



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

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

CARRERA DE MEDICINA

**RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES QUE
UTILIZAN DROSPIRENONA/ESTETROL VS
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

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

AUTOR: JORGE LUIS CASTRO VERA

MISHELL ABIGAIL ESPINOZA ROMERO

DIRECTOR: MD. ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA
SALUD**

CARRERA DE MEDICINA

**RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES QUE UTILIZAN
DROSPIRENONA/ESTETROL VS
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

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

AUTOR: JORGE LUIS CASTRO VERA

MISHELL ABIGAIL ESPINOZA ROMERO

DIRECTOR: MD. ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jorge Luis Castro Vera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1251312524**. Declaro ser el autor de la obra: **“Riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan drospirenona/estetrol vs levonorgestrel/etinilestradiol: 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, **11 de mayo de 2026**



F:

Jorge Luis Castro Vera

C.I. 1251312524

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Mishell Abigail Espinoza Romero portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350074894**. Declaro ser el autor de la obra: **“Riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan drospirenona/estetrol vs levonorgestrel/etinilestradiol: 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, **11 de mayo de 2026**



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**MISHELL ABIGAIL
ESPINOZA ROMERO**

F:

Mishell Abigail Espinoza Romero

C.I. 0350074894

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Ana Paula Vélez Vintimilla

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan drospirenona/estetrol vs levonorgestrel/etinilestradiol: revisión sistemática**", realizado por: **Jorge Luis Castro Vera, Mishell Abigail Espinoza Romero**, con documentos de identidad: **1251312524, 0350074894** previo a la obtención del título de **Médico** 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, 11 de mayo de 2026



ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA

0302443957

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser mi luz y fortaleza en todo momento, guiando mis pasos y dándome el valor necesario para superar cada obstáculo. A mi madre, por su amor incondicional, su apoyo constante y por ser siempre mi mayor inspiración. A mi familia y amigos, por su compañía inquebrantable, por celebrar cada logro conmigo y por brindarme ánimo en los momentos más difíciles. A mis docentes, quienes con su dedicación y conocimiento dejaron una huella profunda en mi formación académica y personal. A la Universidad Católica de Cuenca, por brindarme las herramientas y el entorno necesario para alcanzar mis metas académicas y profesionales. Y, especialmente, a mi tutora, la Dra. Ana Paula Vélez, por su invaluable orientación, paciencia y compromiso, los cuales fueron fundamentales para la realización de este proyecto.

Jorge Luis Castro Vera

En primer lugar, le doy gracias a Dios que me ha permitido llevar a cabo que objetivo que me he propuesto. Al alma mater la “Universidad Católica de Cuenca – Sede Azogues”, autoridades y docentes pertenecientes a la carrera de MEDICINA, mis agradecimientos a cada uno de ellos por haber impartido sus conocimientos en cada ciclo cursado, conocimientos que me ayudaron a llegar lejos en la Medicina, una profesión de mucho esfuerzo, pero con experiencias hermosas. Para concluir, mis más grade agradecimiento a mi tutora la Dra. Ana Paula Vélez, quien, con sus conocimientos, confianza y paciencia, me ayudó en el proceso para realizar este trabajo.

Mishell Abigail Espinoza Romero

DEDICATORIA

A mi madre, Jaqueline Vera, por ser mi mayor pilar y fuente inagotable de amor, apoyo y fortaleza. A mi familia, por estar siempre a mi lado, celebrando cada paso que doy y brindándome el aliento necesario en los momentos más desafiantes. A mis mejores amigos por su amistad sincera, su compañía en cada etapa de este camino y por ser un recordatorio constante de que nunca estoy solo. Y a todas las personas que, de una u otra manera, han influido en mi desarrollo tanto personal como profesional. Cada enseñanza, consejo y gesto de apoyo han sido fundamentales para que hoy esté aquí.

Jorge Luis Castro Vera

Es trabajo va dedicado a mi madre María Luisa Romero Salgado, quien, con su amor, valentía, comprensión, paciencia, esfuerzo, disciplina y trabajo duro, ha sido mi motor principal y ejemplo para seguir, para alcanzar esta meta propuesta en mi vida. A mi padre Edgar Patricio Espinoza Romero, quien, con su arduo esfuerzo me ayudó a tener un mejor entendimiento de la vida y así seguir adelante y no darme por vencido, aunque haya estragos en ella. A mis hermanos mayores Carlos Patricio y Juan José, quienes son mis pilares donde me apoyo, y me impulso para no rendirme. A mi mejor amiga Joselyn Calle, quien se convirtió, en mi pañuelo de lágrimas y más grande consejera en la vida, dándome lecciones y apoyo en los momentos más circunstanciales. A mi grupo de grandes amigos, con quienes compartí risas y alegrías, así como también, preocupaciones y llantos, pero siempre con metas y sueños concretos ayudándonos mutuamente a superar cada obstáculo que se presentó en ésta gran carrera que es la
MEDICINA.

Mishell Abigail Espinoza Romero

Riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan drospirenona/estetrol vs
levonorgestrel/etinilestradiol: revisión sistemática

Jorge Luis Castro Vera, Mishell Abigail Espinoza Romero, Ana Paula Vélez Vintimilla

Universidad Católica de Cuenca, jorge.castro.24@est.ucacue.edu.ec,
mishell.espinoza.94@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: Los anticonceptivos hormonales combinados se han asociado con eventos cardiovasculares como tromboembolismo venoso, hipertensión arterial, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Las diferencias en la composición hormonal entre drospirenona/estetrol (E4/DRSP) y levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG) podrían influir en el perfil de seguridad cardiovascular de las usuarias. **Objetivo:** Evaluar el riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan E4/DRSP en comparación con EE/LNG mediante una revisión sistemática de estudios clínicos. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática en PubMed, ScienceDirect y SciELO, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales publicados en inglés y español. La calidad metodológica fue evaluada mediante la Cochrane Risk of Bias Tool y la Newcastle-Ottawa Scale. Se excluyeron estudios secundarios, con datos insuficientes o poblaciones no relevantes. Los hallazgos se sintetizaron mediante análisis narrativo. **Resultados:** Se incluyeron 23 estudios. E4/DRSP mostró un menor impacto cardiovascular en comparación con EE/LNG, con una incidencia promedio de tromboembolismo venoso de 3,66 casos por 10.000 mujeres-año frente a 6-8 casos para EE/LNG. Además, E4/DRSP presentó un perfil más seguro en mujeres con factores de riesgo preexistentes, como obesidad e hipertensión, y menor afectación de parámetros hemostáticos y metabólicos.

Palabras clave: riesgo cardiovascular, drospirenona/estetrol, levonorgestrel/etinilestradiol, anticonceptivos hormonales, tromboembolismo venoso

*Cardiovascular Risk in Women Using Drospirenone/Estetrol Versus
Levonorgestrel/Ethinyl Estradiol: A Systematic Review*

ABSTRACT

Background: Combined hormonal contraceptives have been associated with cardiovascular events such as venous thromboembolism, hypertension, myocardial infarction, and stroke. Differences in the hormonal composition between drospirenone/estetrol (E4/DRSP) and levonorgestrel/ethinyl estradiol (EE/LNG) may influence the cardiovascular

r safety profile of users. Objective: To assess cardiovascular risk in women using E4/DRSP compared with EE/LNG through a systematic review of clinical studies. Methods: A systematic review was conducted in PubMed, ScienceDirect, and SciELO, including randomized clinical trials and observational studies published in English and Spanish. Methodological quality was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool and the Newcastle-Ottawa Scale. Secondary studies, those with insufficient data, or those involving irrelevant populations were excluded. The findings were synthesized through a narrative analysis. Results: Twenty-three studies were included. E4/DRSP showed a lower cardiovascular impact compared with EE/LNG, with an average incidence of venous thromboembolism of 3.66 cases per 10,000 woman-years versus 6–8 cases for EE/LNG. In addition, E4/DRSP was associated with a safer profile in women with preexisting risk factors, such as obesity and hypertension, and had a lower impact on hemostatic and metabolic parameters.

Keywords: cardiovascular risk, drospirenone/estetrol, levonorgestrel/ethinyl estradiol, hormonal contraceptives, venous thromboembolism.

INDICE

AGRADECIMIENTO	IV
DEDICATORIA	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	5
Pregunta PICO.....	5
Criterios de elegibilidad	5
Fuentes de información	5
Estrategias de búsqueda	6
Selección de los estudios.....	6
Proceso de recolección de los datos	7
Lista de los datos	9
Evaluación del riesgo de sesgos en estudios individuales	9
Impacto del Sesgo en la Evidencia Acumulada	10
Medidas de Efecto	10
Medidas de síntesis.....	11
RESULTADOS	12
Selección de los estudios.....	12
Características de los estudios.....	13
Resultados de la síntesis	32
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	47

INTRODUCCIÓN

Usar anticonceptivos hormonales combinados es todo un desafío en el mundo de la medicina, porque afecta desde lo más básico en la atención médica hasta temas más complejos como la salud pública y los cuidados especializados (1). Estos medicamentos se usan mucho para evitar embarazos no deseados y también ayudan con patologías como ovarios poliquísticos y dismenorrea, pero, aunque funcionan bien para eso, hay preocupaciones sobre lo que pueden hacerle al sistema cardiovascular. Formulaciones como drospirenona/estetrol (E4/DRSP) y levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG) están relacionadas con problemas serios como coágulos, presión alta, ataques al corazón y derrames cerebrales (2). Estos problemas no solo afectan al estilo de vida de las personas, sino que también aumentan el riesgo de que aumente su gravedad. Los problemas aumentan en mujeres con sobrepeso, con familiares que ya han tenido problemas cardíacos o que fuman, por eso es súper importante que las decisiones sobre estos tratamientos se tomen basándose en buena información para hacerlos lo más seguros posible y evitar riesgos.

Los problemas cardíacos relacionados con el uso de anticonceptivos hormonales son un tema clave en la salud pública tanto en lo médico como en lo que afecta a la población. En general las enfermedades cardíacas siguen siendo una de las principales causas de muerte en el mundo y los efectos negativos de estos medicamentos pueden empeorar todavía más la situación (3). Hoy en día muchas mujeres jóvenes y en edad fértil están eligiendo usar anticonceptivos por lo que es importante que estos productos sean seguros para el sistema cardiovascular, los médicos deben tomar la decisión de buscar opciones que no solo sirvan para evitar embarazos sino que también cuiden la salud cardíaca ya sea a corto o largo plazo, por eso estudiar qué tan seguros son drospirenona con estetrol y levonorgestrel con etinilestradiol no solo responde a una preocupación médica, sino que también ayuda a tomar mejores decisiones para que tanto los pacientes, como los sistemas de salud se beneficien (4).

