



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL VERSUS
ESTETROL/DROSPIRENONA COMO MÉTODO
ANTICONCEPTIVO EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: MELISSA YAJAIRA ESPINOZA PEÑAFIEL

DIRECTOR: DRA. ROSA OLIVA LEMA GUAMÁN

AZOGUES-ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL VERSUS
ESTETROL/DROSPIRENONA COMO MÉTODO
ANTICONCEPTIVO EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: MELISSA YAJAIRA ESPINOZA PEÑAFIEL

DIRECTOR: DRA. ROSA OLIVA LEMA GUAMÁN

AZOGUES-ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Melissa Yajaira Espinoza Peñafiel portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0350188975. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación "**Eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol versus estetrol/drospirenona como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil. Revisión sistemática**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 20 de mayo de 2026


F:

Melissa Yajaira Espinoza Peñafiel

C.I. 0350188975

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

DOCENTE RESPONSABLE DE TITULACIÓN

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **"Eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol versus estetrol/drospirenona como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil. Revisión sistemática"**, realizado por: **Melissa Yajaira Espinoza Peñafiel**, con documentos de identidad: **0350188975**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 20 de mayo de 2026



Dr. Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

1104105216

RESPONSABLE DE TITULACIÓN



AGRADECIMIENTO

Los resultados obtenidos tras la realización de este trabajo, merece expresar mi más profundo agradecimiento a la Dra. Rosa Oliva Lema, mi tutora, quien a pesar de ciertas dificultades por el tiempo que demanda su vida profesional aceptó guiar mi trabajo de titulación, transmitiéndome su gran conocimiento por medio de comentarios valiosos que contribuyeron a la finalización del mismo. Su apoyo y dedicación brindada tendrán muy pronto su recompensa, ya que Diosito se encargará de bendecir, así como de guiar su camino al éxito tanto en su vida profesional como personal. Muchas Gracias Doctora.

Además, quiero agradecer a mis docentes de titulación Cristóbal Espinoza y Juan Carlos Pesántez por sus conocimientos impartidos, su paciencia y apoyo demostrado a lo largo de estos semestres para la culminación de este trabajo de investigación.

Por último, muchas gracias a mi hermano Michael, a mi tío Hernán Espinoza por ser mi pilar fundamental en mi formación académica. Asimismo, a Edison por su compañía incondicional y sus ánimos, así como demás familiares y amigos, este logro también es gracias a ustedes.

Con mucho cariño, respeto y agradecimiento.

Melissa Espinoza Peñafiel.

DEDICATORIA

La concepción de esta revisión sistemática como trabajo investigativo para la obtención del título de médico general del Ecuador, está dedicado en primer lugar a Dios como mi fuente de inspiración, soporte, y sabiduría, ya que él con su invaluable poder siempre guio mi camino, dándome la fortaleza necesaria para enfrentar la vida, así como el amor incondicional que lleno siempre mi corazón haciendo que cada día ame profundamente a mi profesión, con el objetivo únicamente de cambiar vidas prestando un servicio de calidad a la colectividad.

En segundo lugar, dedico este logro que tanto es suyo como mío, a mis papás Walter y Sandra por siempre procurar mi estabilidad, educación siendo mi sustento en cada momento y nunca dudar de mi capacidad e inteligencia en cada reto presentado durante mi vida y carrera profesional. Es por ellos, que hoy he logrado continuar y llegar a mi objetivo más alto, haciendo realidad este gran sueño anhelado.

Finalmente, dedicó a todas aquellas personas que depositaron su confianza en mí, entre ellas vale la pena mencionar a la Señora Filomena Carvajal, y a mis abuelitos Manuel Peñafiel y Oliva Romero, de modo que sin su apoyo esto no habría sido posible.

Con profundo amor y admiración.

Melissa Espinoza Peñafiel.

Eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol versus estetrol/drospirenona como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil. Revisión sistemática

Melissa Yajaira Espinoza Peñafiel, Rosa Oliva Lema Guamán.

Universidad Católica de Cuenca, melissa.espinoza.75@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: Ante el incremento de casos de embarazos en mujeres en edad fértil en los últimos años, la comunidad científica ha buscado varias alternativas anticonceptivas que permitan una mayor eficacia para prevenir una concepción no deseada, pero a la vez, presente menores efectos adversos por su aplicación. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de drospirenona/etinilestradiol versus estetrol/drospirenona como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil. Metodología: Revisión sistemática basada en PRISMA 2020. Se incluyeron estudios publicados en los últimos 12 años en inglés y español relacionados con ambos anticonceptivos orales combinados. La búsqueda se realizó en Scopus, PubMed, Web of Science, SciELO, Taylor & Francis, Cochrane Library y Embase. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron mediante las herramientas NHLBI y RoB2 de Cochrane. Resultados: El 64 % de los estudios cumplieron todos los criterios de calidad de la NHLBI y el 64,1 % presentó bajo riesgo de sesgo. Ambos anticonceptivos demostraron ser eficaces y seguros. Sin embargo, EE/drospirenona mostró mayor eficacia anticonceptiva, con un índice de Pearl promedio de 0,722 embarazos por 100 mujeres-año, mientras que E4/drospirenona presentó un índice promedio de 1,424 embarazos por 100 mujeres-año. No obstante, E4/drospirenona evidenció menor incidencia de efectos adversos como cefalea (7,2 %), mastalgia (0,75 %), metrorragia (0,9 %) y acné (3,10 %), mostrando mejor tolerabilidad. Conclusión: Los resultados demuestran que el EE/ Drospirenona es la opción anticonceptiva más eficaz, mientras que E4/Drospirenona presenta una mayor seguridad.

Palabras clave: fertilidad, drospirenona/etinilestradiol, estetrol/drospirenona, eficacia, efectos adversos

Efficacy and Safety of Drospirenone/Ethinyl Estradiol Versus Estetrol/Drospirenone as a Contraceptive Method in Women of Childbearing Age. A Systematic Review

ABSTRACT

Background: Given the increase in pregnancies among women of childbearing age in recent years, the scientific community has sought various contraceptive alternatives that offer greater efficacy in preventing unintended pregnancy while causing fewer adverse effects. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of drospirenone/ethinyl estradiol versus estriol/drospirenone as a contraceptive method in women of childbearing age. **Methodology:** Systematic review based on PRISMA 2020. Studies published in the last 12 years in English and Spanish related to both combined oral contraceptives were included. The search was conducted in Scopus, PubMed, Web of Science, SciELO, Taylor & Francis, the Cochrane Library, and Embase. Methodological quality and risk of bias were assessed using the NHLBI and Cochrane RoB2 tools. **Results:** The 64% of studies met all NHLBI quality criteria, and 64.1% had a low risk of bias. Both contraceptives were shown to be effective and safe. However, EE/drospirenone demonstrated greater contraceptive efficacy, with an average Pearl Index of 0.722 pregnancies per 100 woman-years, while E4/drospirenone had an average index of 1.424 pregnancies per 100 woman-years. Nevertheless, E4/drospirenone showed a lower incidence of adverse effects such as headache (7.2%), breast pain (0.75%), breakthrough bleeding (0.9%), and acne (3.10%), demonstrating better tolerability. **Conclusion:** The results show that EE/drospirenone is the most effective contraceptive option, while E4/drospirenone is safer.

Keywords: fertility, drospirenone/ethinyl estradiol, estriol/drospirenone, efficacy, adverse effects

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
ÍNDICE	VII
INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO.....	4
Anticoncepción	4
Tipos de MAC.....	5
Anticonceptivos Orales Combinados	5
Anticonceptivo drospirenona/etinilestradiol.....	6
Anticonceptivo Estetrol/Drospirenona	7
METODOLOGÍA.....	8
Diseño de estudio	8
Criterios de elegibilidad.....	8
Fuentes de información	9
Proceso de selección de estudios.....	11
Lista de datos	11
Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlada	11
Medida de efecto	13
Medidas de síntesis.....	13
Evaluación del sesgo en la publicación	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	25
LIMITACIONES	28
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	30

INTRODUCCIÓN

La planificación familiar ha sido valorada como una de las estrategias de salud pública más eficientes para garantizar la salud materna, así como neonatal, y, por ende, una mejor calidad de vida para las mujeres en edad reproductiva. A lo largo, de los últimos años, los avances en lo que respecta a la anticoncepción ha facilitado un mayor acceso a métodos eficaces como seguros, sin embargo, existen desafíos en términos de adherencia, eficacia y seguridad anticonceptiva, lo que resulta en un impacto significativo en la salud pública global. Además, la falta de información, la incertidumbre por los efectos adversos y las barreras socioculturales siguen limitando el correcto uso de los mismos, particularmente en zonas de bajos recursos económicos (1).

En el año 2021 a nivel mundial se registró un promedio de 1900 millones de mujeres en edad reproductiva de entre 15-49 años, de las cuales, 1100 millones demandan de una planificación familiar apropiada, un 166 millones experimentan una necesidad no satisfactoria sobre la anticoncepción y 634 millones usan opciones anticonceptivas modernas efectivas (1) (2).

Hay que considerar que, entre la población femenina existe cierto desinterés por la adherencia a los métodos anticonceptivos (MAC) y esto ha llevado al aumento de la mortalidad materna, claro está que, no de forma directa, pero si se relacionan a ciertos factores como: población pobre (10%) y los trastornos hipertensivos (68%), que son los culpables de prácticamente el 75% de muertes maternas que se producen anualmente (3).

A esto la Organización Mundial de la Salud (OMS) le suma que, unas 286.000 féminas en 2020, fallecieron durante o posterior al embarazo o el parto, es decir, el 95% de todas las muertes maternas se produjeron en el citado año, en las naciones de ingresos bajos y medianos bajos, y la gran mayoría se pudo haber evitado si las mujeres hubieran tenido acceso a información y control anticonceptivo, incluyendo la adherencia a los métodos anticonceptivos (4).

En el año 2022, el porcentaje de mujeres en edad reproductiva que se encuentran satisfechas con los diversos anticonceptivos modernos aumentó el 77,5% en todo el mundo (5). Sin embargo, en el 2019 en varios países de Latinoamérica como Haití se registró la tasa de prevalencia más baja (31,3 %) con respecto a la utilización de anticonceptivos modernos, seguido de Bolivia (34,6 %), evidenciándose un incremento

de embarazos adolescentes y embarazos no deseados (2,1%) (3,1). Caso contrario de lo encontrado en países como Cuba, Colombia, Brasil y Paraguay, donde la prevalencia de la utilización de anticonceptivos estuvo alrededor del 70% (6).

