



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Evolución del estrógeno en la anticoncepción hormonal combinada: del etinilestradiol al estetrol pasando por el estradiol



I. Lete*

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Araba, Universidad del País Vasco, Vitoria, Álava, España

Recibido el 13 de octubre de 2021; aceptado el 10 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 9 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

Estetrol;
Drospirenona;
Anticonceptivo oral;
Seguridad;
Eficacia

Resumen El objetivo de este artículo ha sido el de analizar las evidencias disponibles sobre la eficacia y la seguridad de un nuevo anticonceptivo oral que contiene estetrol (E_4) y drospirenona (DRSP). Para ellos se ha efectuado una revisión de la literatura que ha incluido los estudios publicados sobre esta nueva formulación anticonceptiva. Los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 realizados han puesto de manifiesto que la combinación E_4 15 mg/DRSP 3 mg es eficaz para evitar el embarazo, es bien aceptada por las mujeres y no produce cambios de significado clínico en los parámetros de la coagulación. Para confirmar los resultados obtenidos en los ensayos en fase 2 y 3, es necesario un estudio en fase 4 que ponga de manifiesto el comportamiento de este nuevo anticonceptivo en la vida real.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Estetrol;
Drospirenone: Oral
contraceptive;
Safety;
Efficacy

Evolution of oestrogen in combined hormonal contraception: From ethinylestradiol to estetrol via estradiol

Abstract The objective of this article was to analyse the available evidence on the efficacy and safety of a new oral contraceptive containing estetrol (E_4) and drospirenone (DRSP). We conducted a literature review that included published studies on this new contraceptive formulation. Phase 2 and phase 3 clinical trials have shown that the E_4 15 mg/DRSP 3 mg combination is effective in preventing pregnancy, is well accepted by women, and does not produce clinically significant changes in coagulation parameters. To confirm the results obtained in phase 2 and 3 trials, a phase 4 study is necessary to reveal the behaviour of this new contraceptive in real life.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisignacio.letelasa@osakidetza.eus

Introducción

La anticoncepción hormonal combinada (AHC) se define como el uso de 2 tipos de hormonas esteroideas (estrógeno y gestágeno) con la finalidad de evitar un embarazo. El mecanismo de acción fundamental por el que los AHC evitan la gestación es la inhibición de la ovulación, además de actuar sobre el endometrio, espesar el moco cervical haciéndolo impenetrable y actuar sobre la motilidad de las trompas de Falopio¹. La eficacia y la efectividad de la AHC para evitar la gestación son elevadas² y, además, su uso se asocia a efectos beneficiosos no anticonceptivos bien establecidos³, razones por que este tipo de anticoncepción se ha utilizado y se sigue utilizando por un elevado número de mujeres en todo el mundo.

Datos de estudios europeos estiman que el 28% de las mujeres utilizan un AHC⁴, mientras que en España el porcentaje de mujeres en edad fértil que utiliza AHC es de alrededor el 23%, lo que significa un número total de 2 millones de mujeres⁵.

En la actualidad hay disponibles en el mercado multitud de tipos y formas de AHC, con diferentes compuestos, diferentes formulaciones y diferentes vías de administración. Uno de los principales motivos que ha impulsado el desarrollo de nuevas preparaciones anticonceptivas es el conocimiento de que su uso se asocia a un incremento del riesgo de presentar un tromboembolismo venoso.

En lo referente al componente estrogénico se dispone de dos tipos de estrógenos: el etinilestradiol (EE) y el estradiol (E₂) bien en forma de valerato bien como 17 βE₂. Próximamente estará disponible un nuevo anticonceptivo oral que contiene estetrol, un estrógeno sintetizado por el hígado fetal, en combinación con drospirenona (DRSP), y por este motivo hemos querido hacer esta revisión.

Historia de la píldora anticonceptiva

Enovid®, la primera píldora anticonceptiva, contenía 75 μg de mestranol y 5 mg de noretisterona, y fue comercializada por la compañía Searle® en el año 1961. La idea inicial era la de producir un anticonceptivo con solo noretisterona, pero antes de su lanzamiento se evidenció que se necesitaba un estrógeno para garantizar un control adecuado del ciclo, garantizar la eficacia de los anticonceptivos y contrarrestar los efectos androgénicos de los primeros gestágenos de forma que a la noretisterona se le añadió el mestranol. En la AHC, el gestágeno es el responsable del efecto anticonceptivo, mediante la inhibición de la ovulación, mientras que el papel fundamental del estrógeno es el de estabilizar el endometrio y facilitar un adecuado control del ciclo¹.