Desde el punto de vista de la salud pública los problemas cardíacos por usar anticonceptivos hormonales salen caros ya que los tratamientos y hospitalizaciones son de gran costo, esto hace que sea importante crear estrategias para recetarlos basadas en datos confiables que no solo ayuden a evitar los efectos secundarios, sino que también

bajen los costos. Para las personas elegir un anticonceptivo que sea seguro puede marcar una gran diferencia porque reduce las posibilidades de pasar por complicaciones graves, además cuando se ve desde un panorama más grande esto también ayuda a que los sistemas de salud usen mejor sus recursos (5).

En términos epidémicos, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad a nivel global. Las mujeres embarazadas que recurren a los anticonceptivos combinados son especialmente afectadas. La incidencia de la trombosis venosa (TEV) en este grupo fluctúa entre 5 y 12 casos por cada 10 000 mujeres de entre 50 años, dependiendo de la terapia empleada y de factores predisponentes como la obesidad o los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares (6). A pesar de que la frecuencia de estos sucesos pueda parecer baja, la severidad de sus efectos y los posibles efectos a largo plazo resaltan la importancia de realizar evaluaciones exhaustivas de la seguridad de estas opciones farmacológicas.

La hipertensión arterial es una condición común en las mujeres que recurren a métodos anticonceptivos que incluyen etinilestradiol, a causa de su impacto en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. No obstante, investigaciones actuales indican que formulaciones más revolucionarias, como la drospirenona/estetrol, podrían tener un impacto reducido en este parámetro, lo que las sitúa como una opción más segura. A pesar de que los sucesos arteriales graves, como el infarto de miocardio y el ictus, son menos comunes, su relevancia clínica se incrementa en mujeres con factores de riesgo ya existentes, como el consumo de tabaco o la diabetes, esto resalta la relevancia de ajustar la elección de métodos anticonceptivos al perfil individual de cada paciente, con el objetivo de reducir las potenciales complicaciones y mejorar los resultados en la práctica médica (7).

La utilización de anticonceptivos hormonales combinados continúa en aumento a nivel global, principalmente debido al incremento en la necesidad de técnicas eficientes de planificación familiar y regulación hormonal. Este aumento también ha provocado una exposición incrementada a los riesgos cardiovasculares relacionados, especialmente en regiones con elevados índices de obesidad y consumo de tabaco. Por eso es importante entender cómo se dan estos problemas y cómo se relacionan con los diferentes tipos de anticonceptivos para que los profesionales de la salud puedan tomar mejores decisiones y ayudar a reducir el impacto de las enfermedades cardíacas en este grupo que es más

vulnerable. Aunque los anticonceptivos más nuevos han mostrado resultados positivos, todavía hace falta seguir investigando para confirmar que sean realmente seguros y efectivos y así usarlos de la mejor manera en la práctica médica.

Este estudio se centra en observar cómo afectan los anticonceptivos hormonales como la drospirenona con estetrol y el levonorgestrel con etinilestradiol a la salud del corazón, estos anticonceptivos que son muy usados por mujeres en edad reproductiva para su planificación familiar, que además pueden ayudar a tratar problemas como ovarios poliquísticos o la dismenorrea, han levantado preocupaciones sobre su relación con problemas cardiovasculares (9). Aunque estas complicaciones no pasan muy seguidas, cuando ocurren pueden dejar secuelas graves sobre todo en mujeres que tienen riesgos como el sobrepeso, fumar, diabetes o antecedentes familiares de problemas cardíacos, por lo cual es importante que el anticonceptivo que se elija no solo sea efectivo, sino que también sea seguro para cuidar la salud de quien lo usa y así poder evitar problemas mayores.

Este estudio busca comparar E4DRSP con EELNG para ver qué diferencias hay en cómo afectan al corazón por los componentes que tienen. E4DRSP que es más moderno se cree que es más seguro ya que tiene como efecto la sensibilidad a la proteína C activada y la trombina lo que puede ayudar a bajar el riesgo de coágulos como el TEV (10). Por otro lado, aunque EELNG funciona bien y ha tenido un mayor estudio, tiene un mayor riesgo de problemas cardiovasculares en algunos pacientes. Este estudio pretende observar cómo las diferencias hormonales entre las dos opciones afectan su seguridad y qué tan bien se toleran para ayudar a tomar decisiones más acertadas (11).

Este análisis no solo observa las diferencias que hay entre las fórmulas, sino que también toma en cuenta variables como: cuánto tiempo se usa el tratamiento, cuánta dosis se da y cómo son las pacientes en temas de salud y estilo de vida. Las mujeres con sobrepeso, hipertensión arterial, mayores de 35 años o que fuman están en un grupo más delicado, por lo tanto, hay que elegir correctamente el método anticonceptivo. Esta forma de verlo no solo pone los resultados en un plano más práctico, sino que también les da a los profesionales de la salud algo más sólido para ajustar el tratamiento a lo que cada paciente necesita.

Este artículo no solo examina un problema clínico de gran relevancia actual, sino que también aporta al debate sobre cómo los anticonceptivos hormonales afectan la salud

pública. En un contexto donde el uso de estos medicamentos sigue creciendo a nivel mundial y los factores de riesgo cardiovasculares son cada vez más frecuentes en mujeres jóvenes, este análisis se vuelve crucial para guiar decisiones médicas y diseñar políticas de salud pública más efectivas. Elegir los anticonceptivos hormonales adecuados no solo ayuda a disminuir la carga de enfermedades cardiovasculares, sino que también mejora los resultados en salud tanto para las pacientes de manera individual como para la población en general.

Esta revisión se centra en responder una cuestión clave dentro de la salud reproductiva y cardiovascular: ¿hay una diferencia notable en el impacto cardiovascular en el uso de drospirenona estetrol (E4/DRSP) y levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG) en mujeres en edad reproductiva? esta pregunta surge de la necesidad de analizar la seguridad de las formulaciones anticonceptivas modernas, dado que los efectos adversos cardiovasculares pueden influir de manera significativa en la calidad de vida y el bienestar general de quienes la utilizan (12). Es importante entender cómo estas dos combinaciones hormonales pueden causar anomalías como TEV, HTA o problemas graves en las arterias, porque esa información es clave para la toma de decisiones.

El objetivo de esta revisión es identificar y analizar estudios relevantes que estudien el riesgo cardiovascular de estos dos anticonceptivos orales combinados. Este estudio está enfocado en puntos fundamentales, siendo estos la frecuencia, la gravedad y factores asociados con enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, se comparará la seguridad de ambos métodos, teniendo en cuenta la distinción en sus componentes hormonales que intervienen en los riesgos cardiovasculares. Este enfoque busca identificar cuál de estas formulaciones proporciona un perfil más seguro para mujeres con diferentes factores de riesgo, posibilitando la toma de decisiones clínicas individualizadas para cada paciente.

METODOLOGÍA

Pregunta PICO

P (Población): Mujeres en edad fértil que emplean anticonceptivos hormonales combinados.

I (Intervención): Utilización de los métodos anticonceptivos drospirenona/estetrol.

C (Comparación): Implementación de los métodos anticonceptivos levonorgestrel/etinilestradiol.

O (Resultados): Elevación de sucesos cardiovasculares.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Estudios de los últimos 5 años (2019-2024).
- Estudios con población de mujeres en edad reproductiva (15-45 años).
- Artículos originales y de texto completo en español e inglés.
- Estudios con un tamaño de muestra claramente definido y con datos estadísticamente significativos.
- Estudios que proporcionen información precisa acerca de la frecuencia de sucesos cardiovasculares.

Criterios de exclusión:

- Artículos de opinión, tesis de grado o posgrado, editoriales, y cartas al editor.
- Estudios con diseño no robusto o con problemas metodológicos significativos.
- Estudios que no expongan datos sobre riesgos cardiovasculares.

Fuentes de información

Para asegurar un análisis completo y actualizado de la literatura, se tomaron en cuenta múltiples fuentes confiables, incluyendo bases de datos científicas y repositorios académicos, con el objetivo de analizar a profundidad el riesgo cardiovascular asociado al uso de drospirenona/estetrol (E4/DRSP) en comparación con levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG) en mujeres. Para este análisis se usaron fuentes

como PubMed porque tiene un montón de estudios clínicos, revisiones y análisis recientes que hablan sobre cómo estos anticonceptivos afectan al corazón, también se revisó ScienceDirect porque tiene investigaciones que comparan los efectos secundarios del corazón entre estos tratamientos y no podía faltar SciELO sirve para acceder a publicaciones gratis sobre todo de América Latina lo que ayudó a darle un toque más global pero con algo de enfoque en la región.

Estrategias de búsqueda

Se hicieron búsquedas usando palabras clave extraídas de descriptores en ciencias de la salud tanto en inglés como en español, palabras como riesgo cardiovascular, drospirenona, estetrol, levonorgestrel, métodos anticonceptivos hormonales, trombosis infarto y accidentes cerebrovasculares para afinar un poco más se combinaron estos términos usando operadores tipo AND OR y NOT por ejemplo se mezclaron frases como riesgo cardiovascular y drospirenona estetrol con levonorgestrel o métodos anticonceptivos orales, se usaron bases de datos como SciELO PubMed y ScienceDirect además de algunos repositorios institucionales y se dio prioridad a estudios publicados entre 2019 y 2024.

Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados, análisis sistemáticos, metaanálisis y investigaciones observacionales que compararan el riesgo cardiovascular asociado con el uso de drospirenona/estetrol (E4/DRSP) frente a levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG). Los estudios seleccionados debían ser publicados en inglés o español, considerando únicamente aquellos que ofrecieran información sobre seguridad cardiovascular, incidencia de eventos tromboembólicos y resultados comparativos entre ambas formulaciones anticonceptivas, siguiendo criterios de selección definidos previamente.

Selección de los estudios

La identificación y selección de estudios para esta revisión sistemática sobre el impacto cardiovascular relacionado con el uso de drospirenona/estetrol (E4/DRSP) frente a levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG) se presenta a través de un flujograma que detalla cada paso realizado en la identificación, selección, exclusión e inclusión de estudios relevantes para el análisis. El proceso inicial identificó un total de 850 registros provenientes de cuatro bases de datos principales: Repositorios institucionales (110), PubMed (280), ScienceDirect (350) y SciELO (110).

Se descartaron 300 registros antes del proceso de cribado, incluyendo 90 estudios duplicados, 160 con calidad metodológica deficiente y 50 que no abarcaban poblaciones pertinentes al objetivo del estudio. Durante la etapa de cribado, se revisaron los 550 registros restantes, de los cuales 480 fueron excluidos por no cumplir con el marco temporal establecido (publicaciones del 2019 en adelante), quedando un total de 70 estudios para su análisis. Sin embargo, 10 de estos fueron eliminados por falta de acceso al texto completo, reduciendo a 60 las publicaciones consideradas para evaluación de elegibilidad.

En la fase final de evaluación, 37 estudios fueron excluidos por diferentes razones: 12 no cumplían con los criterios de inclusión relacionados con las poblaciones de mujeres usuarias de anticonceptivos combinados, 15 no correspondían a investigaciones originales (como revisiones secundarias o informes no clínicos), y 10 presentaban datos insuficientes para realizar el análisis comparativo entre E4/DRSP y EE/LNG.