En el país de Ecuador en lo que respecta al año 2018, se constató que el 7,5 % de las mujeres en edad reproductiva, es decir, sexualmente activas presentan necesidades insatisfechas de planificación familiar frente a los anticonceptivos convencionales, lo que quiere decir que este grupo poblacional no utilizan métodos efectivos de prevención. Asimismo, a nivel nacional las mujeres que no acceden a las diferentes opciones anticonceptivas se deben a la inactividad sexual (58,9%) desconocimiento (16,6%) o problemas en la adquisición (25,3%) y la falta de adherencia por los efectos colaterales (3,3%) (7).

Y es que la falta de adherencia a los métodos anticonceptivos es un tema bastante común entre la población femenina a nivel general. En estudios como de Valle et al. (8) realizado en España dan a conocer que las mujeres son reacias en el uso de la anticoncepción por factores como: aumento de peso (69%), les falta conocimientos sobre estos métodos (6%) y en el caso de las adolescentes, el no poder solicitar consulta médica sin permiso de los padres (12%). Mientras que, en el estudio de Gramajo (9) realizado en Perú, los factores se relacionan más con el entorno socioeconómico de las mujeres, pues quienes residen en la zona rural tiene 1,06 veces mayor riesgo de abandonar la anticoncepción, el estado civil de conviviente tiene 1,06 veces más peligro de no adherencia a las opciones anticonceptivas y el tener un estrato socioeconómico bajo representa un 1,03 más riesgo de falta de adherencia a los métodos anticonceptivos.

De ahí nace la importancia que, al momento de escoger una opción de planificación familiar se considere su elección según su eficacia y seguridad, estando las píldoras entre los métodos más efectivos, pues tienen una eficacia aproximada del 91% al 99%, dependiendo del uso individual (10). Sobre todo, porque la falta de prevención se convierte en un factor importante que incide en casos de mortalidad materna, abandono de niños, especialmente entre la población en un nivel socioeconómico medio – bajo y bajo y esto se ha convertido en un desafío para la salud pública en varios países mayormente en América Latina y el Caribe (11).

Basados en la necesidad de una planificación familiar apropiada, temor a padecer efectos adversos, acceso limitado o la mala calidad de los servicios, embarazos no deseados,

abortos peligrosos, desconocimiento y eficacia baja de ciertas opciones anticonceptivas en mujeres en edad reproductiva, se han propuesto los anticonceptivos orales combinados que se caracterizan por contener progestina sintética y estrógeno efectivos para inhibir la ovulación, reflejándose de esta forma una disminución en la tasa de embarazos (0,1% - 0,3%) a nivel mundial, que incluso los utilizan como alternativas terapéuticas de enfermedades leves con síntomas menores (12).

Ante esta situación se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuál es la diferencia entre el estetrol/drospirenona y el drospirenona/etinilestradiol en relación a la eficacia y seguridad en mujeres en edad fértil?

En este contexto, el objetivo general de este estudio investigativo se orienta a evaluar la eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol versus estetrol/drospirenona en mujeres en edad reproductiva. Para lo cual, en primera instancia se definirán las características, la calidad y el enfoque metodológico de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol y estetrol/drospirenona. Posteriormente, detallar el índice de Pearl sobre los estudios que evalúan la eficacia del drospirenona/etinilestradiol en comparación con el estetrol/drospirenona y al final, identificar los efectos adversos del drospirenona/etinilestradiol y estetrol/drospirenona en mujeres en edad fértil.

Líneas de Investigación

La presente revisión sistemática se fundamenta en el objetivo N° 3 de desarrollo sostenible de la OMS que circunscribe la Salud y Bienestar. Además, se rige en las líneas de investigación de la Universidad Católica de Cuenca mediante la línea 12 de Salud y Bienestar por Ciclo de Vida, tipo de línea que se encuentra en desarrollo bajo las políticas de la red de atención médica del Ecuador y amplios dominios del conocimiento relacionados con la UNESCO, ajustándose de esta forma a la sublínea 9 de este apartado que encamina a la promoción de la salud reproductiva y sexual que tiene como objetivo optimizar el bienestar de la población ecuatoriana, por medio de una investigación integral y multidisciplinaria centrada en la inclusión social, derechos sexuales, sexualidad integral, participación ciudadana, en otros.

Debido a que, es de suma importancia conocer los diferentes métodos anticonceptivos orales disponibles, así como, sus riesgos y beneficios, ya que existen cifras significativas de planificaciones familiares insatisfechas, embarazos adolescentes y embarazos sin

planificación previa. Este estudio brindará información oportuna y verídica sobre la eficacia y seguridad tanto del estetrol/drospirenona como el drospirenona/etinilestradiol como anticonceptivos orales en mujeres en edad fértil, pues si bien tienen un propósito similar, su tasa de eficacia y efectos adversos son diferentes, lo que hace primordial su identificación y diferenciación.

MARCO TEÓRICO

Anticoncepción

La anticoncepción es una medida preventiva del embarazo que utiliza métodos naturales o artificiales, cuyo objetivo principal es disminuir las tasas de embarazos no planificados y asegurar una vida sexual plena y segura, sin preocupaciones de procreación, permitiendo, además, el decidir cuantos hijos desean tener y el intervalo entre sus nacimientos (13). Las prácticas anticonceptivas deben ofrecerse tanto a mujeres como hombres con criterios de calidad basados en el conocimiento científico actual, asegurando una información completa sobre la eficacia y seguridad de las opciones disponibles, adaptadas a las necesidades de él o la paciente con un servicio accesible, eficiente y equitativo en el momento en que se solicite este tipo de medidas (2).

La eficacia de los Métodos Anticonceptivos Convencionales (MAC) se orienta fundamentalmente en minimizar embarazos no planificados, el riesgo de infecciones de transmisión sexual complicaciones obstétricas, abortos, y mortalidad infantil, que conlleven a riesgos adicionales para la salud. por su parte, la seguridad anticonceptiva se refiere a una situación donde tanto hombres como mujeres puedan acceder, elegir y utilizar los MAC confiables y de calidad con el propósito de regular la fertilidad y prevenir enfermedades de transmisión sexual (ETS), de modo que cada medida anticonceptiva conlleva la probabilidad de causar efectos indeseados en la salud (10) (14).

En la actualidad, la población adulto joven ve con desinterés el uso de los MAC fundamentado en la información digital que reciben y la falsa seguridad que tienen para evitar un embarazo no deseado sin el uso de protección (15). A esto se suma la apatía de seguir el proceso normal de protección, por ejemplo, el tomar la pastilla todos los días a la misma hora (16). Sin olvidar que, ciertas ideologías sociales o dogmáticas que limitan el uso de anticonceptivos lo que incrementa el riesgo de sufrir enfermedades o embarazos no deseados (13).

Tipos de MAC

Entre los métodos anticonceptivos convencionales, en la actualidad podemos encontrar una gama de opciones que van desde los naturales como el Billings, el método del ritmo o la temperatura, los preservativos tanto femeninos como masculinos y el diafragma conocidos como anticonceptivos de barrera, los químicos hormonales donde destaca la T de cobre, el implante subdérmico, las inyecciones, la píldora de progestina, el parche y el anillo vaginal (17) (18). Así también, los de emergencia como la píldora de (LNG) o la píldora de acetato de ulipristal y los definitivos como la vasectomía o el ligamiento de las Trompas de Falopio (1) (19).

En este contexto, la contracepción se presenta como la actividad más efectiva de prevención del embarazo, ya sea, a través de medios naturales o artificiales que permitan a la colectividad el derecho de decidir el número de hijos que anhelan, así como la determinación del tiempo entre nacimientos (13). No hay que olvidar que, las opciones anticonceptivas se consideran como mecanismos más usados para la prevención de embarazos no deseados, así como patologías por contacto sexual o infecciones (2).

Eficacia anticonceptiva

La eficacia anticonceptiva se mide estadísticamente mediante el índice Pearl, el cual se basa en el número de embarazos que se producen entre 100 mujeres que usan el MAC, específicamente durante un año. Por lo que, este índice presenta una clasificación según los grados de eficacia: IP menor de 1 representa una muy alta eficacia; IP de 1 a 9, se considera una alta eficacia; IP 10 a 20 representa una moderada eficacia; y IP mayor a 20 significa una eficacia baja. No obstante, esto puede variar según el tipo de anticonceptivo y la adherencia al tratamiento por parte de las usuarias (1,2).

Anticonceptivos Orales Combinados

No obstante, los Anticonceptivos Orales Combinados (AOC) se presentan como un método eficaz debido a que, poseen estrógeno y progestina para evitar la liberación de óvulos y con ello la fecundación. El primer componente mencionado contrarresta los efectos de la progestina contribuyendo a la actividad anticonceptiva, sobre todo dando lugar a un nivel de sangrado dentro de lo esperado, mitigando de esta forma algún síntoma que pueda indicar la falta de estrógeno en el cuerpo (12). Esta alternativa anticonceptiva reversible es muy eficaz debido a su composición dando como resultado un índice de

embarazo bajo que varía entre 0,1 y 0,3%, por lo que es el MAC más utilizado en Europa y Estados Unidos (20).

Además, gran parte de los AOC por su alto potencial y larga vida media que permite su utilización en dosis mínimas. Su componente de acción consiste en inhabilitar la ovulación a través de la supresión de las hormonas LH y la FSH lo que impide el proceso de ovulación de manera normal. Asimismo, el progestágeno induce a cambios en el endometrio e incrementa la viscosidad de moco cervical (21). No obstante, puede provocar efectos negativos en el endotelio vascular lo que incrementa riesgo de futuras afecciones cardiovasculares. Por otro lado, se ha generalizado su administración para otras indicaciones diferentes a la anticoncepción como es en el caso del manejo de enfermedades con síntomas leves (hipermenorrea, dismenorrea, acné, entre otras) siendo así una opción terapéutica eficaz (22).

Compuestos como la drospirenona/etinilestradiol y el estetrol/drospirenona son métodos anticonceptivos combinados para contrarrestar dicha problemática y proporcionar tanto eficacia, así como seguridad a los usuarios (23). A pesar de que los AOC se asocian al riesgo de padecer tromboembolismo venoso (TEV), estos anticonceptivos utilizan diferentes dosis para proporcionar un favorable perfil de tolerancia en usuarios diarios (24) (25).

Anticonceptivo drospirenona/etinilestradiol

El drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE) tiene una aceptación formal dentro de los anticonceptivos orales combinados, contiene 0,02 miligramos de EE (estrógeno sintético) y 3 miligramos de drospirenona (progestágeno sintético), los cuales actúan de forma sinérgica con el fin de inhibir la ovulación, incrementar la mucosidad del moco cervical y modificar el endometrio, impidiendo la fecundación, y, por ende, la implantación del embrión (26).

