

Capítulo 2

Nuevas perspectivas hormonales en anticoncepción

Liliana Gallego Vélez

Ginecóloga y obstetra

Docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia

Miembro del Grupo Nacer de la UdeA

Introducción

Existen múltiples métodos anticonceptivos modernos disponibles en el mercado, las mujeres que requieren anticoncepción deberán elegir el que consideren más apropiado luego de una adecuada asesoría. Para facilitar las decisiones informadas, las mujeres durante las asesorías en salud sexual y reproductiva por parte de los profesionales de la salud, deben recibir información basada en la evidencia, culturalmente apropiada y adaptada a sus necesidades, valores y creencias individuales, y su decisión final deberá ser respetada. (1)

En la asesoría debe tenerse en cuenta las características de la paciente, circunstancias y comportamientos, que incluyen condiciones médicas y de salud, (2) y para ello se utilizan los criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. (3,4)

Para las mujeres que desean métodos reversibles, los dispositivos intrauterinos y los implantes subdérmicos, conocidos como LARC por sus siglas en inglés (Long-Acting Reversible Contraceptives), son los métodos contraceptivos reversibles más efectivos, y su mayor ventaja frente a otros métodos reversibles es que no requieren un esfuerzo continuo de parte del paciente para el uso efectivo y a largo plazo; (5) sin embargo, más mujeres se deciden por otros métodos reversibles, entre otras cosas, porque la elección del método anticonceptivo por la paciente, entre el abanico de opciones disponibles, está influenciada por muchos factores entre ellos los beneficios no contraceptivos y los efectos adversos de los métodos.

Los anticonceptivos hormonales combinados, tienen efectos benéficos adicionales a la anovulación, que son similares independiente de la vía de administración (oral, vaginal o transdérmica), entre ellos están la reducción del volumen de sangrado en mujeres con sangrado menstrual abundante, mejoría de la dismenorrea, del síndrome premenstrual, manejo del dolor y prevención de recurrencias en endometriosis, y mejoría del acné. Por otro lado, ofrecen un mejor control del ciclo que con los métodos de solo progestágeno en que se presentan más patrones anormales del sangrado. Los efectos secundarios más frecuentes de los anticonceptivos hormonales, especialmente de las progestinas, son el sangrado vaginal, el acné, la ganancia de peso y disminución de la libido; los que contienen estrógenos aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos. (6)

Los profesionales de la salud deben conocer nuevas alternativas en anticoncepción, con las ventajas y desventajas que ofrecen, para brindar a las mujeres información pertinente y actualizada para la toma de decisiones.

Este capítulo trata sobre nuevos anticonceptivos hormonales orales, principalmente sobre la minipíldora de drospirenona, recientemente disponible en el mercado colombiano.

Minipíldora de Drospirenona

Las minipíldoras o píldoras de sólo progestágeno, tienen pocas contraindicaciones y son particularmente útiles en mujeres en quienes el estrógeno está contraindicado o es menos apropiado, tales como las mujeres en posparto reciente, mujeres que están lactando, perimenopáusicas, con migraña con aura, fumadoras mayores de 35 años o con lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos.

Su principal mecanismo de acción para la anticoncepción es la alteración del moco cervical volviéndolo más viscoso y escaso, inhibiendo la penetración de espermatozoides, también se ha demostrado disminución en la actividad de las cilias tubáricas. La supresión de la ovulación por realimentación negativa de la hormona luteinizante (LH), es otro efecto; con el uso de las minipíldoras de noretisterona y levonorgestrel la tasa de ovulación es de 30% - 40%, con el uso de la minipíldora de desogestrel es de 1% - 2%, similar a la de los anticonceptivos combinados. Entre sus efectos secundarios más frecuentes están las alteraciones del ciclo menstrual con sangrados no programados, frecuentes y/o prolongados, cefalea, sensibilidad mamaria, náuseas y cambios del estado de ánimo. La tasa de falla si se usan correcta y consistentemente es de 0,3% pero con el uso típico es de 9%, por lo cual es importante la toma diaria a la misma hora. (7)

En Colombia las presentaciones de minipíldoras disponibles hace años son el levonorgestrel 30 µg y el desogestrel 75 µg, estas se utilizan de forma continua y permiten un retraso en la toma de 3 y 12 horas respectivamente. Desde finales del año 2020 se dispone de la nueva minipíldora de drospirenona 4 mg que cuenta con registro Invima (Slinda® y Gynets®).

