y reemplazarlos por otros métodos, incluyendo SIU levonorgestrel o progestinas solas, además de la pronta instalación de tratamiento anticoagulante (heparina, heparinoides, rivaroxaban, de acuerdo a disponibilidad).

La determinación de dímero D en sangre (tubo celeste) es útil para tamizaje al inicio de un cuadro trombótico. En caso de obtener un valor de 500 mg/dL o mayor, debería profundizar estudios.

El método más idóneo para sospechar una embolia pulmonar es la observación de disnea, taquipnea, oximetría periférica con saturación menor a 80%, diferencia alvéolo-arterial  $\geq 30$  mmHg de O<sub>2</sub> en gasometría de sangre arterial y algún grado

de taquicardia. Aunque la arteriografía es el método de oro para confirmar embolía pulmonar, la angioTAC helicoidal es el método actual de elección. La angioresonancia magnética es comparable, pero expuesta a artefactos. En algunos casos de microembolismo crónico, puede ser útil el cintigrama pulmonar ventilación/perfusión.

#### Anexo

##### **Instructivo para pacientes:**

Deje de fumar.

Informe a su médico si tiene enfermedades que favorecen las trombosis (lupus, trombofilias).

Pregunte por medidas de protección en caso de reposo prolongado, cirugías o viajes largos.

No inicie, suspenda ni cambie de anticonceptivo sin antes consultar a su médico.

Indague si tiene antepasados, hermanos o hijos que hayan sufrido trombosis.

Si ha tenido trombosis o varios parientes directos, podría solicitar un estudio de trombofilias.

Consulte con prontitud si presenta dolor de cabeza importante y reciente, dolor en las pantorrillas o fatigabilidad asociada a falta de aire.

Evite los anticonceptivos con estrógenos si tiene alguna de estas enfermedades:

Déficit de antitrombina III.

Deficiencias de proteína C y proteína S.

Forma homocigotas de factor V Leiden o mutación de protrombina G20210A

Lupus eritematoso sistémico.

#### **Bibliografía**

1. Bergendal A, Adami J, Bahmanyar S, Hedenmalm K, Lärfars G, Persson I, Sundström A, Kieler H. [Non-steroidal anti-inflammatory drugs and venous thromboembolism in women](#). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):658-66.
2. Bitzer J, Amy JJ, Beerthuizen R, Birkhäuser M, Bombas T, Creinin M, Darney PD, Vicente LF, Gemzell-Danielsson K, Imthurn B, Jensen JT, Kaunitz AM, Kubba A, Lech MM, Mansour D, Merki G, Rabe T, Sedlecki K, Serfaty D, Seydoux J, Shulman LP, Sitruk-Ware R, Skouby SO, Szarewski A, Trussell J, Westhoff C. [Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism](#). *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013 Jul;39(3):156-9.