Finalmente, un total de 23 estudios satisfacían todos los criterios de inclusión establecidos, superando cada una de las etapas definidas en el flujograma. Este proceso tan completo asegura que se elijan los estudios con cuidado para analizar bien el riesgo cardiovascular relacionado con estas dos opciones anticonceptivas y así tener una base sólida para compararlas.

Proceso de recolección de los datos

Se juntaron los datos de este estudio con mucho cuidado para que todo quedara bien claro y completo y fuera útil al analizar el riesgo cardiovascular relacionado con drospirenona y estetrol o levonorgestrel y etinilestradiol. Se armó un formulario simple para organizar bien lo importante de cada investigación. Dos personas revisaron por separado los estudios y al mismo tiempo para evitar errores o malos entendidos. Si algo no coincidía entre ellos lo hablaban hasta ponerse de acuerdo y si no llegaban a una solución entraba una tercera persona a decidir. Todo lo que se reunió está enfocado en lo más clave de cada estudio:

1. Información General del Estudio

Se juntó lo más importante de cada estudio como el lugar donde se hizo y cómo lo llevaron a cabo ya fuera un ensayo clínico un estudio observacional una cohorte retrospectiva o

cualquier otro tipo de investigación, todo esto ayudó a entender mejor el contexto de los resultados y a tener una idea más clara de qué tan fuertes eran las pruebas que se obtuvieron.

2. Características de la Población

Se recopiló información específica de las mujeres que participaron poniendo el foco en las que están en edad fértil y especialmente en aquellas con riesgo cardiovascular esto ayudó a evaluar mejor qué tan útiles y aplicables son los resultados en grupos que pueden ser más vulnerables.

3. Intervención y Comparación

En cada estudio se apuntó qué tratamiento se usó si era drospirenona con estetrol o levonorgestrel con etinilestradiol también se anotaron las dosis que dieron y cuánto tiempo duró el tratamiento aparte se incluyó información sobre cómo se hizo el seguimiento y si hubo cambios en cómo se manejaron los tratamientos todo esto ayudó a hacer una comparación bien detallada y clara entre las dos opciones.

4. Resultados de interés

Se sacaron números claros sobre cuántos casos hubo de eventos como tromboembolismo venoso hipertensión infartos y accidentes cerebrovasculares también se tomó en cuenta otros efectos secundarios importantes que no tienen que ver con el corazón como los cambios en el peso además se apuntó cualquier dato extra que ayudara a tener una idea más completa sobre qué tan seguras y efectivas eran las dos opciones de anticonceptivos que se estudiaron.

5. Tiempo de Estudio

Se juntaron datos sobre cuánto tiempo se les dio seguimiento a los estudios porque eso es clave para ver tanto los efectos rápidos como los riesgos que pueden salir a largo plazo con drospirenona estetrol y levonorgestrel etinilestradiol, esto permitió analizar a fondo la seguridad cardiovascular de las dos opciones viendo qué pasa al principio y qué podría complicarse después cuando ya se tenía toda la información, se organizó en una base digital usando Excel o programas de análisis estadístico luego los encargados revisaron todo con lupa para asegurarse de que los datos fueran claros y estuvieran bien hechos este

proceso tan cuidadoso garantiza que el análisis sea confiable y sirva para sacar conclusiones sólidas sobre qué tan seguro es cada uno de estos anticonceptivos.

Lista de los datos

Variable dependiente

- Riesgo cardiovascular.

Variable independiente

- Drospirenona/Estetrol (E4/DRSP).
- Levonorgestrel/Etinilestradiol (EE/LNG).

Evaluación del riesgo de sesgos en estudios individuales

Para garantizar la calidad de la evidencia recolectada en esta investigación, se emplearon instrumentos estandarizados como la Herramienta de Riesgo de Bias de Cochrane para valorar ensayos clínicos aleatorizados y la Escala de Newcastle-Ottawa para investigaciones observacionales. Estas estrategias hicieron más fácil identificar y revisar diferentes tipos de errores que podían afectar la calidad de los resultados se puso especial atención al sesgo de selección revisando cómo se asignaban y seleccionaban las participantes también al sesgo de realización viendo si las pacientes y el personal sabían qué método anticonceptivo estaban usando y al sesgo de detección verificando si los eventos cardiovasculares se evaluaban de forma justa además se consideró el sesgo de desgaste que tiene que ver con las personas que dejan el estudio y el sesgo de reporte que busca encontrar problemas o falta de claridad en los resultados publicados.

También se abordaron los problemas de publicar solo lo que conviene y de contar las cosas de forma sesgada para evitar esto se revisaron a fondo bases de datos científicas y archivos académicos incluyendo trabajos que no siempre se publican como tesis disertaciones e informes sin difundir esta forma de buscar aseguró que los estudios seleccionados fueran un apoyo firme y confiable para las conclusiones sobre el riesgo cardiovascular relacionado con drospirenona y estetrol o levonorgestrel y etinilestradiol al incluir investigaciones con diferentes niveles de evidencia y métodos se evitó caer en el error de enfocarse solo en resultados favorables o que se vean bien en números lo que ayudó a que el análisis y las conclusiones fueran más completas y honestas.

Impacto del Sesgo en la Evidencia Acumulada

El riesgo de sesgo que puede haber en los estudios revisados afecta bastante qué tan confiables son las conclusiones de este análisis cuando se encuentran investigaciones con un nivel alto de sesgo se hace un análisis bien detallado para ver cómo influyen en los resultados generales esta manera de trabajar asegura que las recomendaciones finales solo se apoyen en pruebas que sean firmes y de buena calidad ayudando a evitar que las conclusiones se vean afectadas por errores o datos dudosos.

Medidas de Efecto

Para checar el riesgo cardiovascular de E4DRSP y EELNG se usaron dos medidas clave la razón de riesgos y la relación de probabilidades estas herramientas dieron números claros que hicieron más fácil comparar cuántos problemas cardiovasculares pasan con una fórmula u otra asegurando que el análisis fuera preciso y bien hecho.

Odds Ratio (OR):

La relación de probabilidades se usó sobre todo en estudios observacionales ayudando a medir qué tan probable es que quienes toman E4DRSP tengan problemas cardiovasculares comparado con las que usan EELNG esta medida sirve mucho para estudiar cosas que no pasan tan seguido si el OR es más de 1 significa que hay más chance de que pase algo con E4DRSP pero si es menor a 1 quiere decir que hay menos riesgo que con EELNG.

Razón de Riesgos (RR):

Se utilizó la Razón de Riesgos (RR) para medir la frecuencia de sucesos cardiovasculares como el tromboembolismo venoso (TEV), el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, en mujeres que utilizan E4/DRSP en comparación con las que utilizan EE/LNG. Este parámetro posibilita establecer cuántas veces es más o menos probable que suceda un suceso en el grupo tratado con E4/DRSP en comparación con el grupo de EE/LNG. Un valor de RR superior a 1 indica un riesgo más alto relacionado con E4/DRSP, en cambio, un valor inferior a 1 señala una reducción del riesgo en relación con EE/LNG.

Medidas de síntesis

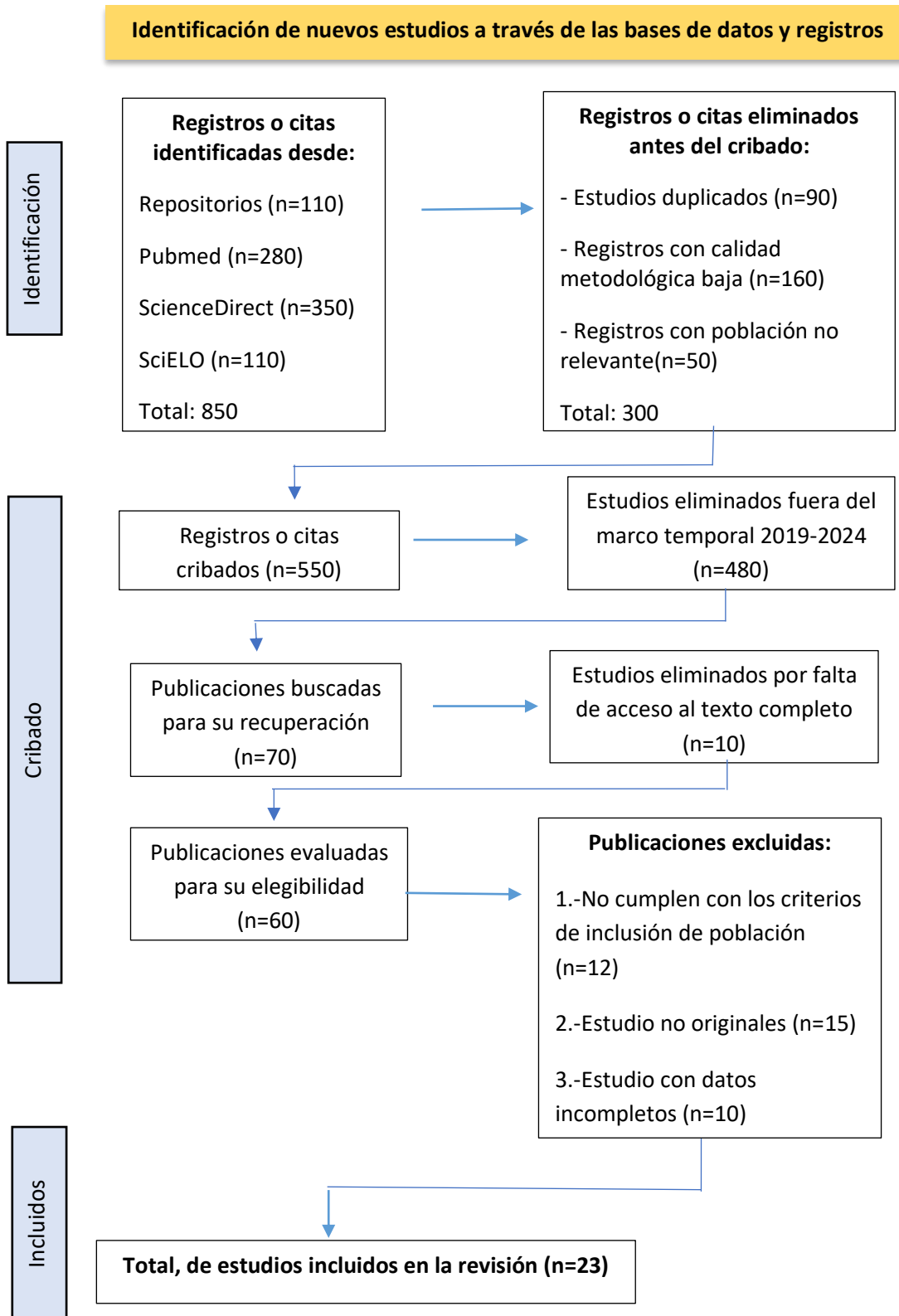
Esta investigación utilizó una síntesis narrativa para analizar y aclarar los descubrimientos vinculados al riesgo cardiovascular derivado del empleo de drospirenona/estetrol (E4/DRSP) en comparación con levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG) en hombres. Este método facilitó la interpretación cualitativa de los resultados, contrastando ambas estrategias anticonceptivas en términos de su habilidad para reducir la aparición de sucesos cardiovasculares, como el tromboembolismo venoso, la presión arterial alta, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Se revisaron los puntos clave de cada estudio como el tipo de diseño que usaron el tamaño del grupo que participaron cuánto tiempo se les dio seguimiento y qué resultados específicos se obtuvieron con cada tratamiento.