XXIX Actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

La drospirenona (DRSP) es una progestina sintética potente, análogo de la espironolactona, con propiedades antiandrogénicas y antiminerocorticoides. (8,9) Es similar a la progesterona natural (P4) al tener alta afinidad por los receptores de progesterona y los receptores de mineralocorticoides, sin embargo, a diferencia de la P4 tiene baja afinidad por los receptores de glucocorticoides. (10) Ha sido utilizada en los anticonceptivos combinados con estrógeno. La minipíldora de drospirenona contiene 4 mg para usar por 24 días con un intervalo libre de hormona (placebo) de 4 días, durante los cuales se presenta el sangrado por privación de forma programada, o sea régimen 24/4. Su efectividad es comparable a la de los anticonceptivos orales combinados (ACOs), con un índice de Pearl general de 0,72 según un análisis agrupado de dos estudios europeos (11) con 1571 mujeres (14329 ciclos) en quienes se presentaron 8 embarazos, todos en ≤ 35 años.

En un estudio en Estados Unidos, (12) entre 993 mujeres usando la minipíldora de drospirenona, se presentaron 12 embarazos, todos en ≤ 35 años, el índice de Pearl general calculado entre 915 mujeres ≤ 35 años que no estaban lactando fue 2,9; este estudio tuvo una proporción mayor de mujeres obesas que los estudios europeos (35,4% vs 5,8%).

En la evaluación de la seguridad y tolerancia en el primer estudio fase III europeo, (13) durante el uso por 13 ciclos de 28 días (régimen 24/4), entre 713 mujeres y 7638 ciclos, la proporción de participantes con sangrado programado durante el intervalo libre de hormona disminuyó de 47,9% en el ciclo 1, al 36,8% en el ciclo 6 y 24,4% en el ciclo 13; el sangrado no programado disminuyó de 49,1% en el ciclo 1, a 27,8% en el ciclo 6 y 22,8% en el ciclo 13, al igual que disminuyó la media del número de días de sangrado no programado (1,9 en ciclo 1, 0,9 en ciclo 6 y 0,7 en ciclo 13). En más del 90% el sangrado fue ligero o moderado.

El sangrado prolongado (> 14 días) fue reportado en el 6,5% durante los ciclos 2 a 4 y disminuyó a 4,2% durante los ciclos 11 a 13. Los manchados que no requerían uso de ningún protector higiénico (spotting), tanto programados como no programados, también disminuyeron en el tiempo, para el ciclo 13 fueron de 44,7% y 35,1% respectivamente, al igual que disminuyó la media del número de días de spotting que para el ciclo 13 fue de 1,2 días.

En el estudio de Kimble (12) también se encontró disminución de la proporción de sangrado y spotting programados y no programados en el tiempo. En un estudio doble ciego aleatorizado que incluyó 858 mujeres, y comparaba las minipíldoras de drospirenona y desogestrel, la proporción de mujeres con sangrado no programado fue estadísticamente más baja en el grupo de drospirenona que en el grupo de desogestrel, en cada ciclo hasta el ciclo 7, además la media del número de días de sangrado y spotting no programados entre los ciclos 2 y 9 fue estadísticamente significativa más baja en el grupo de drospirenona que en el de desogestrel (14)

En el análisis agrupado de los dos estudios europeos (11) (n 1571) no se presentaron casos de trombosis venosa profunda, ni tromboembolismo pulmonar, una paciente presentó un nivel elevado de potasio 5,7 mmol/L (valor referencia: 3,5-5,3) después de completar el estudio, pero fue asintomática con electrocardiograma normal y resolvió sin tratamiento. En el estudio en Estados Unidos no se presentaron casos de tromboembolismo venoso y se presentó hipercalemia leve asintomática en 5 pacientes (0,5%). Los estudios muestran que no se presentaron cambios relevantes en parámetros de laboratorio, peso corporal, presión sanguínea o frecuencia cardíaca. El estudio de Archer y colaboradores (13) mostró en las mujeres con valores basales de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg, una disminución media de la PAS de 8 mmHg y de 5 mmHg en la PAD, pero ningún cambio en las mujeres con valores basales menores a 130/85 mmHg.

