

Aplicaciones y efectos del estetrol en la práctica ginecológica

Applications and effects of stetrol in gynecological practice

Sylvia del Pilar Nuñez-Arroba ¹✉ , Daniela Monserrath Ocaña-Viera ¹ , Ariana Nicole Erazo-Mesías ¹ , Michelle Patricia Sanisaca-Lema ¹ 

¹Universidad Regional Autónomas de los Andes. Ambato-Ecuador

Recibido: 04 de agosto de 2025

Aceptado: 12 de agosto de 2025

Publicado: 30 de agosto de 2025

Citar como: Nuñez-Arroba S del PT, Ocaña-Viera DM, Erazo-Mesías AN, Sanisaca-Lema MP. Aplicaciones y efectos del estetrol en la práctica ginecológica. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 21(2025): e1436. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/1436>

RESUMEN

Este estudio abarca información sobre el estetrol (E4), el mismo que es un estrógeno endógeno sintetizado exclusivamente por el hígado fetal durante la gestación, alcanzando concentraciones significativas en la circulación materna a través del intercambio placentario. Su reciente síntesis en laboratorio ha despertado un renovado interés en el ámbito ginecológico, dada su alta biodisponibilidad y prolongada vida media cuando se administra por vía oral en mujeres. Investigaciones preclínicas han evidenciado que el estetrol exhibe una afinidad selectiva por los receptores estrogénicos, con preferencia por el subtipo ER α , diferenciándose así del etinilestradiol y el 17 β -estradiol. Además, se ha determinado que no interactúa con la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que evita la estimulación de su producción. Estudios en modelos animales han demostrado que el estetrol ejerce efectos estrogénicos en órganos clave como la vagina, el útero, las glándulas mamarias y el sistema cardiovascular, sin inducir proliferación endometrial, lo que sugiere un perfil de seguridad prometedor. Estas características han impulsado investigaciones clínicas para evaluar su potencial terapéutico en patologías ginecológicas, incluyendo anticoncepción y terapia hormonal. No obstante, el papel fisiológico exacto del estetrol en el desarrollo fetal humano sigue siendo un aspecto en estudio, requiriendo mayor exploración científica.

Palabras Clave: TERAPIA HORMONAL; ESTETROL; GINECOLÓGICO; GESTACIÓN.

ABSTRACT

This study covers information on estetrol (E4), an endogenous estrogen synthesized exclusively by the fetal liver during gestation, reaching significant concentrations in the maternal circulation through placental exchange. Its recent laboratory synthesis has sparked renewed interest in gynecological research, given its high bioavailability and long half-life when administered orally to women. Preclinical research has shown that estetrol exhibits selective affinity for estrogen receptors, with preference for the ER α subtype, thus differentiating it from ethinylestradiol and 17 β -estradiol. Furthermore, it has been determined that it does not interact with sex hormone-binding globulin (SHBG), thereby preventing stimulation of its production. Studies in animal models have shown that estetrol exerts estrogenic effects on key organs such as the vagina, uterus, mammary glands, and cardiovascular system, without inducing endometrial proliferation, suggesting a promising safety profile. These characteristics have prompted clinical research to evaluate its therapeutic potential in gynecological conditions, including contraception and hormone therapy. However, the exact physiological role of estetrol in human fetal development remains under study and requires further scientific exploration.

Keywords: HORMONAL THERAPY; ESTETROL; GYNECOLOGICAL; PREGNANCY.

INTRODUCCIÓN

El Estetrol o E4 se descubrió en 1965 por Egon Diczfalusy, pero no fue hasta el año 2001 que se investigó con más profundidad. El Estetrol que es un estrógeno natural tiene efectos antigonadotrópicos y puede llegar a inhibir la fertilidad y de esa manera difiere con los otros estrógenos naturales como lo es el estradiol.⁽¹⁾

Cuenta con una excelente biodisponibilidad oral, además de una vida media prolongada. Diversos estudios han demostrado que esta hormona tiene efectos sobre la vagina, específicamente estrogénicos, además de ser útil para disminuir los signos de atrofia que puedan presentarse. Solo la sintetiza el hígado fetal y por eso puede trasladarse mediante la placenta a la circulación materna, empieza a producirse desde la novena semana del embarazo hasta el fin del mismo.⁽¹⁾

La menopausia es una etapa natural en la vida de las mujeres que conlleva importantes cambios hormonales y físicos. Durante este período, la producción de estrógenos disminuye significativamente, lo que puede provocar síntomas como sofocos, sequedad vaginal, irritabilidad y problemas de sueño, entre otros.⁽²⁾

Estos cambios pueden afectar seriamente la calidad de vida de las mujeres. La terapia hormonal de reemplazo (THR) se ha utilizado tradicionalmente para aliviar los síntomas de la menopausia. Sin embargo, esta terapia también ha sido objeto de debate debido a los posibles riesgos asociados, como el aumento del riesgo de cáncer de mama y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar terapias hormonales más seguras y efectivas para mejorar la calidad de vida de las mujeres durante la menopausia.⁽³⁾

El estetrol además de su acción en la menopausia, tiene otras propiedades ginecológicas, por lo que es utilizado actualmente como componente de terapia anticonceptiva, ya que actúa y controla el ciclo, su mecanismo de acción se enfoca en la inhibición de la ovulación, sin embargo, según estudios el ciclo y la ovulación se reestablecen correctamente aproximadamente de 17 a 21 días después del último tratamiento.⁽⁴⁾