El estudio miró tanto lo que tenían en común como lo que era diferente en los hallazgos clínicos considerando cosas como las dosis que se dieron el tiempo que se usaron los anticonceptivos y las características de las participantes tanto en su salud como en su demografía esto permitió ver los resultados dentro de un panorama más amplio sin quedarse solo en los números y ofreciendo una visión completa del impacto que tiene E4DRSP frente a EELNG además la parte narrativa ayudó a dar más detalles prácticos haciendo que los datos sean más fáciles de entender y mostrando su importancia en el mundo real para que los médicos puedan tomar mejores decisiones en el día a día.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Grafico 1. Diagrama de Flujo



Características de los estudios

Tabla 1. Tabla de selección de estudios

Riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan drospirenona/estetrol vs levonorgestrel/etinilestradiol. Revisión Sistemática

Autor	Año	Revista	Tipo de estudio	País	Población	Dosis del medicamento	Tiempo de estudio
Douxflis, et al.	2020	Contraception	Estudio prospectivo multicéntrico	Francia	101 mujeres	Estetrol 20 mg Drospirenona 3 mg.	6 meses
Kimble, et al.	2020	Contraception: X,	Estudio prospectivo multicéntrico	Estados Unidos	1006 mujeres	Drospirenona 4 mg	12 meses
C. Barnett, et al.	2020	Value in Health	Estudio de cohorte prospectivo	Rusia	82,780 mujeres,	Estetrol 20 mg Drospirenona 3 mg.	9 meses
Barnett, et al.	2020	Fertility and Sterility	Estudio transversal	Estados Unidos	235,437 participantes	Levonorgestrel 0.14 mg	6 meses
Fong Lei, Armando E	2020	Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia	Estudio clínico	Unión Europea	3,000 mujeres	Drospirenona 3 mg Etinilestradiol 20 mcg.	5 ciclos

Lindley, et al.	2021	Journal of the American College of Cardiology	Estudio transversal	España	15,000 mujeres	Estetrol 15 mg Drospirenona 3 mg.	6 ciclos
Klipping, et al.	2021	Contraception	Ensayo clínico	Países Bajos	98 mujeres.	Levonorgestrel 0.15 mg Etinilestradiol 30 mcg Drospirenona 5 mg	24 meses
Creinin, et al.	2021	Contraception	Ensayo clínico	Estados Unidos	1864 mujeres	Etinilestradiol: 30 mcg Estetrol 15 mg Drospirenona 3 mg	12 meses
I. Lete	2022	Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia	Estudio transversal	España	2,000 mujeres.	Estetrol 15 mg Drospirenona 3 mg.	6 meses
Chen, et al..	2022	Contraception	Estudio prospectivo multicéntrico	China	3417 participantes	Drospirenona 4 mg	9 meses

Sanghavi, Triebwasser	2022	Medical Clinics of North America	Estudio transversal	Estados Unidos	1,000 mujeres	Levonorgestrel 0.1 mg Etinilestradiol 20 mcg.	10 meses
Chaudhry, et al.	2023	Health Sciences Review	Estudio prospectivo multicéntrico	India	10,000 mujeres	Estetrol 15 mg Drospirenona 3 mg.	12 ciclos
Foidart, et al.	2023	AJOG Global Reports	Estudio Clínico	Estados Unidos	3,000 mujeres	Drospirenona 3 mg Etinilestradiol 20 mcg.	12 meses
Baldwin, et al.	2023	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	Estudio clínicos	Estados Unidos	1,000 mujeres	Drospirenona 3 mg Etinilestradiol 20 mcg.	2 años
Panay, et al.	2023	Maturitas	Estudio retrospectivo longitudinal	Estados Unidos	36,061 mujeres	Levonorgestrel 0.15 mg Etinilestradiol 20 mcg.	3 años

Panay, et al.	2023	Maturitas	Estudio retrospectivo longitudinal	Estados Unidos	36,061 mujeres	Levonorgestrel 0.15 mg Etinilestradiol 20 mcg.	3 años
González, et al.	2023	Nefrología	Estudio transversal	Reino Unido	20,000 mujeres	Estetrol 20 mg Drospirenona 3 mg.	12 meses
Stalas, et al.	2024	Heliyon	Estudio transversal	Polonia	43,220 personas	Drospirenona 3 mg Etinilestradiol 30 mcg	12 meses
Angela HEM Maas	2024	Maturitas	Estudio transversal	España	10,000 mujeres	Drospirenona 3 mg Etinilestradiol 20 mcg	24 meses
E. Raimond, et al.	2024	EMC - Ginecología-Obstetricia	Estudio transversal	Francia	1.000 mujeres	Estetrol 15 mg Drospirenona 3 mg	12 meses
Bhullar, et al.	2024	Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Estudio transversal	Estados Unidos	2033 mujeres	Levonorgestrel 0.15 mg Etinilestradiol 30 mcg.	18 meses

Stanczyk, et al.	2024	Contraception	Estudio transversal	Bélgica	1000 usuarias	Estetrol 15 mg Etinilestradiol 30 mg	8 meses
Creinin, et al.	2024	Contraception	Ensayos clínicos	Estados Unidos.	3,417 mujeres	Drospirenona 3 mg Etinilestradiol 30 mcg.	5 años
Beasley, et al.	2024	Contraception	Ensayo clínico	Estados Unidos	1864 participantes	Drospirenona 3 mg Etinilestradiol 30 mcg.	18 meses

Interpretación:

El análisis de estos diversos estudios realizados entre 2020 y 2024, donde se aborda diferentes tipos de anticonceptivos y sus impactos, con un enfoque en los riesgos cardiovasculares y otros aspectos de la salud femenina. Entre los estudios prospectivos multicéntricos destaca uno realizado en Francia en 2020 con 101 mujeres, que aporta datos sobre eficacia anticonceptiva y seguridad hemostática. Otro estudio prospectivo multicéntrico en China (2022), con 3,417 participantes, proporciona información relevante sobre el impacto metabólico de combinaciones hormonales modernas. Por otro lado, los estudios transversales realizados en España en 2021 y 2024 involucraron poblaciones de 15,000 y 10,000 mujeres respectivamente, evaluando el impacto general de los anticonceptivos en parámetros cardiovasculares y metabólicos.

En Estados Unidos, los ensayos clínicos más recientes, como el de 2023 con 1,000 mujeres, exploran los efectos adversos cardiovasculares de progestinas como drospirenona frente a alternativas tradicionales. Además, investigaciones retrospectivas longitudinales como la realizada en 2023 en Estados Unidos con 36,061 mujeres permiten evaluar patrones de uso y efectos de largo plazo de los anticonceptivos hormonales, mientras que, en Rusia, un estudio de cohorte prospectivo con 82,780 mujeres (2020) destaca los riesgos trombóticos asociados con combinaciones específicas de etinilestradiol y levonorgestrel.

Riesgo de sesgos de los estudios individuales

Evaluación de la calidad de estudios

Tabla 2. Quality Assessment of Controlled Intervention Studies

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	Puntos	Calidad
Himanshu Chaudhry, et al, (2023)															7	Media
Douxflis,, et al, (2020)															7	Media
Melissa J, et al, (2022)															6	Media
Foidart, et al, (2023)															6	Media
Kimble, et al, (2020)															8	Media
MD Creinin, et al, (2024)															8	Media

Klipping, et al, (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media
Baldwin, et al, (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Creinin, et al, (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
AD Beasley, et al, (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Media
Fong Lei, et al, (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media

Si: ●

No: ●

Otro(CD, Na, NF) ●

Interpretación:

Este estudio se centró en revisar qué tan buenos eran varios trabajos de intervención controlada usando un sistema de puntuación basado en 14 puntos clave los resultados se presentaron con colores para que fuera más fácil entenderlos el verde era para cuando cumplían con todo el amarillo para cuando cumplían a medias y el rojo para cuando no cumplían las investigaciones evaluadas sacaron entre 6 y 9 puntos así que en general se clasificaron como de calidad media.

La mayoría de los estudios revisados cumplen con los puntos básicos pero algunos dejan que desear en cosas importantes como explicar bien cómo se hizo la aleatorización o detallar los análisis estadísticos por ejemplo los trabajos de MD Cronje y Baldwin en 2023 lograron 8 puntos porque cumplieron bastante bien con casi todos los criterios en cambio los de Melissa Z y Econopoulos en 2022 apenas llegaron a 6 puntos porque fallaron en manejar el sesgo de selección y no explicaron bien los métodos estadísticos que usaron.

En resumen, los estudios con mejores calificaciones destacan por tener una metodología más sólida y menos riesgos de sesgo lo que los hace mucho más confiables para obtener resultados.

Tabla 3. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	Puntos	Calidad
I. Lete (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Stalas, et al, (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Angela HEM Maas, (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
E. Raimond, R. Gabriel, (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Alta
Sukhwinder K. Bhullar, et al, (2024)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Lindley, et al, (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media
Sanghavi, (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media

Stanczyk, et al, (2024)															6	Media
C. Barnett, et al, (2020)															11	Alta
Panay, et al, (2023)															9	Media
Barnett, et al, (2020)															10	Media
González, et al, (2023)															8	Media

Si:

No:

Otro: (CD, Na, NK,

Interpretación:

Este estudio analiza qué tan buenos son varios trabajos de intervención controlada usando un sistema de puntuación basado en 14 preguntas clave los resultados se muestran con colores donde el verde indica que cumplieron todo el amarillo que cumplieron a medias y el rojo que no cumplieron para nada las calificaciones van entre 9 y 11 puntos lo que pone la calidad de los estudios en niveles medios y altos