Los efectos adversos más frecuentes son acné, cefalea, náuseas y sangrado anormal, en general clasificados como leves y en menos del 10% de las pacientes. La proporción de mujeres que discontinuaron el uso de la minipíldora de drospirenona a un año fue de 19,8% y 27,8% en los estudios europeos y de 65% en el estudio en Estados Unidos; estudios previos han mostrado discontinuación del 65,6% con minipíldora de noretindrona, 44,4% con minipíldora de desogestrel y 39% con minipíldora de levonorgestrel. Los eventos adversos son la razón más frecuente de discontinuación hasta en el 12,3% de las pacientes. En el estudio de Palacios (14) un 5,4% de las mujeres en el grupo de drospirenona y un 9,3% en el grupo de desogestrel presentaron efectos adversos relacionados con sangrado, y la tasa de mujeres que se retiraron del estudio debido a estos efectos fue de 3,3% en el grupo de drospirenona y 6,6% en el de desogestrel ($p < 0,05$).

Al evaluar varios factores de la coagulación dependientes del hígado luego del uso de la minipíldora de drospirenona por 9 ciclos en 39 mujeres, Regidor y colaboradores (15) no encontraron ningún cambio significativo en los parámetros hemostáticos, lo que indica una falta de efecto sobre la hemostasia, indicando que puede considerarse segura con respecto a cambios potenciales de la coagulación sanguínea. Con relación a la salud ósea, el esquema de drospirenona 24/4 no disminuye los niveles de estradiol, parece que el ovario mantiene la secreción de estradiol endógeno suficiente para el mantenimiento de la salud ósea. (16)

En un estudio realizado en Alemania en 127 mujeres entre 18 y 35 años, el 26,8% de ellas con sobrepeso y 4,7% con obesidad, se utilizó la minipíldora de drospirenona 24/4 durante dos ciclos, con 4 retrasos programados en la toma de hasta 24 horas y se evaluó la ocurrencia de ovulación mediante ecografía y medición de progesterona. Solo una paciente presentó ovulación con una tasa de 0,8%, mostrando que esta nueva generación de minipíldora, ofrece una ventana de seguridad en la toma, similar a la de los ACOs, sin comprometer la fiabilidad anticonceptiva. (17)

Nuevos anticonceptivos orales combinados

La píldora anticonceptiva oral combinada ha evolucionado a lo largo de los años. Los avances científicos han generado un mejor conocimiento de las propiedades bioquímicas de las hormonas esteroideas y sus efectos fisiológicos, resultando en cambios en las formulaciones hormonales y la dosificación. Las innovaciones han incluido la disminución en la dosis de estrógeno, nuevos tipos de progestina, nuevos tipos de estrógeno diferentes a etinil estradiol como son valerato de estradiol, 17β-estradiol, y estetrol (17α-hydroxy-estradiol), formulaciones multifásicas, uso de ciclos extendidos y modificación de los intervalos libres de hormonas. El desarrollo de nuevos productos apunta a lograr un mejor control del ciclo, reducción en el número de episodios de sangrado por privación, mejor cumplimiento, beneficios no anticonceptivos y potencialmente menos eventos adversos. (18)

Las nuevas combinaciones que contienen estrógenos naturales (valerato de estradiol y 17β-estradiol) no parecen afectar negativamente el metabolismo de la glucosa y de la insulina. En cuanto al perfil lipídico, los nuevos ACOs que contienen progestinas menos androgénicas como dienogest,

drospirenona y nomegestrol, especialmente cuando se combinan con estrógenos naturales, tienen un efecto más favorable que las combinaciones con levonorgestrel. Aunque la evidencia es aún escasa y controversial, parece que las nuevas combinaciones con estrógenos naturales no afectan negativamente la densidad mineral ósea. (19)

