



ELEGIR CON PRUDENCIA Y EVIDENCIA NOTA Nº 6

ESTRÓGENOS NATURALES Y RIESGO TROMBOEMBÓLICO

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) han sido ampliamente utilizados durante décadas, pero su asociación con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos ha generado preocupación, particularmente en mujeres con factores predisponentes. El desarrollo de estetrol (E4), un estrógeno natural con acción tisular selectiva (NEST), en combinación con drospirenona (DRSP), ha sido promovido como una alternativa con menor impacto sobre los parámetros de coagulación. Su mecanismo de acción diferencial sobre el receptor estrogénico α (activación nuclear y antagonismo de membrana) sustenta, desde el punto de vista farmacológico, la hipótesis de una mejor seguridad hemostática ^(1,2).

Los estudios fase 3 realizados en Europa y EE.UU., con más de 3.000 mujeres expuestas a E4/DRSP, reportaron un único evento de tromboembolismo venoso (TEV), lo cual representa una incidencia comparable a la observada en la población general sin uso de anticonceptivos ⁽³⁾. Este hallazgo ha sido interpretado como una posible señal de un perfil hemostático más favorable. Además, en ensayos de fase 2 se observaron cambios mínimos en los marcadores de activación de la coagulación y la fibrinólisis, como resistencia a la proteína C activada, niveles de dímero-D y generación de trombina ^(4,5).

Sin embargo, es importante destacar que estos estudios no fueron diseñados específicamente para evaluar la incidencia de eventos trombóticos como objetivo primario. Las poblaciones seleccionadas para los ensayos clínicos excluyeron sistemáticamente a mujeres con antecedentes personales de TEV, enfermedades cardiovasculares, trombofilias, hipertensión mal controlada y tabaquismo a partir de los 35 años. Además, la mayoría de las participantes tenían un índice de masa corporal (IMC) <30 , y en algunos estudios incluso se reportó menor eficacia anticonceptiva en mujeres con $\text{IMC} \geq 30$ [6]. Esta selección limita la generalización de los hallazgos a la población de mayor riesgo trombótico, que es precisamente la más vulnerable frente al uso de AOC.

El estudio INAS-NES (International active surveillance study: native estrogen estetrol (E4) safety study (NCT 06028555))⁸, actualmente en curso; tiene como objetivo primario evaluar y comparar el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres en tratamiento con la combinación E4/DRSP y mujeres con Etinilestradiol/ levonorgestrel. Es un estudio de vida real que prevee reclutar un gran número de mujeres en ambas ramas.

En conclusión; la combinación de estetrol y drospirenona (E4/DRSP) representa una nueva generación de anticonceptivos orales combinados, con un perfil farmacológico diferencial que podría traducirse en un menor impacto sobre los parámetros de coagulación.

Sin embargo la evidencia actual es aún insuficiente para poder afirmar que E4/DRSP posea un riesgo trombótico inferior al de otras formulaciones estrogénicas.

Al momento actual recomendamos en mujeres con riesgo trombótico elevado:

- el uso de dispositivos intrauterinos con o sin levonorgestrel
- anticonceptivos orales libres de estrógenos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Douxfls J, Creinin MD, Gaspard U. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep.* 2023;2(4):100266.
2. Douxfls J, Morimont L, Dogné JM, et al. Estetrol combined with drospirenone shows less impact on hemostasis than ethinylestradiol-containing oral contraceptives: a randomized clinical trial. *Rech Obstet Ginecol.* 2024;89(3):189–97.
3. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zimmerman Y, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety. *BJOG.* 2021;128(8):1290–1298.
4. Kobayashi Y, Uchida S, Mizuno Y, et al. Impact of estetrol combined with drospirenone on blood coagulation and fibrinolysis in patients with endometriosis: a phase 2 study. *Reprod Med Biol.* 2024;23:e12562.
5. Klipping C, Duijkers I, Grob P, et al. Hemostatic effects of estetrol/drospirenone vs. ethinylestradiol-based contraceptives: a randomized, open-label trial. *J Clin Med.* 2021;10(24):5625.
6. Lee A, Syed YY. Estetrol/drospirenone: a review in oral contraception. *Drugs.* 2022;82(12):1117–1125.
7. Duijkers I, Mawet M, Kluft C, et al. International Active Surveillance Study: Native Estrogen Estetrol Safety Study (INAS-NEES). Study Protocol. 2021.