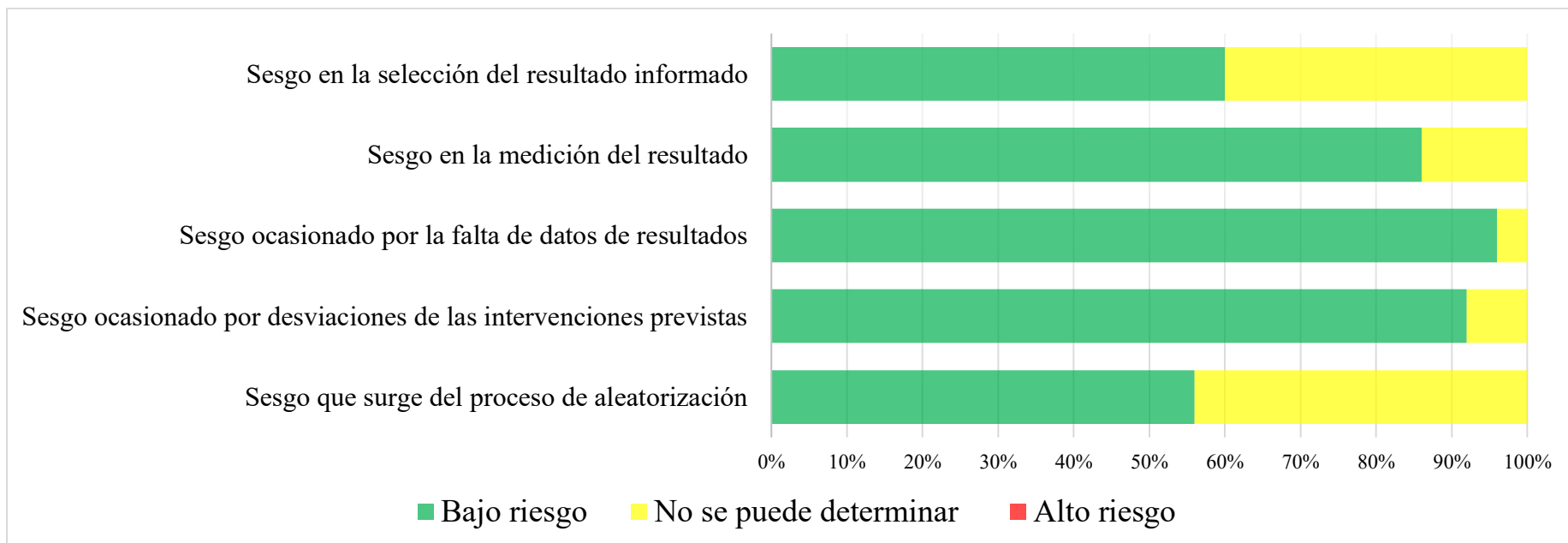
Los estudios mejor evaluados como el de C Swanson et al de 2023 que sacó 11 puntos se destacan por tener una metodología súper sólida y bien organizada estos trabajos brillan porque tienen metas súper claras explican bien cómo hicieron el estudio y comunican los resultados sin enredos en cambio investigaciones como las de Panay y Barnett del mismo año que lograron 9 y 10 puntos respectivamente tienen algunos detalles flojos especialmente en cómo manejaron el sesgo de selección y en justificar el tamaño de las muestras que usaron

El estudio de Panay et al de 2023 mostró un punto débil bastante importante no explicaron bien cómo ajustaron los factores que podían confundir los resultados y por eso en la evaluación se marcó con rojo, esta falta constituye una restricción significativa en su metodología y podría afectar la interpretación de sus hallazgos. Sin embargo, los estudios mejor evaluados reflejan una mayor validez interna y externa, proporcionando resultados más confiables para su análisis e integración en revisiones.

Estos resultados permiten priorizar la inclusión de los estudios de mayor puntuación en revisiones sistemáticas o metaanálisis, lo que asegura una base sólida para las conclusiones finales.

Tabla 4. Sesgos Ensayos Clínicos

Datos en porcentajes						
		Sesgo que surge del proceso de aleatorización	Sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo ocasionado por la falta de datos de resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado informado
APLICA	Bajo riesgo	56	92	96	86	60
No se puede determinar	No se puede determinar	44	8	4	14	40
No aplica	Alto riesgo	0	0		0	0



Interpretación:

El análisis presentado en la tabla evalúa los riesgos de sesgo en ensayos clínicos mediante cinco dimensiones principales: sesgos relacionados con el proceso de aleatorización, desviaciones en las intervenciones planificadas, ausencia de datos sobre los resultados, medición inexacta de los resultados y selección sesgada de los resultados informados. Cada una de estas dimensiones se evalúa en tres categorías: bajo riesgo, riesgo indeterminado y alto riesgo, con los resultados expresados en términos porcentuales.

Los datos muestran que el nivel de bajo riesgo es predominante en la mayoría de las dimensiones analizadas, con valores que oscilan entre el 56% y el 96%. Las categorías con mayores proporciones de bajo riesgo son el sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas (92%) y el sesgo derivado de la ausencia de datos relacionados con los resultados (96%), lo que sugiere una sólida implementación de controles metodológicos en estos aspectos. En contraposición, los prejuicios asociados al proceso de aleatorización (56%) y la elección de los resultados informados (60%) muestran una proporción inferior de bajo riesgo, lo que señala que estas áreas son más susceptibles a fallos sistemáticos.

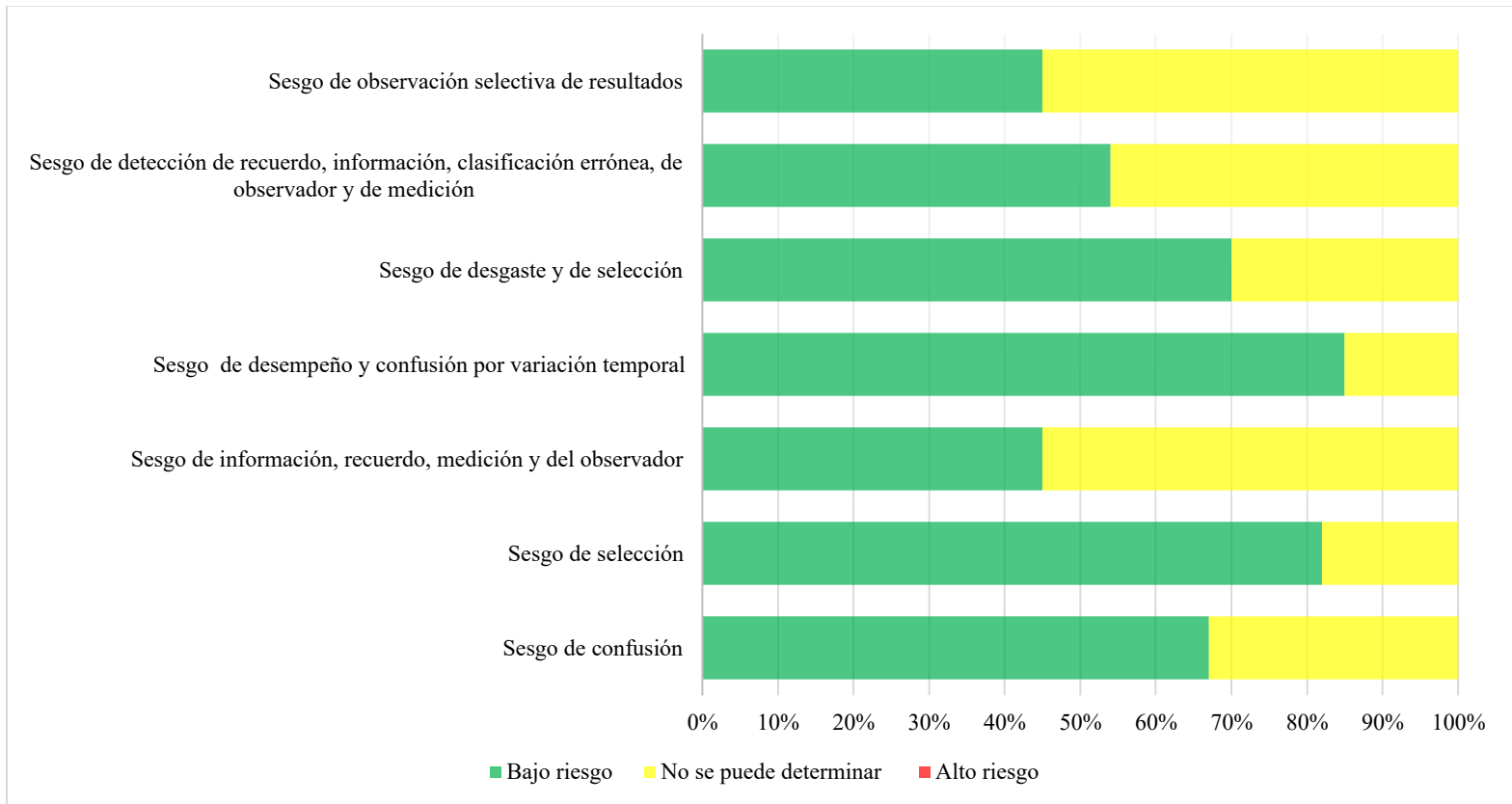
Respecto a la incertidumbre, simbolizada por el término "no se puede determinar", los valores oscilan entre un 4% y un 44%. Se observan porcentajes más elevados en elementos como el sesgo asociado al proceso de aleatorización (44%) y la elección del resultado informado (40%), lo que demuestra que la ausencia de claridad o documentación en estos aspectos complica su evaluación exacta. En contraste, las dimensiones con menor incertidumbre incluyen el sesgo por desviaciones en las intervenciones planificadas (8%) y la ausencia de datos sobre los resultados (4%), lo que refleja una mayor transparencia y solidez en estos aspectos específicos. No se identificaron casos clasificados como de alto riesgo en ninguna de las categorías evaluadas, lo cual refleja la ausencia de señales evidentes de sesgos graves en los estudios analizados.

El gráfico de barras apiladas complementa los datos tabulados, mostrando que el bajo riesgo (color verde) domina en todas las dimensiones evaluadas, mientras que el nivel de incertidumbre (color amarillo) tiene mayor representación en las categorías de aleatorización y selección del resultado informado. El color rojo, que indicaría alto riesgo,

está completamente ausente en todas las dimensiones, lo que refuerza la consistencia de los datos analizados.

Tabla 5. Sesgos Cohorte y Caso Control

Datos en porcentajes								
		Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información, recuerdo, medición y del observador	Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal	Sesgo de desgaste y de selección	Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición	Sesgo de observación selectiva de resultados
APLICA	Bajo riesgo	67	82	45	85	70	54	45
No se puede determinar	No se puede determinar	33	18	55	15	30	46	55
No aplica	Alto riesgo	0	0	0	0	0	0	0



Interpretación:

El análisis de la tabla aborda los sesgos presentes en los estudios de cohortes y caso-control mediante la evaluación de seis categorías principales: desviaciones en las intervenciones inicialmente planificadas (8%) y ausencia de datos relacionados con los resultados, y sesgo de observación selectiva de resultados. Cada categoría ha sido clasificada en tres niveles de riesgo: bajo riesgo, no se puede determinar y alto riesgo, y los resultados están expresados en porcentajes.

Los resultados muestran que el nivel de bajo riesgo es predominante en la mayoría de las categorías evaluadas, con porcentajes que oscilan entre el 45% y el 85%. En particular, las categorías de sesgo de desempeño y confusión por variación temporal (85%) y sesgo de selección (82%) presentan los valores más altos de bajo riesgo, lo que sugiere que estas áreas tienen una adecuada implementación metodológica en términos de minimización del sesgo. Por otro lado, las categorías de sesgo de información, recuerdo, medición y del observador (45%) y sesgo de observación selectiva de resultados (45%) presentan un menor porcentaje de bajo riesgo, lo que indica que podrían ser más susceptibles a errores sistemáticos.