La disminución en el contenido estrogénico de los ACOs y la utilización de estradiol natural sustancialmente disminuyen no solo los cambios en los parámetros hemostáticos, sino también en la incidencia de tromboembolismo venoso y embolia pulmonar en usuarias sanas. (20) Durante el tratamiento con la mayoría de los nuevos ACOs se puede observar actividad ovárica residual, pero en general, no lleva a ovulación y si esta ocurre el cuerpo lúteo es defectuoso. (21)

El ACO con valerato de estradiol y dienogest salió al mercado en 2010, inicialmente en Europa, con un régimen cuadrifásico de 26/2 días, eficacia anticonceptiva similar a los ACOs tradicionales, buen control del ciclo menstrual (22) y alta efectividad para el tratamiento del sangrado menstrual abundante. (23) En Colombia tiene registro Invima desde 2010, se consigue con el nombre de Qlaira, Evelyn, Dadu.

El ACO con acetato de nomegestrol y 17 β- estradiol (E2 o hemidrato de estradiol), 2,5 mg y 1,5 mg respectivamente, salió en 2011, también en Europa; es un ACO monofásico con en régimen 24/4, con excelente eficacia anticonceptiva, buena tolerancia y aceptable control del ciclo. (24) Comparado con etinil estradiol 30 µg /drospirenona 3 mg, presentó episodios de sangrado programado más cortos y de menor cantidad, y algunas veces ausentes; la media de días de sangrado o spotting no programados fluctuó entre 2 y 3 días en ambos grupos. (25) En Colombia tiene registro Invima desde 2012, se consigue como Zoely, Noval, Oblaise, Femiden, Venuxia.

El estetrol (E4) es un estrógeno natural producido exclusivamente y en grandes cantidades por el hígado fetal humano, por tanto, es detectado sólo durante el embarazo. En los últimos años se ha investigado su uso clínico como componente estrogénico de los ACOs. El E4 tiene alta selectividad por los receptores de estrógeno, indicando su potencial bajo riesgo de efectos secundarios. Aunque tiene una relativa baja afinidad por el receptor de estrógeno, esta es compensada por su alta biodisponibilidad oral (80%) y una vida media larga (aproximadamente 28 horas). (26) Varias dosis de E4 han sido estudiadas en combinación

con drospirenona y levonorgestrel, muestran que inhibe la ovulación efectivamente. (27) La combinación de estetrol 15 mg/drospirenona 3 mg tuvo el patrón de sangrado y control de ciclo más favorable, (28) además, tiene mínimo impacto en la producción hepática de factores de la coagulación, por lo cual, existe la hipótesis de que también puede reducir el riesgo de tromboembolismo venoso, tiene efectos limitados en los parámetros endocrinos y metabólicos, y es asociado con alta aceptabilidad y satisfacción por las usuarias y favorable control del peso corporal. Se han realizado dos estudios fase III, con la combinación de estetrol 15 mg/drospirenona 3 mg por 13 ciclos en esquema 24/4 (12 meses), que fueron denominados E4 FREEDOM, uno con 1553 mujeres en la Unión Europea y Rusia, y otro con 1864 mujeres en Estados Unidos y Canadá, evaluaron la eficacia anticonceptiva y la seguridad, los resultados no han sido aún publicados en revista, pero los resultados preliminares son prometedores. (29,30) El medicamento con el nombre de Estelle® está en proceso de revisión por las agencias regulatorias.

Conclusiones

La píldora anticonceptiva sigue evolucionando con innovaciones y desarrollos, se busca ofrecer a las mujeres opciones seguras y con menos efectos. La nueva minipíldora de drospirenona ofrece más ventajas que las minipíldoras tradicionales, con mejor control de ciclo, seguridad y buena eficacia contraceptiva. Las combinaciones de nuevas progestinas con estrógenos naturales, han mostrado ser seguras mientras mantienen su efectividad anticonceptiva. Sin embargo, falta que estos nuevos productos pasen la prueba del tiempo.