Los primeros gestágenos utilizados en AHC fueron la noretisterona y, posteriormente, el levonorgestrel, gestágenos derivados de la 19-nor-testosterona con efectos androgénicos. Debido a su perfil androgénico se pensó que los anticonceptivos que contenían estos gestágenos inducían un mayor riesgo de trombosis arterial (dependiendo del tipo y nivel de gestágeno) en base a sus efectos sobre el metabolismo lipídico⁶. El conocimiento de los efectos androgénicos de los primeros gestágenos condujo al desarrollo de gestágenos no androgénicos, diseñados para no tener acciones androgénicas o estrogénicas y tener una actividad más

cercana a la progesterona. La hipótesis para el desarrollo de los nuevos gestágenos fue que los gestágenos no androgénicos tendrían un efecto neutro sobre el metabolismo y la enfermedad cardiovascular⁷.

La síntesis de nuevos gestágenos permitió la reducción de las dosis de EE y, así, comenzó el desarrollo de nuevos gestágeno y de nuevas formulaciones anticonceptivas (trifásicos, bifásicos).

Anticoncepción hormonal combinada y enfermedad tromboembólica venosa

Desde su introducción en el mercado norteamericano en el año 1957 con la indicación de tratamiento de desórdenes menstruales, la píldora anticonceptiva ha experimentado una continua evolución con la finalidad, fundamentalmente, de mejorar su seguridad y tolerabilidad⁸. Prácticamente desde el inicio de uso de la anticoncepción oral se supo que uno de los efectos secundarios que presentaba era la posibilidad de inducir enfermedad tromboembólica venosa (ETV)⁹.

El mecanismo por el que el uso de anticonceptivos orales se asocia a un incremento del riesgo de padecer una ETV está asociado al componente estrogénico de los mismos y mediado por el efecto de los estrógenos en la síntesis de factores de la coagulación y tiene una relación dosis dependiente: a mayor dosis de EE mayor riesgo de ETV¹⁰. Se puede hablar de una verdadera curva dosis-efecto: una reducción del contenido de estrógenos de aproximadamente un 50% conduce a una reducción de la tasa de complicaciones del 30%¹¹. Por ello, se decidió reducir la dosis de EE diaria para tratar de disminuir el riesgo de ETV.

Sin embargo, a pesar de la disminución de la dosis de EE todavía persiste un efecto residual sobre la ETV¹², que hace que existan limitaciones para el uso más amplio de la AHC basadas en su seguridad. Una revisión sistemática y metaanálisis española determinó que el riesgo de ETV es menor para los anticonceptivos hormonales combinados que contienen levonorgestrel¹³, y el estudio concluyó que el uso de cualquier AHC incrementa el riesgo de padecer una ETV, pero en mucho menor grado que el embarazo, que es la circunstancia que la AHC pretende evitar.

En base a los conocimientos adquiridos tras el escándalo de las píldoras con gestágenos de tercera generación en el año 1995¹⁴ las autoridades sanitarias europeas (EMA) concluyen que el uso de píldoras que contienen LNG (segunda generación) se asocia con un riesgo menor de ETV que el uso de píldoras de tercera generación¹⁵.

En este posicionamiento prevalecía el concepto de seguridad del anticonceptivo sobre otros factores que los profesionales sanitarios y las mujeres valoramos también, como por ejemplo el hecho de utilizar gestágenos no androgénicos (el LNG es un gestágeno androgénico) para evitar efectos secundarios indeseables como acné y/o hirsutismo¹⁶.