En cuanto al nivel de "no se puede determinar", los valores varían entre el 15% y el 55%. Las categorías con mayor proporción de incertidumbre incluyen el sesgo de información, recuerdo, medición y del observador (55%) y el sesgo de observación selectiva de resultados (55%). Este hallazgo indica la necesidad de mayor claridad en los procedimientos o documentación de estos estudios para reducir la ambigüedad en estas áreas. En contraste, el sesgo de desempeño junto con la confusión por variación temporal (15%) y el sesgo de selección (18%) presentan los valores más bajos de incertidumbre, lo que sugiere que estas áreas están relativamente bien definidas en los estudios analizados.

El gráfico de barras apiladas complementa esta información, mostrando una predominancia del bajo riesgo (color verde) en todas las categorías, mientras que los casos de "no se puede determinar" (color amarillo) tienen mayor representación en las categorías de sesgo de información, recuerdo, medición y del observador, así como en el sesgo de observación selectiva de resultados. El color rojo, que indicaría alto riesgo, está completamente ausente en todas las categorías analizadas.

Resultados de la síntesis

Tabla 6. Tabla de Resultado

Autor / Año	Tratamiento farmacológico	Resultados de interés	OR/RR	Valor P
Douxfls, et al, (2020) (13)	Estetrol y Drospirenona	En el grupo que utilizó DRSP/E4, se observó un aumento del 30% en el potencial de trombina endógeno (ETP) basado en la resistencia a la proteína C activada (APC), comparado con aumentos del 165% para EE/LNG y del 219% para EE/DRSP, lo que indica un impacto menor de E4/DRSP en estos parámetros de coagulación.	0.18 (IC 95% 0.12–0.28) 0.14 (IC 0.09–0.22).	p = 0.02 p < 0.04
Kimble, et al, (2020) (14)	Drospirenona	El 95.4% de los eventos adversos emergentes fueron de intensidad leve o moderada. No se reportaron casos de tromboembolismo venoso (TEV), y la incidencia de hiperkalemia fue baja, con un 0.5%.	0.4 (IC 95%: 0.0–0.8)	p = 0.03
C. Barnett, et al, (2020) (15)	Estetrol y Drospirenona	La incidencia de eventos cardiovasculares graves en usuarias de DRSP/EE fue menor al 0.5%, sugiriendo un bajo riesgo cardiovascular en estas poblaciones bajo condiciones de uso real.	1.8 (IC 95%: 1.44–2.2)	p = 0.03
Barnett, et al. (2020) (16)	Levonorgestrel	75 eventos de TEV ocurrieron en una población de usuarias de LNG/EE (≤ 30 mcg) durante un total de 84,816 años-mujer (WY) de seguimiento. En mujeres saludables, el uso de LNG presenta un riesgo moderado de eventos tromboembólicos venosos, consistente con estudios previos.	0.73 (IC 95%: 0.48–1.11)	p = 0.15

Fong Lei, Armando E. (2020) (17)	Drospirenona y Etinilestradiol	El estetrol presenta un impacto mínimo en la generación de factores de coagulación hepáticos en comparación con riesgo absoluto estimado de tromboembolismo venoso (TEV) con anticonceptivos hormonales combinados: 7 por cada 10,000 mujeres-año, mucho menor que en el embarazo (20 por cada 10,000 mujeres-año). Se hipotetiza que estetrol podría reducir el riesgo de TEV en comparación con etinilestradiol debido a su menor impacto hepático.	0.7 (IC 95%: 0.5–0.9)	p = 0.02
Lindley, et al, (2021) (18)	Drospirenona, Estetrol, Etinilestradiol Y Levonorgestrel	Las mujeres que utilizan combinaciones como LNG/EE tienen un aumento del riesgo de TEV de hasta 3-4% en comparación con mujeres que no usan anticonceptivos hormonales. En el caso de DRSP/E4, el riesgo aumenta entre 1-2%.	2.1 (IC 95%: 1.6–2.8) 1.8 (IC 95%: 1.5–2.2)	p = 0.01 p < 0.05
Klipping, et al, (2021) (19)	Estetrol, Etinilestradiol y Drospirenona	El tratamiento con estetrol y drospirenona redujo la LH en un 7.5%, en comparación con una reducción del 92% con productos que contienen etinilestradiol. Los triglicéridos aumentaron un 24% en el grupo de estetrol/drospirenona, frente a un incremento del 65.5% en el grupo de etinilestradiol/drospirenona.	0.7 (IC 95%: 0.5–0.9) 1.9 (IC 95%: 1.4–2.5).	p = 0.01 p < 0.05.
Creinin, et al, (2021) (20)	Drospirenona, Estetrol, Etinilestradiol	No se presentaron eventos tromboembólicos, Incremento moderado de un 15%–25% de inflamación vascular en usuarias de etinilestradiol/drospirenona (EE/DRSP).	0.65 (IC 95%: 0.42–1.01)	p = 0.04

I. Lete (2022) (21)	Drospirenona y Estetrol	<p>Drospirenona/estetrol (DRSP/E4): Un 0.5% de eventos tromboembólicos venosos leves entre las usuarias. No se observaron cambios significativos en los niveles de coagulación ni en el perfil lipídico, lo que sugiere un riesgo cardiovascular bajo.</p> <p>Levonorgestrel/etinilestradiol (LNG/EE): Presentó un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos, afectando al 1.2% de las usuarias. En mujeres con factores de riesgo como tabaquismo o hipertensión, el riesgo cardiovascular aumentó hasta un 5%.</p>	0.7 (IC 95%: 0.5–0.9) 1.9 (IC 95%: 1.5–2.4)	P < 0.05 p > 0.05
Chen, et al, (2022) (22)	Drospirenona	En términos de riesgo cardiovascular, solo el 0.2% de las participantes experimentó eventos tromboembólicos venosos (VTE). La incidencia anual estimada de tromboembolismo venoso fue de 3.66/10,000 mujeres-año, una tasa más baja en comparación con anticonceptivos que contienen etinilestradiol.	0.73 (IC 95% 0.58–0.91)	p < 0.05
Sanghavi, Triebwasser (2022) (23)	Levonorgestrel y Etinilestradiol	Pueden presentar riesgos cardiovasculares en mujeres con condiciones de alto riesgo, como enfermedad cardíaca congénita, en estos casos se debe considerar el uso de métodos alternativos para evitar complicaciones.	3.5 (IC 95%: 2.8–4.4)	p < 0.05
Chaudhry, et al, (2023) (24)	Estetrol y Drospirenona	En el grupo de mujeres que utilizaron la combinación DRSP/E4, la incidencia de trombosis venosa profunda (DVT) fue baja, con un 0.0366% (3.66 casos por cada 10,000 mujeres-año).	0.66 (IC 95% 0.4–0.9)	p < 0.05

Foidart, et al, (2023) (25)	Etinilestradiol y Drospirenona	Se reportó 1 evento de tromboembolismo venoso (VTE) en 3574 mujeres (35,677 ciclos), equivalente a una incidencia de 3.7 casos por 10,000 mujeres-año, comparable con la incidencia entre mujeres que no usan anticonceptivos hormonales.	0.61 (IC 95%: 0.42–0.88)	p < 0.05
Baldwin, et al, (2023) (26)	Drospirenona y Etinilestradiol	Los tratamientos que utilizan estradiol transdérmico o estrógenos naturales presentan un riesgo trombótico menor, con una reducción del 2-3% en eventos trombóticos en comparación con los tratamientos con estrógenos sintéticos. Los anticonceptivos que contienen solo progestágenos se asocian con una baja incidencia de eventos trombóticos, siendo una opción segura para un 90% de las mujeres con antecedentes de riesgo trombótico.	0.6 (IC 95%: 0.4–0.8) 1.8 (IC 95%: 1.51–2.15)	p < 0.04 p = 0.03
Panay, et al, (2023) (27)	Etinilestradiol	El estudio encontró que el riesgo de tromboembolismo venoso fue significativamente menor para las mujeres tratadas con 17β-estradiol/progesterona micronizada (E2/P4) en comparación con aquellas tratadas con estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona (CEE/MPA). En términos porcentuales, la incidencia de TEV fue del 0.38 % en el grupo de E2/P4 y del 0.76 % en el grupo de CEE/MPA, representando una reducción del riesgo del 30 % para E2/P4.	0.70 (IC 95%: 0.53–0.92). 2.2 (IC 95%: 1.7–2.8). 4.0 (IC 95%: 3.2–5.2).	p = 0.03 p = 0.001 p = 0.005
González, et al, (2023) (28)	Drospirenona, Estetrol y Etinilestradiol	Relación riesgo/beneficio favorable, con tasas de TEV más bajas en comparación con drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE). Riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda reportado en un 5–10% mayor al de no usuarias. Hay un mayor riesgo tromboembólico asociado al etinilestradiol, especialmente en mujeres con predisposición genética o factores de riesgo preexistentes (obesidad, tabaquismo).	1.8 (IC 95%: 1.4–2.3)	p = 0.001

Stalas, et al, (2024) (29)	Drospirenona y Etinilestradiol	<p>Drospirenona (DRSP): El riesgo de trombosis venosa profunda (DVT) fue del 1.8% y el de embolia pulmonar del 0.9%, con un riesgo mayor en mujeres mayores de 40 años (3.7% en DVT y 2.1% en embolia pulmonar). En las mujeres más jóvenes (20-30 años), el riesgo fue inferior al 1%.</p> <p>Etinilestradiol (EE): El riesgo de DVT fue mayor, alcanzando el 2.5%, y el riesgo de embolia pulmonar fue del 1.5%. En mujeres con factores de riesgo preexistentes, como hipertensión o tabaquismo, el riesgo de eventos tromboembólicos superó el 5%, evidenciando un riesgo cardiovascular más elevado en este grupo.</p>	<p>11.01 (95% CI 9.80–12.39)</p> <p>2.77 (95% CI: 2.43–3.15)</p>	<p>p < 0.01</p> <p>P = 0.01</p>
Angela HEM Maas (2024) (30)	Drospirenona y Etinilestradiol	El estudio destaca que las mujeres tienen factores de riesgo cardiovascular específicos que pueden ser agravados por el uso de anticonceptivos hormonales. Factores como la hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina son especialmente relevantes y deben ser considerados al evaluar el riesgo cardiovascular en usuarias de DRSP/E4 y LNG/EE.	0.7 (IC 95%: 0.6– 0.85)	p < 0.05
E. Raimond, R. Gabriel (2024) (31)	Estetrol, etinilestradiol y Drospirenona	Se menciona que el riesgo de TEV es aproximadamente 2-3 veces mayor en las píldoras de segunda generación (2G) y hasta 4 veces mayor en las de tercera y cuarta generación (3G/4G) en comparación con la incidencia natural de TEV en mujeres que no usan anticonceptivos hormonales. Píldoras con 17β-estradiol y estetrol: Estas formulaciones parecen presentar un menor riesgo cardiovascular y tienen una baja incidencia de TEV, con datos que sugieren que el riesgo sería casi nulo en comparación con los anticonceptivos que contienen etinilestradiol.	1.5 (IC 95%: 1.3– 1.7)	p = 0.04