Bibliografía

1. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. No. 264-Sexual and Reproductive Health Counselling by Health Care Professionals. J Obstet Gynaecol Can 2017;39(11): e477–e478. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.09.002>
2. Festin MPR, Overview of modern contraception. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020;66: 4-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.004.
3. World Health Organization. Medical eligibility Criteria for contraceptive use. Geneva: Fifth ed; 2015. [Consultada 25/01/2021]. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.
4. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65(No. RR-3):1–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6503a1>
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. ACOG Practice Bulletin No. 186. Obstet Gynecol 2017; 130(5):e251–e269.
6. The French College of Obstetrics and Gynecology. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction 2019; 48: 441–454. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.04.009>.
7. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 8 - Progestin-Only Contraception. J Obstet Gynaecol Can 2016; 38(3):279-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2015.12.003>

8. Larik FA et al. Synthetic approaches towards the multi target drug spironolactone and its potent analogues/derivatives. *Steroids* 2017; 118: 76–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2016.12.010>
9. Palacios et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 micrograms drospirenone-only pill: new data and a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25(3):221-227. doi: 10.1080/13625187.2020.1743828.
10. Del Savio MC, De Fata R, Facchinetti F, Grandi G. Drospirenone 4 mg-only pill (DOP) in 24+4 regimen: a new option for oral contraception. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13(7):685-694. doi: 10.1080/17512433.2020.1783247.
11. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98:1549–1557. DOI: 10.1111/aogs.13688
12. 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. *Contracept X* 2020; 2: 100020. <https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020>
13. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception* 2015;92: 439–444. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.07.014>
14. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019; 300:1805–1812. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05340-4>
15. Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 mg per day. *Gynecol Endocrinol*, 2016; 32(9): 749-751. doi: 10.3109/09513590.2016.1161743.
16. Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporosis International* 2019;30:2391–2400. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05103-6>
17. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouinc D, Colli E, Skoubye S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception* 2016; 93:303–309. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.12.007>
18. Golobof A, Kiley J. The Current Status of Oral Contraceptives: Progress and Recent Innovations. *Semin Reprod Med*. 2016;34(3):145-51. doi: 10.1055/s-0036-1572546.
19. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(3):315-326. doi: 10.1080/17512433.2017.1271708.
20. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. Effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(10):1129-1144. doi: 10.1080/17512433.2017.1356718
21. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives 3. Inhibition of ovulation. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(11):1085-1098. doi: 10.1080/17512433.2018.1536544

- 22.** Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149(1):57-62.
- 23.** Fraser IS, Jensen J, Schaeffers M, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. *Contraception* 2012;86(2):96-101. doi: 10.1016/j.contraception
- 24.** Akintomide H, Panicker S. Norgestrel acetate/17-beta estradiol: a review of efficacy, safety, and patient acceptability. *Open Access Journal of Contraception* 2015;6 77-86. <http://dx.doi.org/10.2147/OAJC.S61942>
- 25.** Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, Sommer W, Bahamondes L, Darney P, Verhoeven C. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):989-99. doi: 10.1097/AOG.0b013e318250c3a0.
- 26.** Grandi G, Del Savio MC, Lopes da Silva-Filho A, Facchinetti F. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):327-330. doi: 10.1080/17512433.2020.1750365.
- 27.** Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, Mawet M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20(6):476-89. doi: 10.3109/13625187.2015.1074675.
- 28.** Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366-73. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.015.
- 29.** U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) - EU/Russia Study. Última actualización: 04/10/2019. Fecha de consulta: 02/02/2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02817828?cond=estetrol&draw=1&rank=1>
- 30.** U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) - United States/Canada Study. Última actualización: 10/02/2020. Fecha de consulta: 02/02/2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02817841?cond=estetrol&draw=2&rank=7&view=results>