El principal mecanismo de acción de la drospirenona se centra en la supresión de la hormona luteinizante, lo que impide el desarrollo folicular y la ovulación. En el caso del etinilestradiol favorece la estabilidad del endometrio, disminuyendo la incidencia de sangrados intermenstruales. Adicionalmente, este anticonceptivo oral combinado altera la mucosa del cuello uterino, complicando el paso de los espermatozoides hacia el útero como a las trompas de Falopio, lo que potencia su eficacia anticonceptiva (21,26).

Los componentes activos de este anticonceptivo se metabolizan particularmente en el hígado y son eliminados mediante la orina y heces, con una vida media aproximada de 30 horas para la drospirenona y 10-27 horas para el etinilestradiol (21). Tras su suspensión, la función del ovario se reestablece en un período aproximado de 3 meses, lo que facilita el retorno a la fertilidad sin un impacto significativo (26).

Además de su función anticonceptiva, tiene aplicaciones terapéuticas adicionales, por lo que se ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento del síndrome premenstrual severo (SPM), y acné moderado, por su actividad antiandrogénica y antimineralocorticoide de la drospirenona, que disminuye los efectos de los andrógenos en el sistema endocrino y la piel (27).

En términos de eficacia, el DRS/EE refleja un índice Pearl de 0,3 a 1 embarazos por cada 100 mujeres al año, lo que sugiere una eficacia superior al 99% mediante su uso adecuado. Sin embargo, debe ser utilizado con responsabilidad debido a sus efectos adversos como la posibilidad de eventos tromboembólicos venosos (27,28).

Anticonceptivo Estetrol/Drospirenona

El compuesto Estetrol/Drospirenona (E4/ DRSP) es un nuevo AOC aceptado a nivel global, con una formulación que contiene 15 miligramos de estetrol (E4), el cual es un estrógeno de origen natural generado a partir del hígado fetal del ser humano en la etapa de embarazo (20). Además, está compuesto por 3 miligramos de drospirenona (DRSP) que es una progestina sintética que resulta de la derivación 17 alfa espirolactona. En el caso del estetrol, su elemento de acción se fundamenta en el exterminio de las hormonas LH y FSH desde la hipófisis inhibiendo la ovulación, así como modificaciones en el endometrio. Con respecto a la drospirenona, esta actúa de manera análoga a la progesterona natural, por lo que su función principal es también suprimir la ovulación, espesar la consistencia del moco cervical e inducir a posibles cambios en el endometrio (29).

En este contexto, expertos farmacéuticos en base a estudios científico clínicos realizados de este anticonceptivo, consideran a esta alternativa como eficaz y tolerable, ya que proporciona un excelente control del ciclo menstrual y la reducción significativa de efectos adversos asociados con la anticoncepción (30). En los últimos años varios ensayos clínicos realizados sobre estetrol/drospirenona han evidenciado que este anticonceptivo oral proporciona gran eficacia anticonceptiva con un IP por debajo de 0,47 embarazos/

cien mujeres – año, así como mínimas tasas de sangrado predecible, perfil de seguridad positivo, bajo impacto en los niveles de triglicéridos y factores de la coagulación (20).

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se realizó un estudio de revisión sistemática, utilizando la metodología PRISMA 2020, con el objetivo de garantizar la rigurosidad y transparencia en la recopilación, selección y análisis de la evidencia científica. Para esto, se cumplió con los criterios estipulados en la lista de verificación, garantizando la calidad metodológica en la entrega de la información y la minimización del sesgo frente a la síntesis de los datos (31).

Criterios de elegibilidad

Los ensayos clínicos seleccionados para la revisión sistemática fueron llevados a cabo entre 2012 y 2024; de acuerdo con el tema abordado, tomando en consideración los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Estudios multicéntricos, unicéntricos y controlados aleatorizados (ECA) fase III y IV.
- Ensayos clínicos en mujeres en edad fértil.
- Estudios que abarquen la eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol
- Estudios que abarque la eficacia y seguridad del estetrol/drospirenona
- Estudios publicados en no más de 12 años de antigüedad.
- Estudios publicados en el idioma inglés, español y portugués.

Criterios de exclusión:

- Estudios de casos y controles, así como estudios de revisión bibliográfica.
- Estudios realizados en mujeres que presenten contraindicaciones conocidas con anticonceptivos orales y en mujeres en edad no reproductiva.
- Estudios que analicen la administración del anticonceptivo en tratamientos de otras patologías.
- Estudios que no reporten de manera clara y cuantitativa los datos sobre los efectos secundarios.

Fuentes de información

La búsqueda de la literatura se efectuó en las bases de datos digitales tales como Scopus, PubMed, Web of Science, Scielo, Taylor & Francis, Library Cochrane y Embase. Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos de intervención controlada que valoran la eficacia y seguridad de la drospirenona/etinilestradiol y la estetrol/drospirenona como anticonceptivos.

Estrategia de búsqueda

Después del establecimiento de los términos clave para el tema de investigación, se realizó una búsqueda de artículos pertinentes. A continuación, se filtraron los artículos en función de los criterios de selección y se seleccionaron los mejores artículos para su inclusión en el estudio.

En la tabla 1 se definen las combinaciones de términos clave utilizados para seleccionar los artículos que se utilizaron en el estudio.

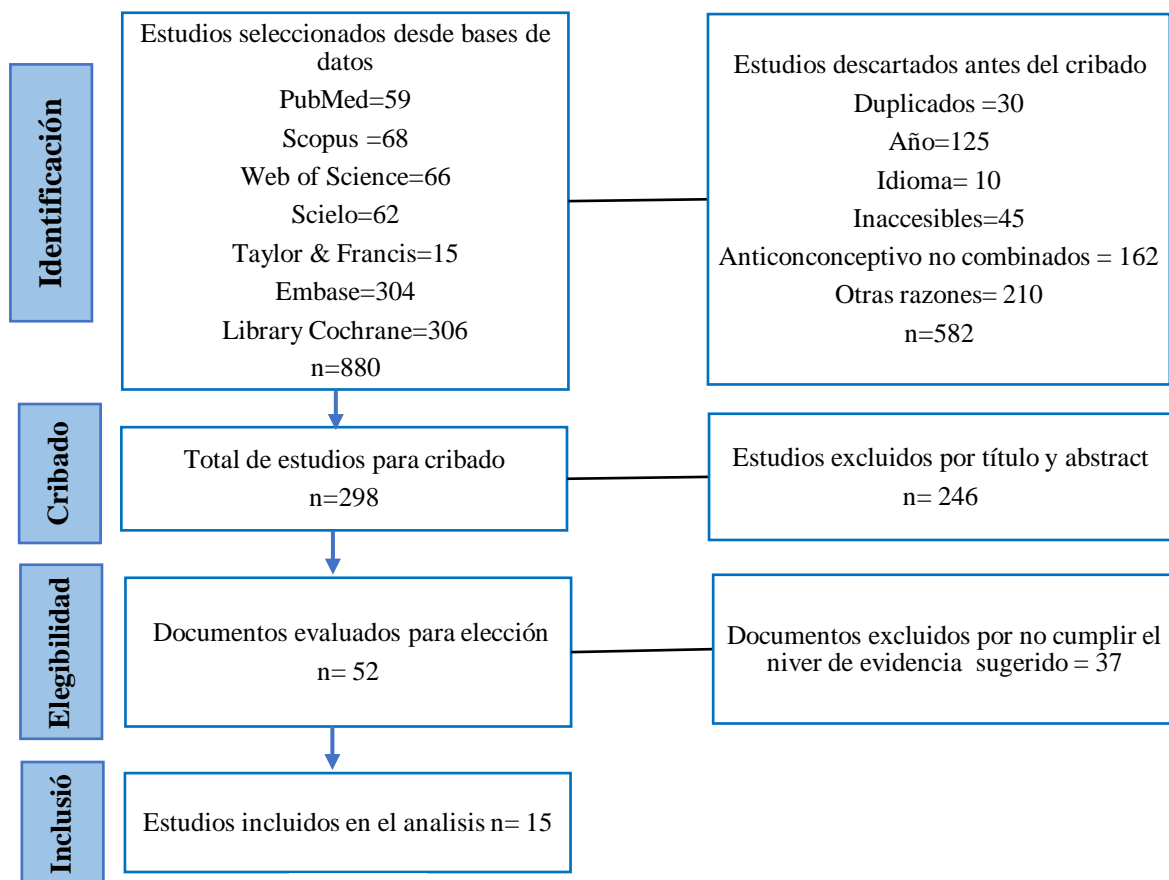
Tabla 1. Combinación de palabras clave para selección de artículos

Estrategia	Combinaciones
1	drospirenona/etinilestradiol AND eficacia OR seguridad
2	estetrol/drospirenona AND eficacia OR seguridad
3	drospirenona/etinilestradiol AND efficiency OR security.
4	estetrol/drospirenona AND efficiency OR security
5	drospirenona/etinilestradiol AND eficácia OR segurança
6	estetrol/drospirenona AND eficácia OR segurança

Además, se utilizó una herramienta estratégica con el fin de facilitar el proceso de la realización del presente estudio sistemático, conocida en el medio de la investigación como Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), una aplicación online que se basa crear, filtrar, importar, gestionar documentos duplicados, y compartir estudios de revisión. También contribuye en la toma decisiones a partir de criterios establecidos, siendo fundamental en clasificación de la información importante (32).

El diagrama de flujo muestra el proceso de la literatura es decir el cribado, la selección de estudios y motivos de exclusión. Proceso de selección de estudios que inició con la identificación de los mismos desde repositorios científicos tales como PubMed, Scopus, Web of Science, Scielo, Taylor & Francis, Library Cochrane y Embase, teniendo como resultado 880 estudios del estrol/drospirenona y drospirenona/etinilestradiol, que posteriormente se descartaron antes del cribado por distintas razones como estudios duplicados, no actualizados, otros idiomas, temas no relacionados, y otras razones dando un total de 582 estudios. En la siguiente fase se realizó un cribado de los mismos obteniéndose un total 298 estudio. Sin embargo, de estos se excluyeron 246 estudios debido al título y abstract. En cuanto, a la adaptación de los criterios de elegibilidad de los estudios anteriormente mencionados se seleccionaron únicamente 52 estudios que de los cuales fueron excluidos 37 por no cumplir el nivel de evidencia sugerido, dando como resultado final 15 estudios que fueron incluidos en el presente análisis (Fig1).

Figura 1. Diagrama de Flujo



Fuente: Base de datos, elaboración propia

Autor: Espinoza M.

Proceso de selección de estudios

El presente estudio se basó en la exploración y recolección de evidencia clínica, en la cual describe cada una de las pautas para realizar una revisión sistemática con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol versus estetrol/drospirenona en mujeres en edad fértil.