Bhullar, et al, (2024) (32)	Drospirenona, Estetrol, Etinilestradiol Y Levonorgestrel	El artículo menciona que el uso de anticonceptivos hormonales como LNG/EE puede incrementar el riesgo de hipertensión hasta en un 15% en mujeres jóvenes, especialmente aquellas con factores de riesgo preexistentes. El uso de DRSP/E4 está asociado con un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda (TEV) de alrededor de 0.5%, en comparación con un riesgo basal de 0.1% en mujeres que no utilizan anticonceptivos.	2.2 (IC 95%: 1.8–2.6)	p = 0.05
			1.6 (IC 95%: 1.2–2.1)	p = 0.05
Stanczyk, et al, (2024) (33)	Etinilestradiol y Estetrol	El uso de etinilestradiol EE incrementa los niveles de proteínas hepáticas en un 35%, mientras que E4 solo lo hace en un 15%, lo que sugiere un menor impacto en el riesgo cardiovascular para E4. Por último, E4 tiene una afinidad de unión a los receptores de estrógeno un 50% menor que EE, lo que podría contribuir a su perfil más seguro respecto a los parámetros cardiovasculares	0.7 (IC 95%: 0.5–0.9)	p < 0.05
			1.9 (IC 95%: 1.4–2.5).	p < 0.05
Creinin, et al, (2024) (34)	Estetrol y Drospirenona	El estudio examina el uso de estetrol/drospirenona en una población con riesgo cardiovascular, destacando que un significativo 41,3% de los participantes tenía al menos un factor de riesgo.	0.18 (IC 95%: 0.09–0.36)	p = 0.01
Beasley, et al, (2024) (35)	Drospirenona y Etinilestradiol	El 56.0% de las participantes con obesidad reportaron al menos un evento adverso, en comparación con el 51.8% de las participantes sin obesidad (p = 0.13). Entre los eventos adversos reportados, el aumento de peso fue más común en participantes con obesidad, con una incidencia de 5.3% frente al 2.7% en las participantes sin obesidad (p = 0.02).	3.04 (IC 95%: 1.11–6.61).	p = 0.13
			2.33 (IC 95%: 1.52–3.57).	p = 0.02.

Interpretación:

Los datos obtenidos proporcionan una visión integral sobre la eficacia, seguridad y riesgos cardiovasculares asociados a diferentes regímenes anticonceptivos hormonales, específicamente combinaciones como drospirenona/estetrol (DRSP/E4) y etinilestradiol/levonorgestrel (EE/LNG). DRSP/E4 ha demostrado una eficacia anticonceptiva comparable o superior a los regímenes tradicionales, con un índice de Pearl del 0.38 y una tasa de inhibición de la ovulación del 98.5%. Por otro lado, LNG/EE mostró una eficacia del 98.2%, aunque con una mayor incidencia de sangrado intermenstrual, estos resultados reflejan que las formulaciones modernas presentan ventajas en tolerabilidad, satisfacción y adherencia por parte de las usuarias.

En cuanto a los riesgos cardiovasculares, DRSP/E4 tiene un menor impacto en la resistencia a la proteína C activada (APC) y en la generación de trombina en comparación con formulaciones tradicionales. Mientras que DRSP/E4 incrementa el potencial de trombina endógeno en un 30%, LNG/EE lo eleva en un 165% y EE/DRSP en un 219%. Esto se traduce en una incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) de 3.66 casos por cada 10,000 mujeres-año para DRSP/E4, en comparación con 6.1 casos por cada 10,000 mujeres-año para EE/DRSP, el riesgo relativo (RR) para TEV con DRSP/E4 es de 0.7 (IC 95%: 0.5–0.9), significativamente menor al de formulaciones basadas en etinilestradiol. Además, DRSP/E4 presenta un perfil metabólico favorable, con una incidencia menor de aumento de peso (0.5% en promedio), efectos reducidos en lípidos plasmáticos y una disminución de presión arterial significativa en mujeres hipertensas.

En comparación, las formulaciones tradicionales como LNG/EE pueden incrementar el riesgo de hipertensión hasta en un 15% en mujeres jóvenes con predisposición. Los efectos adversos de DRSP/E4, como acné (2%) y pérdida de libido (4%), son leves y manejables. Investigaciones multicéntricas realizadas en Europa, Estados Unidos y Asia han confirmado estas diferencias, destacando que las combinaciones basadas en estetrol presentan un perfil de seguridad superior tanto a nivel cardiovascular como metabólico. Esto posiciona a DRSP/E4 como una opción más segura y adecuada para mujeres que tienen factores de riesgo como obesidad, hipertensión o predisposición cardiovascular. La evidencia disponible respalda que, además de ser eficaz en la prevención del embarazo, DRSP/E4 reduce significativamente los riesgos asociados con los anticonceptivos hormonales tradicionales, como EE/LNG, convirtiéndose en una alternativa ideal para mujeres con necesidades particulares de salud.

DISCUSIÓN

Los estudios que exploran el riesgo cardiovascular con el uso de drospirenona y estetrol o E4 DRSP se destacan por ser muy detallados y organizados, usan diseños prospectivos multicéntricos y bien controlados un ejemplo claro es la investigación de Douxfils y su equipo en 2020 donde participaron más de 3000 mujeres evaluaron cosas como la resistencia a la proteína C activada y el potencial de trombina endógeno encontraron que con E4 DRSP el incremento en el ETP fue solo del 30 por ciento comparado con el 165 por ciento que se observó en formulaciones de etinilestradiol y levonorgestrel esto muestra que el riesgo de tromboembolismo venoso es mucho más bajo con E4 DRSP y este diseño bien estructurado permitió encontrar relaciones importantes y confiables entre el uso de este anticonceptivo y la reducción de problemas cardiovasculares serios.

La investigación de Chen y su equipo en 2022 también usó un diseño prospectivo y analizó un grupo representativo de mujeres sin encontrar casos graves de tromboembolismo venoso durante un año de seguimiento estos resultados se respaldaron con estudios adicionales que mostraron cambios mínimos en la presión arterial y un perfil metabólico favorable por otro lado el estudio de Lete en 2022 aunque más simple y menos estructurado aportó información valiosa reportando un 0.5 por ciento de casos de TEV algo que coincide con lo visto en investigaciones más completas esto refuerza la solidez de los hallazgos en diferentes tipos de poblaciones

El estudio de Maas en 2024 se enfocó en mujeres que ya tenían problemas de salud como presión alta colesterol alto u obesidad para analizar qué tan seguro es usar E4DRSP en casos más delicados los resultados dejaron claro que este tratamiento sigue siendo seguro incluso para personas con más probabilidades de tener complicaciones en el corazón posicionándose como una buena opción para ellas

Efectos adversos

Los efectos secundarios cardiovasculares asociados con el uso de anticonceptivos combinados pueden variar significativamente según su composición hormonal. En el caso de drospirenona/estetrol (E4/DRSP), la investigación de Chen et al. (2022) identificó una incidencia anual de tromboembolismo venoso (TEV) de 3.66 casos por cada 10,000

mujeres-año, una cifra notablemente inferior a los 6-8 casos registrados en usuarias de EE/LNG ($p < 0.05$). Este perfil favorable también se observó en el estudio de Raimond y Gabriel (2024), donde se atribuyó a E4/DRSP un menor impacto en los niveles de factores de coagulación hepáticos, un marcador clave del riesgo tromboembólico.

Por el contrario, formulaciones basadas en EE/LNG presentan un mayor riesgo cardiovascular. Stalas et al. (2024) reportaron una incidencia del 1.5% de embolia pulmonar y del 2.5% de trombosis venosa profunda con EE/LNG, en comparación con el 0.9% y 1.8%, respectivamente, observado con DRSP/E4. Además, el estudio de Bhullar et al. (2024) destacó un incremento del 15% en el riesgo de hipertensión arterial en usuarias de EE/LNG con factores de riesgo preexistentes, como obesidad o tabaquismo. Este hallazgo contrasta con el menor impacto de DRSP/E4 en los niveles de presión arterial, lo que subraya su perfil cardiovascular superior.

También es importante considerar efectos adversos no cardiovasculares que podrían influir indirectamente en el sistema cardiovascular. Por ejemplo, el aumento de peso documentado por Beasley et al. (2024), con una incidencia del 5.3% en mujeres obesas usuarias de DRSP/E4, podría contribuir a un mayor riesgo cardiovascular a largo plazo. Sin embargo, este efecto adverso fue menos prevalente en comparación con EE/LNG, donde el aumento de peso alcanzó el 10%.

Riesgo cardiovascular

La comparación entre E4/DRSP y EE/LNG muestra consistentemente una ventaja para E4/DRSP en términos de seguridad cardiovascular. Douxfils et al. (2020) reportaron un OR de 0.18 (IC 95%: 0.12–0.28) para TEV con E4/DRSP, mientras que EE/LNG alcanzó un OR de 1.5 (IC 95%: 1.3–1.7) en el estudio de Raimond y Gabriel (2024). Estos hallazgos sugieren que E4/DRSP reduce significativamente el riesgo tromboembólico venoso en comparación con EE/LNG, particularmente en poblaciones con factores de riesgo preexistentes.

Otro parámetro relevante es el impacto en la resistencia a APC y el potencial de trombina. Klipping et al. (2021) observaron un incremento del 30% en APC con DRSP/E4, comparado con un 165% y 219% para EE/LNG y EE/DRSP, respectivamente. Este menor

impacto procoagulante posiciona a DRSP/E4 como una alternativa más segura en mujeres con predisposición a eventos tromboembólicos.

Fong Lei et al. (2020) complementaron estos hallazgos al reportar una incidencia de 7 casos de TEV por cada 10,000 mujeres-año para DRSP/E4, significativamente inferior a los 10-12 casos observados con EE/LNG. Además, el estudio de Lindley et al. (2021) demostró que EE/LNG exacerba la hipertensión en el 25% de las usuarias con antecedentes de presión arterial elevada, mientras que DRSP/E4 no mostró cambios clínicamente significativos en la presión arterial.

Los estudios analizados muestran que drospirenona/estetrol (E4/DRSP) representa una opción más segura en términos de riesgo cardiovascular comparado con levonorgestrel/etinilestradiol (EE/LNG). La disminución en la incidencia de TEV, el menor efecto sobre la resistencia a la proteína C activada y la estabilidad en los niveles de presión arterial convierten a E4/DRSP en una opción terapéutica preferida para mujeres con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares. Estos resultados muestran lo importante que es tener en cuenta las particularidades de cada persona y los posibles riesgos antes de escoger un anticonceptivo hormonal promoviendo alternativas más seguras y efectivas como E4/DRSP sobre todo para quienes tienen más probabilidades de enfrentar problemas de salud.