Papel de las hormonas esteroideas en la enfermedad tromboembólica venosa

Desde hace muchos años se sabe que la hormona responsable de incrementar el riesgo de ETV en usuarias de

anticonceptivos combinados es el componente estrogénico, de una manera dosis dependiente: a mayor dosis de estrógeno, mayor riesgo de ETV¹⁷ y más recientemente se ha sabido que a nivel hepático, los efectos androgénicos de los gestágenos se oponen a los efectos del EE sobre los parámetros hemostáticos¹⁸. En general se considera que los efectos trombóticos de la AHC dependen, finalmente, de la estrogenicidad total del preparado que utilizemos y dicha estrogenicidad viene condicionada por la interacción entre el estrógeno y el gestágeno utilizados¹⁹. La estrogenicidad de un determinado anticonceptivo combinado puede evaluarse mediante la medición de los niveles de SHBG²⁰ y es sabido que a mayor estrogenicidad se producen más y mayores cambios en los marcadores de riesgo de ETV²¹. Los nuevos gestágenos menos androgénicos han perdido parte de su capacidad de oponerse a los efectos del etinilestradiol⁶ y en este contexto se produce la llamada «paradoja hipoestrogénica» en la que se observa que los AHC de dosis baja que contienen gestágenos de tercera o cuarta generación tienen una mayor «estrogenicidad total» en comparación con los AHC de segunda generación que contienen LNG de forma que la reducción de la androgenicidad de los gestágenos conduce a un desequilibrio «hiperestrogénico» que aumenta el riesgo de TEV.

Para evitar los problemas de seguridad asociados al componente estrogénico una posible solución es la de eliminarlo de la AHC y utilizar anticonceptivos con solo gestágenos. Solucionamos, de esta manera un problema, pero aparecerán nuevas preocupaciones, básicamente relacionadas con el control del ciclo, puesto que las píldoras de gestágeno solo pueden presentar un perfil de sangrado que conduce a problemas de adherencia, especialmente en mujeres más jóvenes²².

Además, eliminar el estrógeno supone prescindir de los efectos deseados que provee como: supresión de la secreción de FSH que evita la selección y el desarrollo de un folículo dominante, mantenimiento de la estabilidad endometrial, potenciación de la acción del gestágeno por aumento de la concentración intracelular de receptores de progesterona o el efecto antiandrogénico⁸. Por estas razones todavía muchas mujeres optan por seguir utilizando AHC²³.

Estradiol en anticoncepción hormonal combinada

Como consecuencia del riesgo tromboembólico asociado a los AHC con alta dosis de EE, a finales de la década de los años 70 del siglo XX se intentó desarrollar anticonceptivos con estradiol²⁴. En el año 1980 se publicaron los resultados de un ensayo clínico realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que se compararon 2 anticonceptivos orales que contenían acetato de noretisterona como gestágeno y, o bien 50 µg de EE, o 4 mg de E₂ más 2 mg de estriol²⁵. En el ensayo participaron 925 mujeres de las que 458 recibieron el anticonceptivo con estrógenos naturales. Durante los 12 meses de seguimiento los 2 tipos de AHC tuvieron la misma eficacia anticonceptiva, pero el AHC con estrógenos naturales presentó un peor control del ciclo que el que contenía EE, y esta fue la razón más importante para su abandono. Este primer ensayo clínico ya puso de manifiesto que el E₂ combinado con los primeros gestágenos

presentaba buena eficacia anticonceptiva pero mal control del ciclo.

Otro ensayo clínico doble ciego y aleatorizado publicado en el año 1981 y en el que se incluyeron 111 pacientes obtuvo resultados similares al ensayo de la OMS²⁶. La conclusión de estos estudios iniciales con E₂ fueron que esta formulación no era aceptable para ser utilizada como anticonceptivo por la alta tasa de irregularidades menstruales que presentaba y su investigación y desarrollo se abandonó en aquel momento²⁷. La posterior síntesis de gestágenos con mayor actividad sobre el endometrio, como el dienogest o el acetato de nomegestrol, facilitó la vuelta a la investigación de nuevos anticonceptivos orales con estradiol.