Lista de datos

- Diseño de estudio: Estudios multicéntricos, unicéntricos y controlados aleatorizados (ECA), fase III y IV.
- Edad (media): 16 a 50 años de edad. (me=25)
- Dosis: cantidad de compuesto.
- Índice de masa corporal (Kg/m²): Entre 18 y 35,0 kg/m².
- Eficacia: Eficacia medida a través del índice de Pearl.
- Seguridad: Porcentajes de la frecuencia de efectos adversos y de efectos adversos relacionados con el tratamiento.
- Efectos Adversos: Los efectos adversos registrados con mayor frecuencia son: metrorragia, cefalea y menorragia.
- Total de pacientes: Varía según el estudio.
- Limitaciones de los estudios: Varían según el estudio.
- Fuentes de financiamiento: Autofinanciamiento.

Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlada

La evaluación de calidad de los estudios seleccionados en esta revisión sistemática se realizó en base a National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>), la cual desarrolló una serie de herramientas para justificar la validez interna de los estudios y con ello poder determinar las fallas metodológicas de los mismos, así como su implementación. En este contexto, se usó el aplicativo la herramienta de evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlada ya que la validación de los resultados de los mismos debe atribuirse efectivamente a la intervención que está siendo evaluada y no en los posibles fallos en el diseño o la ejecución del estudio. Es importante considerar estos parámetros de modo que dichos fallos pueden incrementar el riesgo de sesgo y errores fatales como un estudio de mala calidad (33).

Para la evaluación de la calidad de estudios de intervención controlada, se tomó en consideración el instrumento de National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) que, a través del análisis correspondiente según sus 14 ítems, dieron a conocer el cumplimiento o no de la validez de los artículos, como se presenta en la Tabla 2 y Figura 2 respectivamente.

Tabla 2. Calidad de estudios de intervención

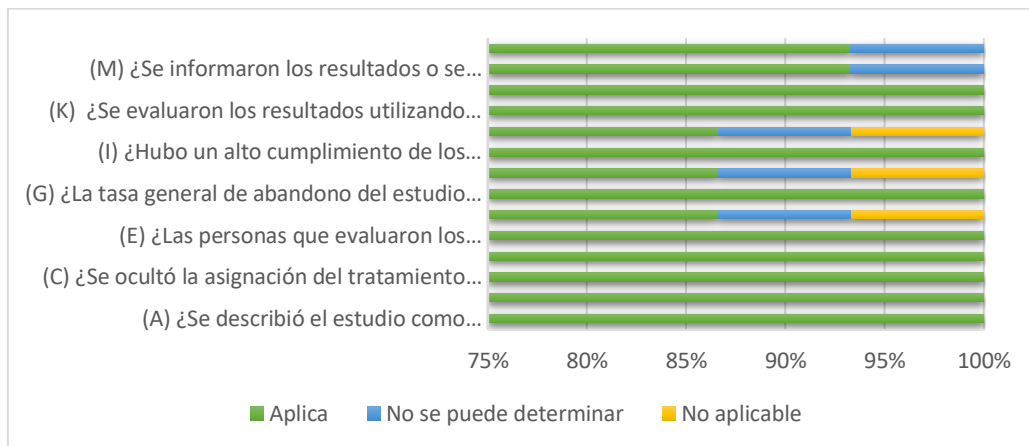
Referencia	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
Gemzell K, et al 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Creini M, et al 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Kaunitz A, 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Jensen J, et al 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Chen M et al, 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Apter D, et al 2017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Marr K, et al 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Sun X, et al 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Duijkers et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Klipping et al. 2012	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Apter et al. 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Beasley et al. 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Palacios et al. 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Douxflis et al. 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Klipping et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA

Nota: 1 (Aplica), 2 (No se puede determinar), 3 (No aplicable).

Fuente: Base de datos, elaboración propia

Autor: Espinoza M.

Figura 2. Calidad de estudios de intervención



Fuente: Base de datos, elaboración propia

Autor: Espinoza M.

Interpretación: De los estudios analizados y según el reporte que proporcionó la herramienta se puede observar que, los estudios aplican en el 64% de los criterios de manera completa, el 14% de los estudios cuentan con ciertos criterios que no se pudieron determinar y el 21% tuvieron criterios que no se pudieron determinar y otros que no aplicaron. En general, esto provee de una buena calidad de estudios para la investigación a realizarse.

Medida de efecto

- Porcentaje de eficacia
- Frecuencia poblacional
- Frecuencia de efectos adversos

Medidas de síntesis

El análisis de los datos de los artículos escogidos se ejecutó en dos fases: en la primera, se puntualizan los elementos más relevantes de los estudios seleccionados de acuerdo a los resultados obtenidos dentro de las investigaciones; en la segunda fase, se ejecutó un análisis de relación entre los resultados obtenidos concernientes con tema abordado y los objetivos propuestos inicialmente.

Posterior a la extracción de los datos de acuerdo a lo determinado en el protocolo PRISMA 2020, que inició con la elaboración de una base de datos donde se recopiló y organizó los estudios seleccionados conforme a las siguientes variables: autor, título,

revista, año de publicación, objetivo, resultados, link e idioma. Seguido de una base de datos donde se establecieron las siguientes variables: autor, año, diseño de estudio, IMC, eficacia, efectos adversos, total pacientes y limitaciones.

Evaluación del sesgo en la publicación

El análisis del riesgo de sesgo de los diferentes ensayos clínicos aleatorizados de fase III y IV utilizados en la presente revisión sistemática se realizaron mediante una herramienta de Cochrane llamada como RoB2 en la versión actualizada 2019 (<https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>). La evaluación se centró específicamente en el análisis de los resultados obtenidos de un ensayo en particular que se considera como un efecto relativo de dos estrategias de intervención sobre un resultado específico, es decir la realización de intervenciones experimentales y comparativas (34).

Esta herramienta se encuentra estructurada a partir de cinco dominios mediante los cuales se puede añadir sesgos en el resultado, estos se identificaron en base a datos empíricos como de fundamentos teóricos, entre los cuales se detallan los siguientes, sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas, sesgo que se origina del proceso de aleatorización, sesgo a causa de la carencia de información con respecto a los resultados, sesgo en la valoración de los mismos, y sesgo en la selección del resultado notificado (34).

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Para la valoración del riesgo de sesgo de los estudios clínicos individuales se seleccionaron todos los dominios de la herramienta Cochrane llamada como RoB2 en la versión actualizada 2019 los cuales fueron: proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos de resultados faltantes, medición del resultado, selección del resultado informado, como se detalla en la Tabla 3.

El RoB2 muestra una simbología verde que indica riesgo bajo, amarilla que interpreta que los artículos tienen algunas preocupaciones de sesgo y roja que indica un riesgo alto de sesgo existente en los artículos según los dominios. Esto se establece según el nivel de riesgo individual que se establezca en cada uno de los apartados que componen cada dominio y son calculados automáticamente por el algoritmo de la herramienta.

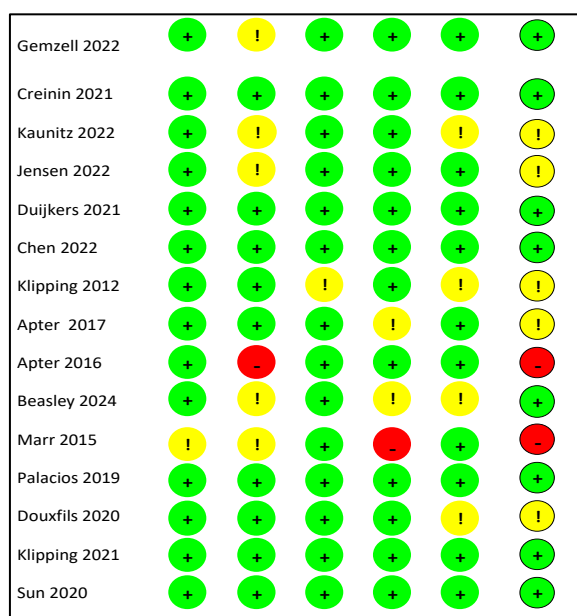
Tabla 3. Análisis de sesgo RoB2

	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Datos de resultados faltantes	Medición del resultado	Selección del resultado informado	Sesgo general
Riesgo bajo	100	64,1	94,8	92,8	70,2	57
Algunas preocupaciones	0	27,5	5,2	7,2	29,8	41,1
Riesgo alto	0	8,4	0	0	0	1,9

Fuente: Base de datos, elaboración propia.

Autor: Espinoza M.

Figura 3. Resultados de análisis de sesgo por estudios



Fuente: Base de datos, elaboración propia

Autor: Espinoza M.

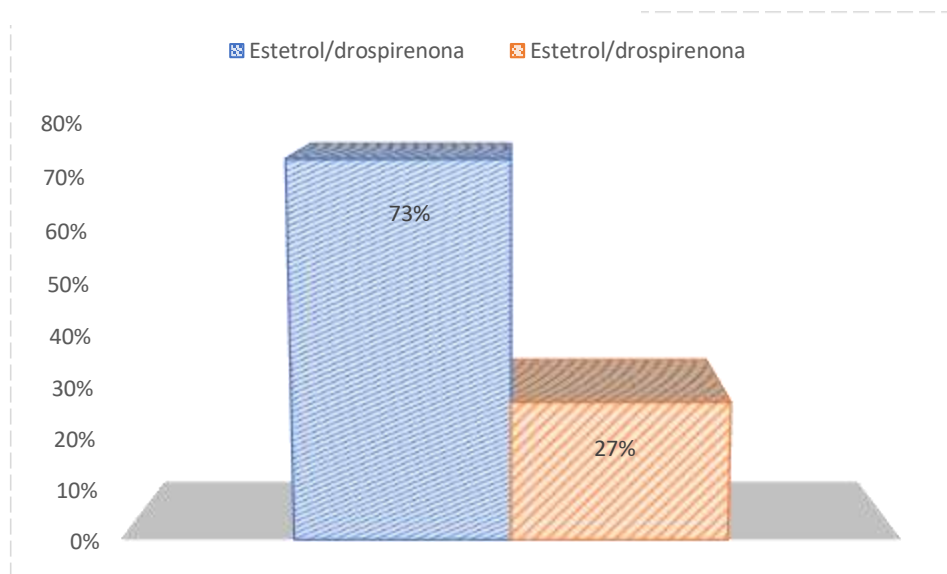
Interpretación: Los resultados del análisis de sesgo presentan que el porcentaje más bajo se ubica en las desviaciones de las intervenciones previstas con el 64,1% de riesgo bajo; en tanto que, el porcentaje más alto se encuentra en el proceso de aleatorización que tienen todos los estudios que se seleccionaron según el tipo de estudio que se está realizando. A nivel general existe un riesgo bajo de 57%; sin embargo, el riesgo alto es mínimo con el 1,9%, lo que da a conocer la eficacia de los estudios seleccionados.