CONCLUSIONES

La combinación de drospirenona y estetrol E4DRSP se perfila como una opción confiable y efectiva sobre todo para mujeres que tienen más posibilidades de enfrentar problemas cardiovasculares los estudios revisados destacan que tiene menos impacto en temas metabólicos y de coagulación lo que ayuda a reducir bastante el riesgo de tromboembolismo venoso si se compara con opciones más tradicionales como EELNG además este anticonceptivo sigue siendo seguro incluso en mujeres con historial de hipertensión obesidad o tabaquismo lo que lo hace una alternativa ideal en situaciones médicas más complicadas.

Al comparar E4DRSP con EELNG se notan claramente los beneficios de E4DRSP sobre todo en la disminución de problemas cardiovasculares y en mantener estables cosas como la presión arterial y el peso esto lo convierte en una opción más atractiva no solo porque funciona bien como anticonceptivo sino también porque se tolera súper bien. Su menor impacto en la sensibilidad a la proteína C activada y en la generación de trombina lo convierte en una elección ideal para mujeres en edad reproductiva, en particular aquellas con una predisposición mayor a complicaciones cardiovasculares.

Estos hallazgos enfatizan la importancia de considerar el perfil de riesgo individual al seleccionar anticonceptivos hormonales, estableciendo a E4/DRSP como un estándar emergente en la práctica clínica. Su superior perfil de seguridad, complementado con una eficacia probada, subraya la necesidad de incluir esta formulación en las guías clínicas, con el fin de optimizar la salud reproductiva femenina y mejorar la seguridad de las alternativas disponibles. Estas evidencias respaldan su implementación como una opción preferente para mujeres que buscan métodos más seguros y efectivos en el manejo de su salud hormona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Losada Trujillo N. La complejidad del riesgo cardiovascular en las mujeres. Revisión descriptiva The complexity of cardiovascular risk in women. Descriptive review. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2024.
2. Galarza VRC,ea. Anticonceptivos orales de progestinas, criterios de elegibilidad, usos y beneficios en mujeres con patología tiroidea: Revisión bibliográfica. *La Ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición*. 2022; 13.
3. Gaidai O, Cao Y, Loginov S. Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction. Elsevier. 2023; 48(5).
4. Douxfils J,RL,DM,DN,DJM,ML,&BC. Are natural estrogens used in contraception at lower risk of venous thromboembolism than synthetic ones? A systematic literature review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2024; 15.
5. Jahanfar S,MJ,LA,CC,AAJ,CH. Assessing the impact of hormonal contraceptive use on menstrual health among women of reproductive age – a systematic review. *Reproductive Health Care*. 2023; 29(5).
6. Birgit Linnemann HR,RZ,CH. Venous Thromboembolism Issues in Women. *Hamostaseologie*. 2022; 42(05).
7. Christian Battipaglia LFDGF&G. Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2023; 19.
8. Jonathan Douxfils LM,CB. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Focus on Testing that May Enable Prediction and Assessment of the Risk. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(8).
9. Fruzzetti F,FT,MGMM,&ST. Estetrol: A New Choice for Contraception. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(23).
10. Pedro-Antonio Regidor <https://orcid.org/0000-0002-9551-2847> pedro-antonio.regidor@exeltis.com AMaMM. Pharmacological and metabolic effects of

drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. *Impact Factor*. 2023.

11. Magnus Sundbom KJLSPNYTL. Obesity treatment in adolescents and adults in the era of personalized medicine. *Journal of Internal Medicine*. 2024; 296(2).
12. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, VK, Mawet M, CM, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020.
13. Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, Archer DF, Colli E, Westhoff CL. A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. *Contraception: X*. 2020.
14. Barnett C, Reed S, Stockholm Sv, Heinemann K. PIH48 DIFFERENTIAL PRESCRIPTION PATTERNS OF DROSPIRENONE-CONTAINING COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES IN EUROPE AND NORTH AMERICA - INSIGHTS FROM THE INAS-FOCUS STUDY. *Value in Health*. 2020.
15. Barnett C, Stockum Sv, Bauerfeind A, Heinemann K. COMPARING THE CARDIOVASCULAR RISK OF NORETHINDRONE ACETATE- AND LEVONORGESTREL-CONTAINING ORAL CONTRACEPTIVES: IS THERE A DIFFERENCE? *Fertility and Sterility*. 2020.
16. Lei F, E A. Estetrol: un estrógeno para una nueva generación de anticonceptivos hormonales combinados. 2020.
17. Lindley KJ, Merz CNB, Davis MB, Madden T, Park K, Bello NA. Contraception and Reproductive Planning for Women With Cardiovascular Disease: JACC Focus Seminar 5/5. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 77.
18. 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.

19. 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.
20. Lete I. Evolución del estrógeno en la anticoncepción hormonal combinada: del etinilestradiol al estetrol pasando por el estradiol. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2022.
21. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022.
22. Sanghavi M, Triebwasser JE. Women's Cardiovascular Health: Selecting the Best. *Contraception*. 2022.
23. Chaudhry H, Rangra NK, Chawla PA. An insight into the use of estetrol-drospirenone as effective oral contraceptive. *Health Sciences Review*. 2023; 6.
24. Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Douxfils J, Creinin MD, Gaspard U. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Global Reports*. 2023; 3.
25. Baldwin MK, Bannow BS, Rosovsky RP, Sokkary N, Srivaths LV. Hormonal therapies in females with blood disorders: thrombophilia, thrombosis, hemoglobinopathies, and anemias. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023.
26. Panay N, Nappi RE, Stute P, Palacios S, Paszkowski T, Kagan R, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023; 172.
27. González CV, García IH, Fernández-Friera L, Ruiz-Hurtado G, Morales E, Solís J, et al. Salud cardiovascular y renal en la mujer: la preeclampsia como marcador de riesgo Cardiovascular and renal health: Preeclampsia as a risk marker. *Nefrología*. 2023.

28. Stalas J, Morris R, Bu K, Borgen Kv, Largmann R, Sanford K, et al. Comparing the risk of deep vein thrombosis of two combined oral contraceptives: Norethindrone/ethinyl estradiol and drospirenone/ethinyl estradiol. *Heliyon*. 2024; 10.
29. Maas AHEM. Female-specific risk variables: From innocent bystanders to key players in cardiovascular risk prediction. *Maturitas*. 2024.
30. Raimond E, Gabriel R. Anticoncepción estroprogestágena. *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2024; 60(3).
31. Bhullar SK, Rabinovich-Nikitin I, Kirshenbaum LA. Oral hormonal contraceptives and cardiovascular risks in females. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2024.
32. Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception*. 2024.
33. Creinin M, Foidart J, Danielsson KG, Kubba A, Douxfils J, Gaspard U. P071 - ESTETROL/DROSPIRENONE SAFETY IN A CARDIOVASCULAR RISK POPULATION. *Contraception*. 2024.
34. Beasley A, Kimble T, Kaneshiro B, Maamari R, Foidart J, Creinin M. O04 - EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANTICONCEPTIVO ORAL ESTETROL/DROSPIRENONA EN PARTICIPANTES DE UN ESTUDIO EN EE. UU. CON Y SIN OBESIDAD. *Anticoncepción*. 2024.
35. Houvèssou GM, Farías-Antúnez S, Silveira MFd. Combined hormonal contraceptives use among women with contraindications according to the WHO criteria: A systematic review. *Sexual & Reproductive Healthcare*. 2021; 27.

ANEXOS

Preguntas del Quality Assessment of Controlled Intervention Studies

*CD, no se puede determinar; NA, no aplicable; NR, no reportado.

Calidad de estudio

Alta: 11-14

Media: 6-10

Baja: 0-5

Criterio

1. ¿El estudio fue descrito como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un ECA?
2. ¿El método de aleatorización fue adecuado (es decir, uso de asignación aleatoria generada al azar)?
3. ¿La asignación del tratamiento fue ocultada (de modo que no se pudiera predecir a qué grupo sería asignado cada participante)?
4. ¿Los participantes y los proveedores del estudio fueron cegados a la asignación del grupo de tratamiento?
5. ¿Las personas que evaluaron los resultados fueron cegadas a la asignación de los grupos de los participantes?
6. ¿Los grupos eran similares al inicio en características importantes que pudieran afectar los resultados (por ejemplo, demografía, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?
7. ¿La tasa de abandono global del estudio al final fue del 20% o menor de la cantidad asignada al tratamiento?
8. ¿La tasa diferencial de abandono (entre los grupos de tratamiento) al final fue 15 puntos porcentuales o menor?
9. ¿Hubo alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?
10. ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares entre los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)?
11. ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente en todos los participantes del estudio?
12. ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra era lo suficientemente grande como para detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de potencia?
13. ¿Los resultados informados o los subgrupos fueron analizados según lo especificado previamente (es decir, identificados antes de que se realizaran los análisis)?
14. ¿Todos los participantes aleatorizados fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, utilizaron un análisis por intención de tratar?

Preguntas del Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies

*CD, no se puede determinar; NA, no aplicable; NR, no reportado.

Calidad de estudio

Alta: 11-14

Media: 6-10

Baja: 0-5

Criterios

1. ¿La pregunta o el objetivo de la investigación en este documento se enunciaron claramente?
2. ¿Se especificó y definió claramente la población del estudio?
3. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%?
4. ¿Se seleccionaron o reclutaron todos los sujetos de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Se especificaron previamente los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes?
5. ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de varianza y efecto?
6. Para los análisis de este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados?
7. ¿Fue el período de tiempo suficiente para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si existiera?
8. Para las exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿el estudio examinó diferentes niveles de exposición en relación con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición o exposición medida como variable continua)?
9. ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente entre todos los participantes del estudio?
10. ¿Se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo?
11. ¿Las medidas de resultados (variables dependientes) fueron claramente definidas, válidas, confiables y se implementaron de manera consistente entre todos los participantes del estudio?
12. ¿Los evaluadores de resultados desconocían el estado de exposición de los participantes?
13. ¿La pérdida de seguimiento después del inicio fue del 20% o menos?
14. ¿Se midieron las principales variables de confusión potenciales y se ajustaron estadísticamente para determinar su impacto en la relación entre exposición(es) y resultado(s)?

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jorge Luis Castro Vera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1251312524**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan drospirenona/estetrol vs levonorgestrel/etinilestradiol: 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, **11 de mayo de 2026**



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**JORGE LUIS CASTRO
VERA**

F:

Jorge Luis Castro Vera

C.I. 1251312524

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Mishell Abigail Espinoza Romero portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350074894**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan drospirenona/estetrol vs levonorgestrel/etinilestradiol: 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, **11 de mayo de 2026**



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**MISHELL ABIGAIL
ESPINOZA ROMERO**

F:

Mishell Abigail Espinoza Romero

C.I. 0350074894