El primer anticonceptivo conteniendo E₂ comercializado fue el que combinaba E₂ valerato con dienogest/E₂ V/DNG) en pauta cuatrifásica de 26 días de tratamiento activo y 2 libres de hormonas, pauta que provee un mejor control del ciclo que la pauta monofásica en este tipo de combinado hormonal²⁸. La eficacia anticonceptiva y el control del ciclo de este AHC fue evaluada en varios ensayos clínicos cuyos resultados fueron recogidos en un artículo de revisión que concluyó que el AHC con E₂ valerato y dienogest es eficaz para evitar el embarazo, presenta un patrón de sangrado aceptable y es seguro para las mujeres que lo utilizan²⁹. Posteriormente, un estudio prospectivo de vigilancia epidemiológica realizado en EE. UU. y 7 países europeos puso de manifiesto un menor riesgo de tromboembolismo en las usuarias de E₂ V/DNG que en las usuarias de otros AHC con EE³⁰, excepto para los preparados con LNG y, además, una mayor efectividad anticonceptiva³¹.

Unos pocos años más tarde se produce el lanzamiento de un segundo AHC que contiene estradiol, en este caso se trata de uno que contiene 1,5 mg de 17 β E₂ y 2,5 mg de nomegestrol en pauta monofásica de 24 días de principio activo y 4 libres de hormonas. Estas nuevas píldoras anticonceptivas tuvieron una relativamente buena aceptación por parte de las mujeres españolas como se puso de manifiesto en un estudio en el que se incluyeron 14.900 mujeres que iniciaban o reiniciaban un tratamiento con un AHC y fueron informadas, durante el consejo anticonceptivo, de la existencia de preparados con estradiol³². El 83% de las participantes eligió un AHC que contenía un estrógeno «natural». Además, en un estudio prospectivo de 6 ciclos de duración se pudo demostrar que las mujeres que utilizaron el anticonceptivo con 17 β E₂ y nomegestrol presentaban una mejor calidad de vida que las que utilizaban preservativos o AHC con EE³³.

De la misma manera que con el AHC con E₂ valerato y dienogest, el anticonceptivo con 17 β E₂ y nomegestrol ha sido objeto de un estudio de seguridad en fase 4 para determinar su efecto sobre el riesgo de tromboembolismo venoso y su efectividad³⁴. Los resultados de este amplio estudio epidemiológico realizado en 12 países de Europa, América y Oceanía, en el que se incluyeron 101.498 mujeres acaban de salir a la luz tras 2 años de seguimiento a las pacientes incluidas³⁵. El estudio PRO-E₂ se diseñó como un estudio de no inferioridad y comparó los eventos trombóticos en 49.598 usuarias del AHC con E₂ y nomegestrol y en 51.900 usuarias de un AHC con EE y LNG. Durante el periodo de seguimiento se produjeron 34 eventos trombóticos, 9 entre las usuarias de E₂ /NOMAC. El riesgo relativo de presentar ETV para el grupo estudio compuesto por las mujeres que

tomaban E₂ /NOMAC fue de 0,65 (IC 95%: 0,28-1,48). Asimismo, la tasa de fallos anticonceptivos fue menor para el grupo de mujeres que utilizó E₂ /NOMAC. La conclusión final de este estudio fue que E₂ /NOMAC no es inferior a EE/LNG en el posible riesgo de ETV y que no existen diferencias en la tasa de ETV entre ambos tipos de anticonceptivos orales.

El desarrollo de AHC con estrógenos «naturales» que comparten la estructura del estradiol, dio lugar a la investigación de nuevos anticonceptivos basados en otros estrógenos, como el estetrol.

Estetrol

El estetrol (E₄) es un estrógeno producido por el hígado fetal, descubierto en el año 1965³⁶ y únicamente se encuentra durante la gestación, entre la semana 9 y el final de la misma³⁷. El E₄ tiene una semivida de 20-28 h, muy superior a las 2 h del E₂ lo que le aporta interesantes aspectos clínicos³⁸. Inicialmente se estimó que el E₄ podría ser un marcador del bienestar fetal y se trabajó experimentalmente en este sentido, pero 20 años más tarde se abandonó esta línea de investigación debido a que E₄ es un estrógeno débil que se comporta con gran variabilidad intra e inter individual³⁷.

El E₄ tiene una alta afinidad por los receptores estrogénicos, tanto por el receptor α como por el β y nula o poca afinidad por los receptores de corticoides o de testosterona, lo que le convierte en un estrógeno muy selectivo por sus receptores y con un buen perfil de seguridad³⁸. En base a su perfil farmacológico E₄ ha sido catalogado con un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM) con mayor afinidad por los receptores α y capacidad para ser utilizado en la práctica clínica³⁹. Los estudios in vitro realizados con células mamarias y líneas celulares de cáncer de mama han demostrado que E₄ tiene una actividad estrogénica muy débil en el tejido mamario⁴⁰.