RESULTADOS

El resultado de la síntesis de los ensayos clínicos seleccionados (Fig 5), se realizó en dos tablas que analizaron la eficacia (Tabla 4) y seguridad (Tabla 5) de los anticonceptivos estetrol/drospirenona y drospirenona/etinilestradiol.

Es importante recalcar que, los ensayos clínicos que corresponden al anticonceptivo estetrol/drospirenona se realizaron con una dosis de 15 mg/3 mg, administrada en un régimen de 24 dosis activas 4 dosis placebo durante trece ciclos de 28 días. Las visitas fueron programadas durante los ciclos 2, 4, 7, 10 y después de finalizar el tratamiento. Por otro lado, los ensayos del anticonceptivo drospirenona/etinilestradiol, se basaron en una dosis de 20 µg/3 mg, con un régimen de 24 activos y 4 placebo durante trece ciclos de 28 días, programándose visitas durante los ciclos 2, 4, 7, 10. Además, todos los estudios incluidos referentes a estos anticonceptivos se llevaron a cabo en edades de entre 16 y 50 años.

Figura 4. Publicaciones según anticonceptivos



Fuente: Base de datos, elaboración propia

Autor: Espinoza M.

Interpretación: De los 15 artículos que fueron seleccionados el 73%, es decir, 11, corresponden a estudios sobre (E4/DRSP). Este alto porcentaje puede atribuirse por su introducción reciente en el mercado anticonceptivo, generando un notable interés en la comunidad científica por evaluar su eficacia y seguridad. En contraste, el 27% restante que equivale a 4 estudios se refieren al anticonceptivo (DRSP/EE), cuyo bajo porcentaje se debe a que ha sido estudiado ampliamente y su perfil clínico ya se encuentra establecido, lo que disminuye la necesidad de nuevas investigaciones.

Tabla 4. Eficacia anticonceptiva del estetrol/drospirenona y drospirenona/etinilestradiol

ESTETROL/DROSPIRENONA						
Autor/año	País	Diseño del estudio	IMC	Eficacia	Total de pacientes	Limitaciones
Gemzell et al. /2022	Europa y Rusia	Ensayo multicéntrico, abierto, de fase III	Entre 18,0 y 35,0 kg/m ²	IP 0,47 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Muy Alta (IC del 95 %: 0,15-1,11)	1553	El tamaño de la muestra tuvo repercusiones relevantes sobre eficacia o seguridad en las subpoblaciones
Creinin et al. /2021	Estados Unidos y Canadá	Ensayo multicéntrico, abierto, de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m ²	IP 2,65 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Alta (IC del 95 %: 1,73-3,88)	1864	Se necesitarán estudios de fase 4 a gran escala para confirmar si esta combinación está asociada con un perfil de eventos adversos mejorado o un menor riesgo de trombosis
Kaunitz et al. / 2022	EEUU, Canadá y Rusia	Ensayos multicéntricos abiertos y paralelos de fase III	Entre 18,0 y 35,0 kg/m ²	IP 0,47 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Muy Alta (IC del 95 %: 0,15–1,15)	3409	Falta de medios objetivos para confirmar la precisión de esta información autoinformada. Además, como los estudios de anticonceptivos de fase 3 no requieren un comparador de referencia, el patrocinador no incluyó uno, lo que limita la comparación con otros anticonceptivos
Jensen et al. / 2022	Estados Unidos, Canadá y Rusia	Ensayos multicéntricos, abiertos de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m ²	IP 0,52 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Muy Alta (IC 95%: 0,40 - 2,16)	3027	Diseño abierto sin comparación común en los estudios de eficacia anticonceptiva de fase 3.
Beasley et al. / 2024	EE. UU. y Canadá	Ensayo multicéntrico abierto, de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m ²	IP 3,04 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Alta (IC del 95%: 1,11-6,61)	1.864	Diseño abierto sin comparación común en los estudios de eficacia anticonceptiva de fase 3.
Klippin g et al. /2021	Países Bajos	Ensayo exploratorio paralelo de tres brazos, controlado, aleatorizado,	Entre 18,0 y 30,0 kg/m ²	IP 2,86 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Alta	100	Es necesario evaluar más a fondo la relevancia clínica de estos hallazgos, utilizando criterios de valoración clínicos

		abierto de un solo centro de fase III		(IC del 95%: 1,75-4,42)		para establecer el perfil de seguridad de este nuevo AOC.
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL						
Klippin g et al. /2012	Alemania, Canadá y Países Bajos	Estudio de fase III, multicéntrico y abierto	Entre 18,0 y 35,0 kg/m2	IP 0,64 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Muy alta (IC del 95 %: 0,28-1,26)	1067	La frecuencia de análisis entre regímenes puede alterar los resultados al tratarse de un estudio bastante largo (dos años) por los cambios hormonales en las mujeres.
Palacios et al. / 2019	República Checa, Alemania, Hungría, Polonia y Rumania	Dos estudios prospectivos multicéntricos de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m2	IP 0,7258 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Muy alta (IC del 95 %: 0,3133 a 1,4301)	1571	El punto débil es que el número de ciclos necesarios para evaluar adecuadamente el inhibidor de la proteasa aún no es suficiente, aunque sea indicativo, para sacar conclusiones sobre el riesgo de TEV.
Sun et al. / 2020	China	Estudio multicéntrico y abierto, de fase IV.	Entre 18,0 y 35,0 kg/m2	IP 0,8 embarazos/100 mujeres-año Eficacia: Muy alta (IC del 95% 0,1-1,2)	1921	El estudio no incluyó un anticonceptivo de comparación y, por lo tanto, no podemos proporcionar ninguna comparación directa con otros AOC o métodos.

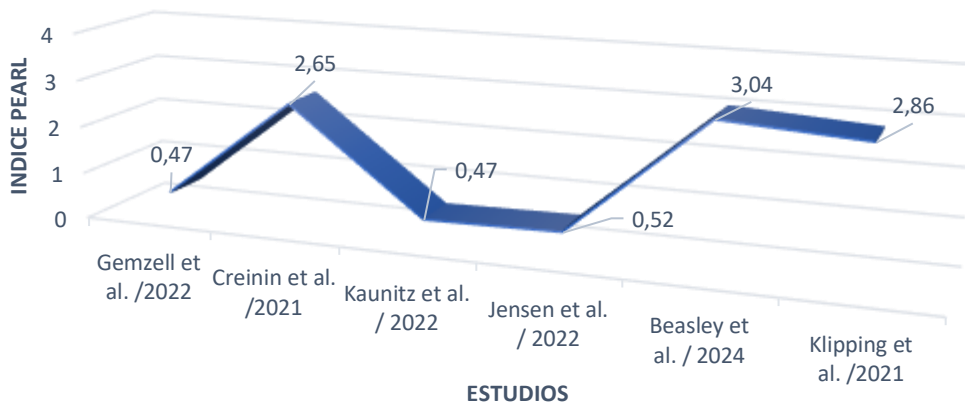
Tabla 5. Seguridad anticonceptiva del estetrol/drospirenona y drospirenona/etinilestradiol

ESTETROL/DROSPIRENONA						
Autor/año	País	Diseño del estudio	IMC	Efectos adversos	Total de pacientes	Limitaciones
Gemzell et al. /2022	Europa y Rusia	Ensayo multicéntrico, abierto, de fase III	Entre 18,0 y 35,0 kg/m ²	Cefalea (7,7%), metrorragia (5,5%), hemorragia vaginal (4,8%) y acné (4,2%)	1553	El tamaño de la muestra fue pequeño para determinar conclusiones relevantes sobre eficacia o seguridad en las subpoblaciones
Creinin et al. /2021	Estados Unidos y Canadá	Ensayo multicéntrico, abierto, de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m ²	Metrorragia (0,9 %) y menorragia (0,8 %)	1864	Se necesitarán estudios de fase 4 a gran escala para confirmar si esta combinación está asociada con un perfil de eventos adversos mejorado o un menor riesgo de trombosis
Kaunitz et al. / 2022	EEUU, Canadá y Rusia	Ensayos multicéntricos abiertos y paralelos de fase III	Entre 18,0 y 35,0 kg/m ²	Sangrado irregular (término MedDRA: metrorragia, 4,7 %), sangrado vaginal (hemorragia vaginal, 3,0 %) y dismenorrea (2,5 %)	3409	Falta de medios objetivos para confirmar la precisión de esta información autoinformada.
Jensen et al. / 2022	Estados Unidos, Canadá y Rusia	Ensayos multicéntricos, abiertos de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m ²	Eventos adversos no hemorrágicos (n = 215 [7,1%])	3027	Diseño abierto sin comparación común en los estudios de eficacia anticonceptiva de fase 3.
Duijkers et al. / 2021	Países Bajos	Ensayo de fase III, paralelo, abierto, aleatorizado	Entre 18,0 y 35,0 kg/m ²	Dolor de mamas (6,0%), agrandamiento de las mamas (0,75%), Cefalea (7,20%), labilidad emocional (1,2%), náuseas (4,10%), dolor abdominal inferior (3,5%) y acné (3,10%)	82	Debido al número limitado de participantes el estudio no tenía el poder para realizar un análisis estadístico formal ni para realizar ninguna evaluación sobre la población objetivo más amplia prevista para este AOC