3. Blanco-Molina A, Monreal M. [Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives](#). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Feb;8(2):211-5. Review.
4. Blanco-Molina Á. [Oral contraception in women with mild thrombophilia: what have we learned recently?](#) *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1:S16-8. Review.
5. Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. [Progestin-only contraception and venous thromboembolism](#). *Thromb Res*. 2012 May;129(5):e257-62. Review.
6. Bonnema RA, McNamara MC, Spencer AL. [Contraception choices in women with underlying medical conditions](#). *Am Fam Physician*. 2010 Sep 15;82(6):621-8. **Free Article**
7. Bousser MG, Crassard I. [Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives](#). *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1:S19-22. Review.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period](#). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Jul 8;60(26):878-83. **Free Article**
9. Chroustova D, Kubinyi J, Jansa P, Veprekova L, Trnka J. [V/P scan in diagnosis and follow-up of pulmonary embolism in 15-25-year-old females in relation to hormonal contraception use](#). *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2011;14(2):63-7. **Free Article**
10. Cochrane RA, Gebbie AE, Loudon JC. [Contraception in obese older women](#). *Maturitas*. 2012 Mar;71(3):240-7. Review.
11. Culwell KR, Curtis KM. [Contraception for women with systemic lupus erythematosus](#). *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013 Jan;39(1):9-11. Review.
12. Edelman AB, Jensen JT. [Obesity and hormonal contraception: safety and efficacy](#). *Semin Reprod Med*. 2012 Dec;30(6):479-85. Review.
13. ESHRE Capri Workshop Group. [Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk](#). *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):471-82.
14. Franchi F, Biguzzi E, Martinelli I, Bucciarelli P, Palmucci C, D'Agostino S, Peyvandi F. [Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: effect of sex, age and hormonal status](#). *Thromb Res*. 2013 Aug;132(2):e152-7.
15. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, Fredenrich A, Gompel A, Lamiche-Lorenzini F, Moreau C, Plu-Bureau G, Vambergue A, Vergès B, Kerlan V. [Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology](#). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012 Nov;73(5):469-87.
16. Grimes DA, Stuart GS, Levi EE. [Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias?](#) *Obstet Gynecol*. 2012 Oct;120(4):889-95. Review.

17. Gurney EP, Murthy AS. [Obesity and contraception: metabolic changes, risk of thromboembolism, use of emergency contraceptives, and role of bariatric surgery](#). *Minerva Ginecol*. 2013 Jun;65(3):279-88. Review.
18. Hannaford PC. [Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism](#). *Thromb Res*. 2011 Feb;127 Suppl 3:S30-4. doi: 10.1016/S0049-3848(11)70009-3. Review.
19. Jacobsen AF, Sandset PM. [Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy](#). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Sep;25(3):319-32 Review.
20. Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. [Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism](#). *Contraception*. 2010 Jan;81(1):16-21.
21. Julen O, Dubuisson JB, Lourenço AG. [\[Which contraception for women with increased risk of venous thromboembolism?\]](#). *Rev Med Suisse*. 2011 Feb 9;7(281):351-4, 356. French.
22. Liao PV, Dollin J. [Half a century of the oral contraceptive pill: historical review and view to the future](#). *Can Fam Physician*. 2012 Dec;58(12):e757-60. **Free PMC Article**
23. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. [Hormonal contraception and venous thromboembolism](#). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jul;91(7):769-78. Review.
24. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. [Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9](#). *BMJ*. 2011 Oct 25;343:d6423. **Free PMC Article**
25. Lidegaard O. [Critique of a Danish cohort study on hormonal contraception and VTE](#). *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 Apr;36(2):103-4; author reply 104-5. **Article**
26. Lidegaard Ø. [Hormonal contraception and venous thromboembolic risk in midlife women](#). *Maturitas*. 2013 Jan;74(1):1-2.
27. 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 Aug 7;345:e4944. Review. **Free PMC Article**
28. 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 Aug 7;345:e4944. Review. **Free PMC Article**
29. Milsom I, von Sydow H, Thörn AB, Björkelund C, Odland V. [\[Diffuse symptoms in young women may indicate venous thromboembolism. Important to ask about the use of combined hormonal contraception\]](#). *Lakartidningen*. 2012 Sep 19-26;109(38):1680-2. Swedish.
30. O'Brien SH. [Contraception-Related Venous Thromboembolism in Adolescents](#). *Semin Thromb Hemost*. 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]

31. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. [Contraception-related venous thromboembolism in a pediatric institution.](#) J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Jun;26(3):186-8.
32. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. [Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update.](#) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;27(1):25-34. Review.
33. Quijada Manuitt MA, Pedrós C, Quintana B, Arnau JM. [\[Hormonal contraception and venous thromboembolism.\]](#) Med Clin (Barc). 2013 Jun 19. pii: S0025-7753(13)00298-4. doi: 10.1016/j.medcli.2013.04.015. [Epub ahead of print] Spanish.
34. Reid R, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Best C, Dunn S, Lemyre M, Marcoux V, Menard C, Potestio F, Rittenberg D, Singh S, Senikas V; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. [SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010.](#) Int J Gynaecol Obstet. 2011 Mar;112(3):252-6.
35. Reid R; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. [SOGC clinical practice guideline. No. 252, December 2010. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update.](#) J Obstet Gynaecol Can. 2010 Dec;32(12):1192-204. English, French.
36. Rossi E, Ciminello A, Za T, Betti S, Leone G, De Stefano V. [In families with inherited thrombophilia the risk of venous thromboembolism is dependent on the clinical phenotype of the proband.](#) Thromb Haemost. 2011 Oct;106(4):646-54.
37. Rott H. [Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations.](#) Hamostaseologie. 2012;32(1):15-21.
38. Rott H. [Thrombotic risks of oral contraceptives.](#) Curr Opin Obstet Gynecol. 2012 Aug;24(4):235-40. Review
39. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, Kröger K, Bufe A. [Pulmonary embolism in young people. Trends in Germany from 2005 to 2011.](#) Hamostaseologie. 2013 Oct 31;34(1).
40. Shulman LP. [The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives.](#) Am J Obstet Gynecol. 2011 Oct;205(4 Suppl):S9-13. Review.
41. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. [Recent combined hormonal contraceptives \(CHCs\) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users.](#) Contraception. 2013 Jan;87(1):93-100.
42. Tchaikovski SN, Rosing J. [Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism.](#) Thromb Res. 2010 Jul;126(1):5-11. Review.
43. Trenor CC 3rd, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, Emans SJ. [Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach.](#) Pediatrics. 2011 Feb;127(2):347-57. Review.

**Free PMC Article**



44. Verhaeghe J. [Clinical practice: Contraception in adolescents](#). Eur J Pediatr. 2012 Jun;171(6):895-9. Review.
45. Xu H, Eisenberg DL, Madden T, Secura GM, Peipert JF. [Medical contraindications in women seeking combined hormonal contraception](#). Am J Obstet Gynecol. 2013 Nov 16. pii: S0002-9378(13)02035-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.023. [Epub ahead of print]
46. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, Marchbanks PA, Curtis KM. [Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review](#). Contraception. 2010 Jul;82(1):72-85.
47. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. [Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis](#). Arch Gynecol Obstet. 2013 Aug 4. [Epub ahead of print]
48. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. [Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use](#). Am J Hematol. 2008 Feb;83(2):97-102.
49. Meltzer ME, Lisman T, Doggen CJ, de Groot PG, Rosendaal FR. [Synergistic effects of hypofibrinolysis and genetic and acquired risk factors on the risk of a first venous thrombosis](#). PLoS Med. 2008 May 6;5(5):e97.
50. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. [Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations](#). Br J Haematol. 2007 Oct;139(2):289-96.
51. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. [Alcohol consumption is associated with a decreased risk of venous thrombosis](#). Thromb Haemost. 2008 Jan;99(1):59-63.
52. Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP, Dethlefsen C, Madsen PH, Tjønneland A, Kristensen SR. [Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism](#). Br J Haematol. 2010 Apr;149(2):273-9.
53. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. [Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study](#). J Thromb Haemost. 2009 Aug;7(8):1297-303.
54. Gaborit FS, Overvad K, Nørgaard M, Kristensen SR, Tjønneland A, Severinsen MT. [Alcohol intake and risk of venous thromboembolism. A Danish follow-up study](#). Thromb Haemost. 2013 Jul;110(1):39-45.
55. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. [Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring](#). Obstet Gynecol. 2013 Oct;122(4):800-8.
56. Donoso S E, Carvajal C JA. [\[The change in the epidemiological profile of maternal mortality in Chile will hinder the fulfillment of the Millennium 5th goal\]](#). Rev Med Chil. 2012 Oct;140(10):1253-62.
57. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. [Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study](#). BMJ. 2010 Mar 11;340:c927.