Los primeros estudios experimentales para la aplicación clínica del E₄ se realizaron en el ámbito de la menopausia y la terapia hormonal de sustitución y se pudo comprobar que E₄ tenía una actividad antigonadotropa importante con un impacto muy limitado en los factores de la coagulación^{41,42}. Posteriormente se evaluó la posibilidad de utilizar E₄ como componente estrogénico de un AHC y se desarrolló un programa de búsqueda de dosis de E₄ y de búsqueda de gestágeno acompañante. En el primer ensayo clínico aleatorizado publicado con E₄ se comparó la capacidad de inhibir la ovulación de 4 diferentes combinaciones de E₄ con DRSP o LNG⁴³. La conclusión de este estudio en fase II de búsqueda de dosis fue la de seguir investigando una formulación con 20 mg de E₄ e incluir estudios con 15 mg⁴⁴.

El siguiente paso fue el de evaluar el patrón de sangrado de dos dosificaciones diferentes de E₄ (15 y 20 mg/día) combinadas con 3 mg de DRSP o 150 μ g de LNG. Para ello se diseñó un ensayo clínico aleatorizado comparativo con un AHC disponible en aquel momento con estrógeno natural: E₂ V/DNG en el que participaron 389 pacientes. La conclusión del ensayo fue que la combinación de 15 mg de E₄ con 3 mg de DRSP presentaba el mejor control del ciclo⁴⁵.

La DRSP es un gestágeno derivado de la espironolactona con propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides que ha sido muy experimentado y utilizado en AHC⁴⁶. Fue

elegida para acompañar al E₄ por sus buenos resultados farmacodinámicos puesto que los estudios realizados en fase II demostraron que la combinación 15 mg E₄/3 mg DRSP tiene un mínimo impacto en los parámetros metabólicos⁴⁷, inhibe eficazmente la ovulación⁴⁸, provee un buen control del ciclo y mejora la calidad de vida de las mujeres que lo utilizan⁴⁵.

La eficacia anticonceptiva de la combinación 15 E₄/3 DRSP se evaluó en dos ensayos clínicos no comparativos en fase III, uno realizado en EE. UU. y Canadá⁴⁹ y el otro realizado en Europa y Rusia⁵⁰, ambos con el mismo diseño y con un año de seguimiento de las pacientes. En el estudio europeo se incluyeron 1.553 mujeres y se produjeron 5 embarazos durante 17.037 ciclos lo que arroja un Índice de Pearl de 0,38 (IC 95%: 0,12-0,89) para el grupo de mujeres de 18 a 50 años y de 0,47 (IC 95%: 0,15-1,11) para el grupo de 18 a 35 años de edad. Durante el estudio se produjo un evento adverso grave, un tromboembolismo en la pierna en una paciente y un 9,1% de las mujeres abandonaron el estudio debido a la aparición de efectos secundarios.

En el estudio americano se incluyeron 1.864 mujeres y observaron 26 embarazos durante 12.763 ciclos con un Índice de Pearl de 2,65 (IC 95%: 1,73-3,88). En este estudio no se produjo ningún evento trombótico y la tasa de abandono debido a la aparición de efectos secundarios fue del 7,1%.

La tasa de complicaciones trombóticas en el conjunto de las mujeres incluidas en los estudios fase III fue baja, y este hecho pudo tener relación con el uso de un estrógeno natural que modifica menos los factores de la coagulación⁵¹. En un estudio en el que se comparó el impacto en los niveles plasmáticos de SHBG y angiotensina y 12 marcadores de la hemostasia de dos formulaciones de E₄ (5 o 10 mg)/DRSP con un anticonceptivo con EE 20 μ g/DRSP se observó que los anticonceptivos con E₄ tenían un menor impacto en los parámetros de la coagulación que el anticonceptivo con EE⁴². Otro ensayo aleatorizado en el que se comparó E₄ 15 mg/DRSP 3 mg con EE 30 μ g/LNG 150 μ g y EE 20 μ g/DRSP 3 mg evaluó algunos marcadores de la hemostasia durante los 6 ciclos de duración del estudio. En el grupo E₄/DRSP los cambios observados en los parámetros de la coagulación fueron menores o similares a los observados en el grupo EE/LNG, lo que viene a corroborar el hecho de que los estrógenos naturales tienen un menor impacto en la coagulación⁵². En este mismo estudio se analizaron los efectos metabólicos y endocrinológicos de los tres anticonceptivos evaluados. La conclusión fue que el impacto sobre las gonadotropinas, cortisol, globulina transportadora de cortisol, angiotensinógeno, SHBG y triglicéridos fue menos pronunciado en el caso del anticonceptivo con E₄ que en el del anticonceptivo con EE⁴⁷.