Chen et al. / 2022	Estados Unidos, Canadá y Rusia	Ensayos multicéntricos, abiertos de fase III	Entre 18,0 y 35,0 kg/m2	Dolor o sensibilidad en los senos (4,0 %), acné (3,3 %) y cambio anímico (3,2%)	3725	El estudio no incluyó un anticonceptivo de comparación y, por lo tanto, no podemos proporcionar ninguna comparación directa con otros AOC o métodos
Apter et al. / 2017	Finlandia	Ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado fase III	Entre 18,0 y 30,0 kg/m2	Pérdida de peso de 2 kg o más después de 3 y 6 ciclos fue mayor en el grupo de E4/DRSP (3,70%)	396	Los hallazgos actuales deben confirmarse en un mayor número de mujeres y durante períodos de tratamiento más prolongados.
Apter et al. / 2016	Finlandia	Estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado de fase III	Entre 18,0 y 30,0 kg/m2	Sangrado intermenstrual (6,9%)	389	La falta de IP no permite establecer una eficacia clara del tratamiento lo que reduce la calidad del estudio
Beasley et al. / 2024	EE. UU. y Canadá	Ensayo multicéntrico de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m2	Aumento de peso (5,3% frente a 2,7%, respectivamente)	1.864	Diseño abierto sin comparación común en los estudios de eficacia anticonceptiva de fase 3.
Douxflis et al. / 2020	Países Bajos	Estudio exploratorio, abierto, aleatorizado de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m2	Dolor de mamas (5,6%), cefalea (7,8%), náuseas (6,2 %)	143	El análisis realizado no permite identificar conclusiones relevantes sobre eficacia. Se requieren más estudios para proporcionar más información sobre el riesgo tromboembólico venoso de E4/DRSP.
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL						
Klippin g et al. /2012	Alemania, Canadá y Países Bajos	Estudio de fase III, multicéntrico y abierto	Entre 18,0 y 35,0 kg/m2	Metrorragia (8,2%) y manchado (4,1%).	1067	La frecuencia de análisis entre regímenes puede alterar los resultados al tratarse de un estudio bastante largo (dos años) por los cambios hormonales en las mujeres.
Marr et al. / 2015	China	Ensayos multicéntricos abiertos y paralelos de fase 3	Entre 30,0 y 35,0 kg/m2	Metrorragia (6%), menorragia (1,8) y náuseas (4,7%).	1035	Necesidad de realizar más estudios sobre anticoncepción transculturales y transraciales para garantizar que las suposiciones hechas en estudios anteriores sean verdaderamente generalizables a todas las mujeres. No

						cuenta con un comparador directo en seguridad anticonceptiva.
Palacios et al. / 2019	República Checa, Alemania, Hungría, Polonia y Rumania	Dos estudios multicéntricos de fase III	Entre 30,0 y 35,0 kg/m ²	Acné (5,2%), cefalea (8%) y menorragia (7,9%).	1571	El punto débil es que el número de ciclos necesarios para evaluar adecuadamente el inhibidor de la proteasa aún no es suficiente, aunque sea indicativo, para sacar conclusiones sobre el riesgo de TEV.
Sun et al. / 2020	China	Estudio multicéntrico y abierto, de fase IV.	Entre 18,0 y 35,0 kg/m ²	Náuseas (4,8%), dolor de mamas e hinchazón de mamas (5,6%).	1921	El estudio no incluyó un anticonceptivo de comparación en seguridad anticonceptiva, por lo tanto, no podemos proporcionar ninguna comparación directa con otros AOC o métodos.

Figura 5. Eficacia anticonceptiva del estetrol/drospirenona.

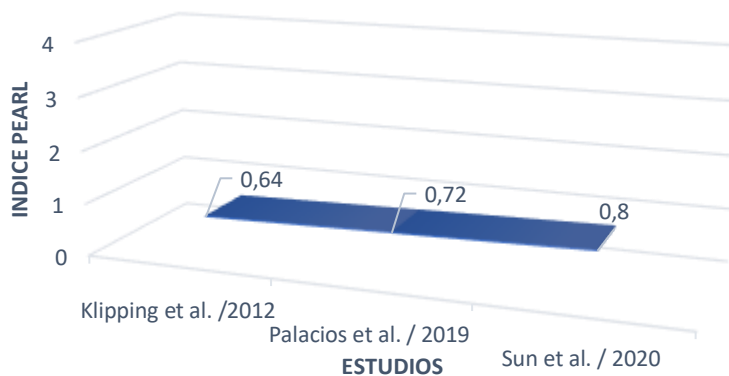


Fuente: Base de datos, elaboración propia.

Autor: Espinoza M.

Interpretación: El estetrol/drospirenona muestra una eficacia anticonceptiva con variaciones respecto a su índice Pearl (IP) que oscila entre 0,47 y 3,04 embarazos por cada 100 mujeres al año.

Figura 6. Eficacia anticonceptiva del drospirenona/etinilestradiol.

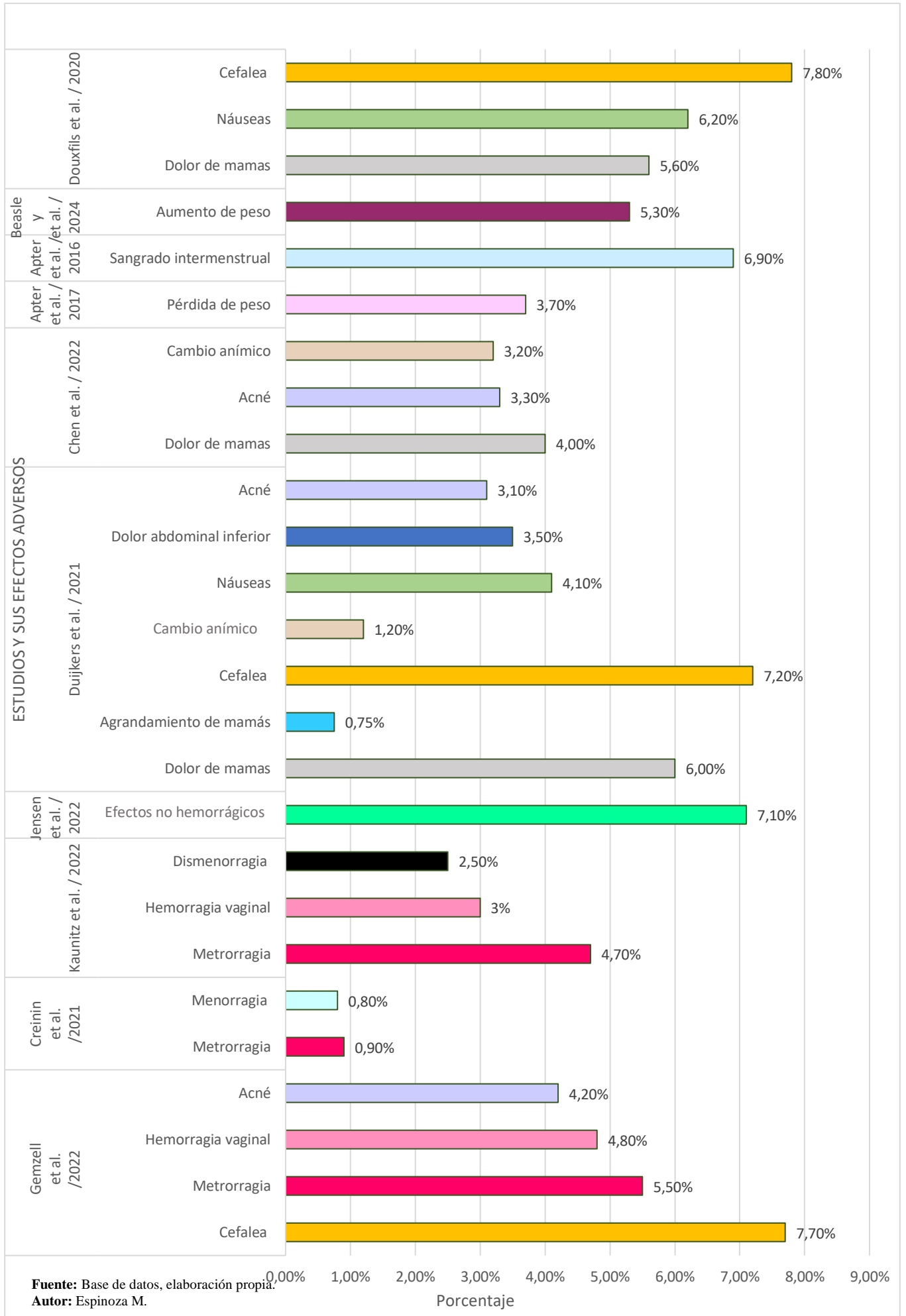


Fuente: Base de datos, elaboración propia.

Autor: Espinoza M.

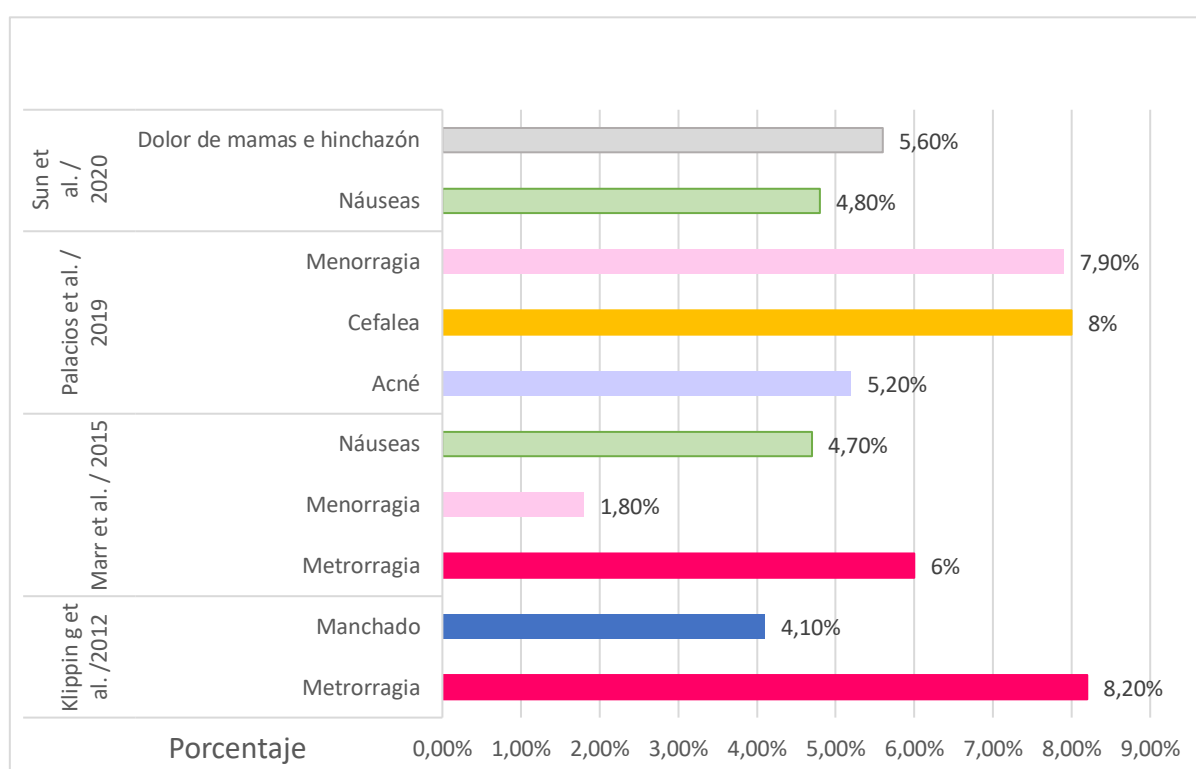
Interpretación: El drospirenona/etinilestradiol evidencia una eficacia más estable en el índice Pearl, con valores entre 0,64 y 0,8 embarazos por cada 100 mujeres al año, lo que puede atribuirse a su amplio de uso clínico y optimización del esquema de administración con el transcurso de los años.

Figura 7. Seguridad anticonceptiva del estetrol/drospirenona



Interpretación: De los 10 estudios del estetrol/drospirenona, se exponen eventos adversos hemorrágicos y no hemorrágicos. En contraste, los efectos hemorrágicos más frecuentes metrorragia (0,9 - 5,5 %) citada en 3 estudios, hemorragia vaginal (3,0 - 4,8 %) en 2 estudios, y dismenorrea (2,5 %) en 1 estudio. Por otra parte, los efectos no hemorrágicos más comunes son cefalea (7,2-7,8 %) referida en 3 estudios, náuseas (4,1-6,2 %) en 2 estudios, dolor de mamas (0,75 – 6,0%) y acné (3,1 - 4,2 %) en 3 estudios cada uno, dolor abdominal inferior (3,5 %) en 1 estudio y cambios anímicos (1,2 - 3,2 %) en 2 estudios.

Figura 8. Seguridad anticonceptiva del Drospirenona/etinilestradiol.



Fuente: Base de datos, elaboración propia.

Autor: Espinoza M.

Interpretación: De los 4 estudios del drospirenona/etinilestradiol, se muestra efectos adversos hemorrágicos y no hemorrágicos. En este sentido, los eventos hemorrágicos con mayor incidencia son metrorragia (6,0 – 8,2 %) referida en 2 estudios, menorragia (1,8 – 7,9 %) y manchado (4,1%) en 1 estudio. En el caso de los efectos adversos no hemorrágicos más frecuentes se encuentra cefalea (8%), señalada en 1 estudio, náuseas (4,7 – 4,8 %) en 2 estudios, acné (5,3 %) y dolor de mamas (5,6 %), estos dos últimos en 1 estudio cada uno.

DISCUSIÓN

La eficacia anticonceptiva del estetrol/drospirenona medida por el IP ha mostrado una notable variabilidad en sus datos, con valores que oscilan entre 0,47 a 3,04 embarazos por cada 100 mujeres al año, lo que significa que su eficacia puede categorizarse como “muy alta” y “alta”. Sin embargo, al analizar particularmente los estudios que reportaron una eficacia muy alta, es decir, aquellos que cuenta con un IP menor a 1, como es el caso de los estudios de Gemzell et al. (2022) y Jensen et al. (2022) que reportaron un IP entre un rango de 0,47 a 0,52, se consideran valores no tan amplios en comparación a los estudios realizados por Creainin et al. (2021) y Beasley et al. (2024) que detallan un IP entre 2,65 y 3,04. Esto puede explicarse por factores metodológicos (diseño del estudio), clínicos y de adherencia.

Al hablar, del diseño metodológico, los estudios multicéntricos abiertos de fase III, como los realizados por Kaunitz et al. (2022), Gemzell et al. (2022), y Jensen et al. (2022), reportaron un rango menor de IP “muy alto” (0,47-0,52), ya que al ser estudios multicéntricos cuentan con muestras más amplias y heterogéneas, lo que reduce el sesgo en la evaluación del anticonceptivo, generando datos más representativos en la población general. A diferencia del estudio de Klipping et al. (2021) que refiere un IP “alto” de 2,86, valor que se asocia por su enfoque exploratorio paralelo de tres brazos controlado y aleatorizado de un solo centro, es decir, que a pesar de contar con poblaciones más grandes posee un escaso control, por lo que es más probable que las participantes incurran tanto en olvidos como interrupciones en la toma del anticonceptivo, lo que influye en la variabilidad del IP reportado.

Otro factor fundamental a considerar en la eficacia del estetrol/drospirenona, es el índice de masa corporal (IMC) de las usuarias. Estudios como los de Beasley et al. (2024) y Creinin et al. (2021) identificaron que en mujeres con un IMC entre 30,0 y 35,0 kg/m², el IP se incrementa significativamente, alcanzando valores de 2,65 a 3,04, lo que lo sitúa en la categoría de eficacia “alta”. En este sentido, la relación entre un alto IMC y baja eficacia anticonceptiva ha sido previamente documentada en ensayos clínicos sobre anticonceptivos hormonales, de modo que el metabolismo y la distribución de los esteroides sexuales pueden resultar alterados en presencia de un mayor tejido adiposo, lo que disminuye la concentración plasmática del AOC y reduce su eficacia en la inhibición de la ovulación.

Por otra parte, el drospirenona/etinilestradiol ha presentado una eficacia “muy alta”, respalda por estudios multicéntricos de fase III como de Klipping et al. (2012) con un IP de 0,64, mientras que Palacios et al. (2019) y Sun et al. (2020) indicaron un IP entre 0,72 y 0,8, respectivamente. Esta menor variabilidad respecto a sus valores mantiene su eficacia más constante que puede explicarse, en primer lugar, por el diseño de los estudios que se basaron en un mayor control de las variables externas, las cuales podrían afectar la eficacia y la estandarización en la recopilación de los datos. Asimismo, en estos estudios multicéntricos se ha informado una adherencia más alta, lo que también puede estar influenciado por su familiaridad en la población, ya que ha estado por más tiempo disponible en el mercado en comparación al estetrol/drospirenona.

Al considerar los promedios generales de IP, en los estudios que reportan una eficacia “muy alta”, en iguales condiciones, es decir, sin factores que puedan alterar la eficacia, se observa que el estetrol/drospirenona presenta un IP de 0,49 (IC del 95%: 0,47-0,52), en comparación al drospirenona/etinilestradiol que reporta un IP de 0,72 (IC del 95%: 0,64-0,80), por lo que dichos resultados confirman que el primer anticonceptivo tiene mayor eficacia a diferencia del segundo. No obstante, existe una variación en la potencia farmacológica, de modo que, el etinilestradiol es un estrógeno sintético de gran capacidad en la supresión del eje hipotalámico-hipófisis-ovario. Además, Shi leng (2022), ha evidenciado que el etinilestradiol mantiene una eficacia estable inclusive en mujeres con un IMC elevado. En cambio, el estetrol al ser un estrógeno natural tiene baja actividad estrogénica, lo que puede traducirse en un menor impacto en la inhibición ovárica y, por ende, menor eficacia anticonceptiva.

En base a lo anteriormente mencionado, se concluye que EE/Drospirenona es el anticonceptivo oral combinado que resulta ser más efectivo, puesto que no posee factores de riesgo que pueden afectar en la absorción, y el metabolismo, como el IMC elevado. Respaldo a su vez, por un índice Pearl más bajo, y consistente entre los ensayos clínicos estudiados. Sin embargo, la elección de la opción anticonceptiva en términos de eficacia dependerá de las prioridades de cada usuaria, por lo que si se requiere maximizar la misma dependerá también de la adherencia.

En lo que se refiere a seguridad anticonceptiva, es un factor clave en el uso clínico, dado que influye en la adherencia, minimización del riesgo respecto a los efectos adversos, y la elección del método anticonceptivo por parte de las usuarias. En este contexto, uno de

los principales aspectos de seguridad es la incidencia de metrorragia y sangrados irregulares, por lo que estudios como de Kunitz et al. (2022) y Gemzem et al. (2022) que indicaron una menor incidencia de metrorragia (4,7- 5,5 %) en usuarias con tratamiento del estetrol/drospirenona, en comparación con los estudios del etinilestradiol/drospirenona de Klipping et al. (2012) y Palacios et al. (2019) que informaron tasas más altas de (8,2%). Esto puede explicarse, ya que el esterol al ser un estrógeno con menor potencia estrogénica en comparación al etinilestradiol genera un menor impacto sobre la coagulación sanguínea y la proliferación endometrial, incrementando los episodios hemorrágicos y el riesgo de TEV.

De manera similar, Palacios et al (2019) alega que la menorragia con (7,9%) es más frecuente con el uso del etinilestradiol/drospirenona, por su impacto en la estabilidad endometrial. A pesar de ello, estudios de Apter et al. (2016), Gemzem et al. (2022) y Kunitz et al. (2022) reportan dismenorrea, hemorragia vaginal, y sangrado intermenstrual, lo que reduce la seguridad del estetrol/drospirenona, pero no de manera significativa, ya que la composición farmacológica de este AOC puede mitigar a largo plazo dichos efectos adversos.

En cuanto a los efectos adversos no hemorrágicos, estudios como de Douxfils et al. (2020), Duijkers et al. (2021), y Gemzem et al. (2022), basados en el estetrol/drospirenona han identificado una menor incidencia de cefalea (7,2 – 7,8 %), y acné (3,1 – 4,2%) en comparación al etinilestradiol/drospirenona, que según Palacios et al. (2019) se asocia con tasas más altas de cefalea (8 %) y acné (5,2 %). Sin embargo, Douxfils et al. (2020), Chen et al. (2022), Duijkers et al. (2021) y Gemzem et al. (2022) con sus estudios que se refieren al estetrol/drospirenona, reportaron dolor de mamas (4,0- 6,0%), náuseas (4,1- 6,2 %), incremento de peso (5,2%) dolor abdominal inferior (3,5 %) y cambios anímicos (1,2 - 3,2 %), representando una mayor cantidad de eventos no hemorrágicos en comparación al etinilestradiol/drospirenona. Estas diferencias podrían relacionarse con el mayor impacto del esterol en el tejido mamario y la actividad de las glándulas sebáceas frente al etinilestradiol, que presenta una gran afinidad por los receptores estrogénicos.

Otro aspecto relevante es el diseño de los estudios, puesto que la mayoría de los ensayos clínicos sobre el etinilestradiol/drospirenona han sido estudios abiertos sin un grupo comparador en seguridad anticonceptiva, así como la exclusión de pacientes con riesgo cardiovascular o antecedentes de TEV, lo que limita las comparaciones directas con otros

AOC y subestima el riesgo real en la práctica clínica, como los reportados por Marr et al. (2015) y Sun et al. (2020). Por el contrario, estudios del estetrol/drospirenona incluyen datos más consolidados con un seguimiento más prolongado, lo que establece una evaluación más robusta respecto a su perfil de seguridad. Por otro lado, en cuanto al IMC en términos de seguridad, no se constataron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos, lo que significa que su perfil de tolerabilidad resulta ser consistente en diferentes grupos poblacionales.

En definitiva, a pesar de que el etinilestradiol/drospirenona genera menos efectos no hemorrágicos, se considera al estetrol/drospirenona como una opción más segura, por su composición farmacológica y menor incidencia en efectos hemorrágicos, que toman mayor relevancia sobre los eventos no hemorrágicos que generalmente son transitorios y no afectan directamente a la adherencia del tratamiento y la calidad de vida de las usuarias. Dado que la seguridad es un criterio importante en la elección anticonceptiva, especialmente en mujeres con antecedentes de TEV o riesgo cardiovascular, el E4/DRSP puede ofrecer un mejor perfil de tolerabilidad, aunque se necesitan estudios adicionales para medir su efecto a largo plazo en diferentes subgrupos de población.