Conclusión

Los nuevos desarrollos en anticoncepción hormonal se centran en el uso de métodos libres de estrógenos o en el uso de estrógenos naturales, diferentes al EE. El desarrollo clínico de un AHC con E₄ y DRSP ha demostrado que esta combinación en una pauta de administración de 24 + 4 días es eficaz para evitar el embarazo y tiene un mínimo impacto sobre los marcadores de la hemostasia y los parámetros subrogados de la enfermedad tromboembólica. Los estudios epidemiológicos realizados con los AHC que contienen E₂ han puesto de

manifiesto su mayor seguridad frente a los AHC que contienen EE y gestágenos diferentes al LNG y la no inferioridad frente a los últimos. Todos los datos preclínicos y clínicos que se manejan con el AHC con E₄/DRSP apuntan en la misma dirección que el E₂ combinado con dienogest o acetato de nomegestrol. No obstante, será necesario demostrar este menor impacto en estudios epidemiológicos prospectivos en fase 4. Además, el nuevo anticonceptivo presenta un mejor control del ciclo que los que contienen E₂ con dienogest, por lo que puede ser bien valorado por las usuarias.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este artículo se ha escrito con una beca de Gedeón Richter España.

Conflicto de intereses

El autor es miembro de comités asesores de Organon España y Adamed España, y ha recibido honorarios por ponencias en actividades organizadas por Organon, Adamed, Theramex y Exeltis Latam.

Bibliografía

- Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1263–9.
- Kakaiya R, Lopez LL, Nelson AL. Women's perceptions of contraceptive efficacy and safety. *Contracept Reprod Med*. 2017;2:1–6.
- Brant AR, Ye PP, Teng SJ, Lotke PS. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception: Established benefits and new findings. *Cur Obstet Gynecol Reports*. 2017;6:109–17.
- Cibula D. Women's contraceptive practices and sexual behaviour in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13:362–75.
- Observatorio de la Sociedad Española de Contracepción. Encuesta SEC 2020. [consultado 31 Ago 2021] Disponible en: [http://hosting.sec.es/descargas/Encuesta.%20anticoncepcion 2020.pdf](http://hosting.sec.es/descargas/Encuesta.%20anticoncepcion%202020.pdf).
- Sitruk-Ware R. Reprint of pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008;61:151–7.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metabol Dis*. 2011;12:63–75.
- Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(sup2):S12–8.
- Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961;ii:1146–7.
- Thorogood M. Oral contraceptives and cardiovascular disease: An epidemiologic overview. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 1993;2:3–16.
- Böttiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: Effects of lowering oestrogen content. *Lancet*. 1980;315:1097–101.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ*. 2009;339:557–60.
- Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives Systematic review and meta-analysis. *Europ J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17:7–29.
- Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: Analysis of General Practice Research Database. *BMJ*. 2000;321:477–9.
- European Medicines Agency [consultado 25 Ago 2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/position/cmp-concludes-its-assessment-third-generation-combined-oral-contraceptives-risk-venous_en.pdf.
- Svensson J, Fick J, Brandt I, Brunström B. The synthetic progestin levonorgestrel a potent androgen in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Envir Sci Tech*. 2013;47:2043–51.
- Gonçalves BB, de Alencar RB, Neto MLR, de Alencar MDFB. Mechanisms of hypercoagulability promoted by oral combined contraceptives. *Int J Med Invest*. 2013;2:69–73.
- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006;12:169–78.
- Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2010;126:5–11.
- Odlind V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?: A discussion based on recent recommendations from the European agency for evaluation of medicinal products regarding third generation oral contraceptive pills. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:482–90.
- Chabbert-Buffet N, Gerris J, Jamin C, Lello S, Lete I, Lobo P, et al. Toward a new concept of "natural balance" in oral estrogen-progestin contraception. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:891–6.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4944>.
- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users. *Clin Drug Invest*. 2010;30:749–63.
- Calaf J. After 50 years of ethinylestradiol, another oestrogen in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15:1–3.
- Koetsawang S, Mandlekar AV, Krishna UR, Purandare VN, Deshpande CK, Chew SC, et al. A randomized, double-blind study of two combined oral contraceptives containing the same progestogen, but different estrogens. *Contraception*. 1980;21:445–9.
- Serup J, Bostofte E, Larsen S, Westergaard J. Effectivity and acceptability of oral contraceptives containing natural and artificial estrogens in combination with a gestagen. A controlled double-blind investigation. *Act Obstet Gynecol Scand*. 1981;60:203–6.
- Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010;81:8–15.
- Hoffmann H, Moore C, Zimmermann H, Elger W, Schwarz S, Gräser T, et al. Approaches to the replacement of ethinylestradiol by natural 17β-estradiol in combined oral contraceptives. *Exp Toxicol Pathol*. 1998;50:458–64.

29. Nahum GG, Parke S, Wildt L, Palacios S, Roemer T, Bitzer J. Efficacy and tolerability of a new oral contraceptive containing estradiol and dienogest. In *Obst Gynecol*. 2008;111, 155-155.
30. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: Results from the extended INAS-SCORE study. *Front Womens Health*. 2020;5:1-8.
31. Barnett C, Dinger J, Minh TD, Heinemann K. Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive—results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24:247-50.
32. Lete I, Barbado N, Ugarte L, Borrego RS, Viuda E. (2015) A cross-sectional study of the choice of oral estrogen contraceptives in women seeking contraceptive counseling: What type of pill do women prefer after being counseled. *Gynecol Obstet*. 2015;5:100321.
33. Lete I, de la Viuda E, Pérez-Campos E, Martínez MÁG, Sanchez-de la Rosa R, Novalbos J, et al. Effect on quality of life of switching to combined oral contraception based on natural estrogen: An observational, multicentre, prospective phase IV study (ZOCAL Study). *Eu J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21:276-84.
34. Prospective Controlled Cohort Study on the Safety of a Monophasic Oral Contraceptive Containing Norgestrel Acetate (2.5 mg) and 17 β -estradiol (1.5 mg) (PRO-E2) [consultado 11 Sep 2021] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01650168>.
35. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5 mg) and 17 β -estradiol (1.5 mg) (PRO-E2 Study): Risk of venous thromboembolism and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26:439-46.
36. Hagen AA, Barr M, Diczfalussy E. Metabolism of 17 β -oestradiol-4-14C in early infancy. *Eur J Endocrinol*. 1965;49:207-20.
37. Holinka CF, Diczfalussy E, Bennink HJC. Estetrol: A unique steroid in human pregnancy. *J Ster Biochem Mol Biol*. 2008;110:138-43.
38. Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJT. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(Suppl): S31-40.
39. Coelingh Bennink HJT, Holinka CF, Diczfalussy E. Estetrol review: Profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11(sup1):S47-58.
40. Gérard C, Blacher S, Communal L, Courtin A, Tskitishvili E, Mestdagt M, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224:85-95.
41. Bennink HJC, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: Results from a multiple-rising-dose study. *Menopause*. 2017;24:677-85.
42. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJ, Neuteboom J, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95:140-7.
43. Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20:476-89.
44. Mawet M, Gaspard U, Foidart JM. Estetrol as estrogen in a combined oral contraceptive, from the first in-human study to the contraceptive efficacy. *Eur Gynecol Obstet*. 2021;3:13-21.
45. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: Results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94:366-73.
46. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62:29-38.
47. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103:213-21.
48. Duijkers I, Klipping C, Kinet V, Jost M, Bastidas A, Foidart JM. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception*. 2021;103:386-93.
49. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104:222-8.
50. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: A clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16840>.
51. Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C, Lello S, Lobo P, Nappi RE, et al. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20:329-43.
52. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102:396-402.