LIMITACIONES

Dentro de las principales limitaciones que se encontró en este estudio fue el problema del acceso libre a estudios completos, dado que, muchos de los artículos eran de paga lo que no permitió una lectura y análisis completo. Por otra parte, en ciertos casos, no cumplían con los criterios de inclusión que requirió esta investigación y a pesar de tratarse de los mismos anticonceptivos tenían objetivos muy diferentes lo que restringió una diversidad de datos para analizar.

Por otra parte, algunos de los estudios presentaron una población no tan significativa, por lo que no se puede determinar resultados más fiables para establecer la eficacia y la seguridad en las mujeres en edad reproductiva que usan estos MAC. En base a ello, se recomienda realizar estudios con amplias muestras para solventar esta limitación.

CONCLUSIONES

La revisión sistemática permitió analizar la calidad y el enfoque metodológico de los estudios seleccionados. En cuanto a la calidad, el 100% de los estudios fueron considerados de alta calidad según (NHLBI), lo que respalda la confiabilidad de los resultados obtenidos. Por otra

parte, la evaluación del sesgo mediante la herramienta RoB2 de Cochrane determinó que 64,1% de los estudios presentaron un riesgo bajo, mientras que el 27,5% representaron preocupaciones metodológicas y un 1,9% mostró alto riesgo de sesgo, con relación a las desviaciones en las intervenciones y la selección de los resultados. Además, el enfoque de la investigación se basó únicamente en ensayos clínicos aleatorizados de fase III y IV, que permitieron analizar dos parámetros importantes, como es la eficacia anticonceptiva mediante el índice Pearl y la seguridad establecida por la tasa de efectos adversos reportados.

En términos de eficacia anticonceptiva, se constató que el E4/DRSP tiene una eficacia “muy alta”, con un IP promedio 0,49 en igualdad de condiciones frente al EE/DRSP con un IP 0,72. Sin embargo, para determinar la eficacia plena se consideraron otros factores que pueden interferir en la misma, tales como metodológicos, clínicos y de adherencia, por lo que después de un exhaustivo análisis se definió al EE/DRSP, como el anticonceptivo más efectivo, respaldado un IP más preciso y constante, así como su mayor tiempo en el mercado, ya que ha permitido optimizar su esquema de administración y mejorar las tasas de adherencia contribuyendo a su mayor estabilidad anticonceptiva mediante el índice Pearl.

Referente a la seguridad anticonceptiva, el E4/DRSP presentó una menor incidencia de eventos adversos hemorrágicos, como la menorragia y metrorragia, en comparación EE/DRSP. No obstante, se registró una mayor frecuencia de efectos adversos no hemorrágicos, como náuseas, dolor mamario, aumento de peso, dolor abdominal inferior y cambios anímicos frente a los efectos generados por el EE/DRSP, que solo fueron náuseas, dolor de mamas y acné. Esto sugiere que el E4/DRSP, es mejor tolerado en sangrados irregulares, pero con una mayor predisposición de otros efectos secundarios no hemorrágicos, que pueden ser transitorios en su mayoría, lo que resulta ser no tan significativo en términos de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Family planning/contraception methods. [Online].; 2023. Disponible en:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.
2. Sanz S, López I, Álvarez C, Ortega L, Álvarez C. Predictor variables of contraceptive method use in young people: A systematic review. *Aten Primaria* [Internet]. 2024; 56(4): 2–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043175/>.
3. Mosquera M, Cuesta Á. Factores biosociales asociados a la mortalidad materna en el departamento de Chocó 2013-2019. *Rev méd Risaralda* [Internet]. 2022; 28(1): 33-45. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672022000100033.
4. OMS. Mortalidad materna. [Online].; 2023 [cited 2024 septiembre 21. Disponible en:<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>.
5. Lahoz I, Jurado A, Juárez R, Santolalla I, Ruiz R. A reliable and valid tool to assess the sexual acceptability of contraceptive methods. *Front Public Health* [Internet]. 2024; 4(11): 1–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38249389/>.
6. PAHO. Large disparity in access to contraceptive methods reflects social inequities in Latin American and Caribbean countries. Pan American Health Organization.; 2019.
7. INEC. ENSANUT reports. Sexual Activity and Reproductive Health and Family Planning. Quito: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2018.
8. Valle B, Zarzuelo M, Valverde M, Martínez F. Uso de anticonceptivos orales y percepción del papel del farmacéutico comunitario entre adolescentes: un estudio observacional. *Ars Pharm* [Internet]. 2023; 64(2): 75-88. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942023000200001.

9. Gramajo I. Conocimiento sobre la no adherencia de métodos anticonceptivos ¿Podría disminuir la mortalidad materna? Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2023; 23(2): 124-129. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-053120230002001124&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
10. González L, Jaramillo L, Estrada D, Ruiz F. Uso de métodos anticonceptivos de alta eficacia posterior a la interrupción voluntaria del embarazo en Profamilia, 2015-2020. Rev Fac Nac Sal Púb [Internet]. 2022; 40(3): 1-13. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/120/12075239002/html/#:~:text=Las%20p%C3%ADdoras%2C%20los%20inyectables%2C%20el,%25%2C%20dependiendo%20del%20uso%20individual>.
11. Keenan L. OMS relaciona las altas tasas de embarazos no planificados con las deficiencias de los servicios de planificación familiar. [Online].; 2019 [cited 2024 agosto 18]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/25-10-2019-high-rates-of-unintended-pregnancies-linked-to-gaps-in-family-planning-services-new-who-study>.
12. Jensen J, Kaunitz A, Achilles S, Zatik J, Weyers S, Piltonen T. Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials. Contraception [Internet]. 2022; 116: 37-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921870/>.
13. OMS. Recomendaciones de la OMS sobre salud y derechos sexuales y reproductivos de los adolescentes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
14. Vanhauwaert P, Barriga P, López M, Macaya R, Von Hoveling A, Lavín P. Anticoncepción: Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica, SOCHEG; 2023.

15. Perinpanathan T, Maiya S, Velthoven M, Nguyen A. Mobile phone-based interventions for improving contraception use. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023; 7(7): 011159. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37458240/>.
16. Barrera L, Olvera V, Castelo C, Cancelo M. Causes of non-attachment to contraceptive methods. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2020; 88(1): 88-95. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=93709>.
17. Al-Haddad S, Branham K, Clare C. Advances in contraception: vaginal contraceptive rings. *Ther Adv Reprod Health* [Internet]. 2023; 17: e2633. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10350750/>.
18. López A, Baeyens J, Iglesias J, Coello P, Ruiz C, Pereira A. Preventive activities in women. PAPPS update 2022. *Aten Primaria* [Internet]. 2022; 1(1): e54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36435585/>.
19. Salcedo J, Cleland K, Bartz D, Thompson I. Society of Family Planning Clinical Recommendation: Emergency contraception. *Contraception* [Internet]. 2023; 121: 109958. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36693445/>.
20. Chen M, Jensen J, Kaunitz , Achilles S. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception* [Internet]. 2022; 116: 44-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36257374/>.
21. Shi J, Leng J. Effect and safety of drospirenone and ethinylestradiol tablets (II) for dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Front Med* [Internet]. 2022; 9: 1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36590937/>.
22. Lete I, Paz D. Eficacia, seguridad y beneficios no anticonceptivos del uso extendido o continuo del anillo vaginal anticonceptivo. *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 2020; 63(2): 94–8. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n2/RC-Eficacia-anillovaginal_%20POG014.pdf.

23. Gemzell K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG* [Internet]. 2022; 129(1): 63-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34245666/>.
24. Kaunitz A, Achilles S, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception*. 2022; 1(16): 29-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921872/>.
25. Creinin M, Westhoff C, Bouchard C, Chen M, Jensen J, Kaunitz A. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* [Internet]. 2021; 104(3): 222-228. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000251/>.
26. Creinin M, Jensen J, Chen M, Black A. Combined Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy Rates. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2023; 141(5): 989-994. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37023457/>.
27. Sun X, Qian F, He Y, Gu X, Di W. Safety and Efficacy of Combined Oral Contraceptive Ethinyl Estradiol/Drospirenone (YAZ) in Chinese Women: A Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Post-Authorization Study. *Adv Ther* [Internet]. 2020; 37: 906–917. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01210-2>.
28. Palacios SP, Colli E, Regidor P. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *AOGS* [Internet]. 2019; 98(12): 1549-1557. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.13688>.
29. Klipping C, Duijkers I, Fortier M, Marr J, Trummer D, Elliesen J. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *Contraception* [Internet]. 2012; 38: 73-83. Disponible en: <https://srh.bmj.com/content/38/2/73>.

30. Nelson A. Drospirenone and estetrol: evaluation of a newly approved novel oral contraceptive. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2023; 24(16): 1757-1764. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37691580/>.
31. Ciapponi A. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para reportar revisiones sistemáticas. *Evid actual pract ambul* [Internet]. 2021; 24(3): e002139. Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6960>.
32. Rayyan. Rayyan – Intelligent Systematic Review. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 1. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>.
33. NIH. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH. [Online].; 2021 [cited 2024 junio 3. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
34. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I. *Cochrane Methods*. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 1. Disponible en: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>.
35. Marr J, Huang Z, Wang B, Zhang H, Roth K. Efficacy and safety of an oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) in three indications in the People’s Republic of China: a comparison with international studies. *Open Access J Contracept* [Internet]. 2015; 10(6): 95–104. doi:<https://doi.org/10.2147/OAJC.S83080>.
36. Beasley A, Kimble T, Kaneshiro B, Maamari R, Foidart J, Creinin M. Efficacy and safety of the estetrol/drospirenone oral contraceptive in us study participants with and without obesity. *Contraception* [Internet]. 2024; 139: 110562. Disponible en: [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(24\)00257-9/abstract](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(24)00257-9/abstract).
37. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care* [Internet]. 2017; 22(4): 260-267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28641030/>.

38. 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* [Internet]. 2020; 103(6): 386-393. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689786/>.
39. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* [Internet]. 2020; 102(6): 396-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956694/>.
40. Mena A, Serrano M. Reportes de la ENSANUT 2018: Actividad Sexual y Reproductiva y Planificación Familiar. Quito: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2023.



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Melissa Yajaira Espinoza Peñafiel portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350188975**. Declaro ser el autor de la obra: **"Eficacia y seguridad del drospirenona/etinilestradiol versus estetrol/drospirenona como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil. Revisión sistemática"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 20 de mayo de 2026

F: 

Melissa Yajaira Espinoza Peñafiel

C.I. 0350188975