La investigación sobre el estetrol en ginecología es crucial para ampliar las opciones terapéuticas disponibles para diversas condiciones médicas que afectan a las mujeres. Comprender su mecanismo de acción y sus efectos en el organismo puede abrir nuevas perspectivas en el tratamiento de trastornos hormonales, menopausia, anticoncepción y otras patologías ginecológicas.⁽⁵⁾

El E4 podría ser un sustituto más seguro, ya que es un estrógeno natural presente durante el embarazo y no se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).⁽⁶⁾

Los artículos científicos sobre Estetrol en el uso y efectos ginecológicos es fundamental debido a la relevancia de este compuesto en la práctica clínica y la investigación médica. Su artículo en la fisiología ginecológica ha despertado un gran interés en la comunidad científica, lo que justifica la necesidad de investigar sus aplicaciones y efectos en este campo. En este contexto, el estetrol (E4) surge como un prototipo de terapia hormonal con un perfil de seguridad y eficacia potencialmente mejorado. Este artículo tiene como objetivo revisar la evidencia científica actual sobre el estetrol y su potencial uso ginecológico, destacando sus características únicas y su perfil de seguridad favorable.⁽³⁾

MÉTODOS

Para esta revisión bibliográfica se realizó una revisión sistemática de artículos científicos, revisiones, documentos y publicaciones de entidades investigativas para determinar los usos y efectos del estetrol en el ámbito ginecológico. La información se obtendrá mediante una revisión exhaustiva de publicaciones con alta evidencia científica. Además, la selección de artículos se centrará en el diagrama PRISMA y la recolección de información se realizó en el periodo abril 2024 - julio 2024. Para la realización de una exhaustiva y completa búsqueda de información se tomó en cuenta los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación

Criterios de inclusión:

- Artículos con año de publicación del 2020 hasta la actualidad.
- Artículos con resultados empíricos en base al fármaco
- Artículos en idioma español e inglés
- Artículos de fácil acceso y búsqueda

Criterios de exclusión:

- Sin acceso al artículo completo
- Artículos con fecha de publicación anterior a los 4 años de la fecha actual
- Artículo con idiomas diferentes al que se está buscando o difíciles de traducir
- Artículos sin una buena base bibliográfica

Se obtuvieron publicaciones en bases de datos como: PubMed, Scielo, The new england journal of medicine, Elsevier, y Google Académico, las palabras clave utilizadas fueron: estetrol, ginecología, menopausia, anticonceptivos, hormonas, menstruación, progesterona, posmenopausia, terapia hormonal, estrógenos, metabolismo

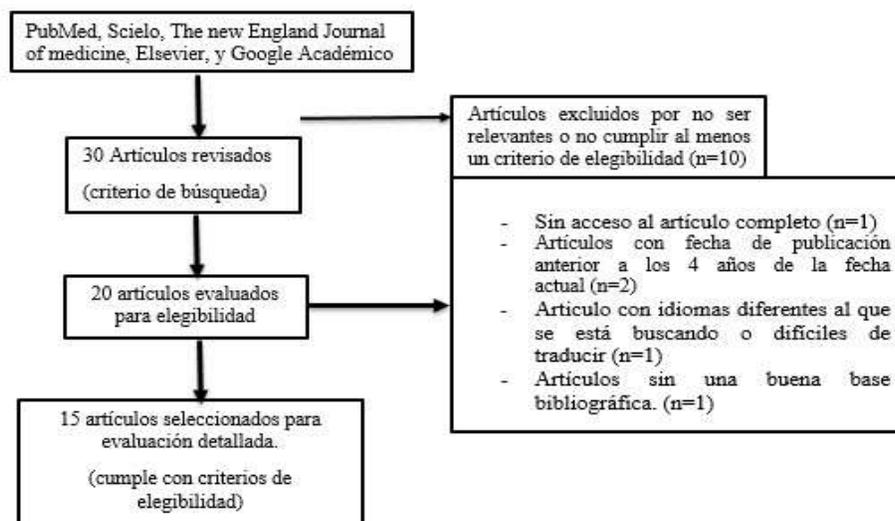


Grafico 1. Publicaciones en bases de datos.

RESULTADOS

En total, se obtuvieron 15 resultados tras seleccionar artículos de interés, después de realizar una lectura crítica para esta revisión sistemática como se describe a continuación autores, título, año, diseño y un breve resumen.

Tabla 1. Resultados de artículos de interés seleccionados.

Bases de datos	Título	Resumen
Navarrete Horta, ⁽³⁾ Diseño: Revisión sistemática	Estetrol: ¿un nuevo paradigma en terapia ginecológica?	El estetrol (E4) es un estrógeno natural producido por el feto humano que se transfiere a la sangre materna en niveles relativamente altos durante el embarazo. En las últimas dos décadas, se ha comprobado que sus perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos, así como su tolerabilidad y margen de seguridad, son muy favorables. En este contexto, el E4 podría representar un gran avance en la terapia ginecológica para la anticoncepción y el manejo de la menopausia, además de mostrar potencial en otros campos terapéuticos como los cánceres (mama y próstata), la osteoporosis, la neuroprotección, el dolor muscular y la cicatrización de heridas. Presentamos una revisión de la evidencia actual de esta "nueva" opción

		terapéutica hormonal cuya inclusión en la práctica clínica ginecológica parece inminente.
(Zabala) ⁽⁷⁾ Año: 2024 Diseño: Revisión sistemática	El estetrol inhibe el desarrollo de la endometriosis en un modelo murino in vivo	El estudio demostró por primera vez que el E4 limitó el desarrollo y la progresión de la endometriosis in vivo, reduciendo el volumen y peso de las lesiones, promoviendo la apoptosis celular y modulando el estrés oxidativo y la expresión de receptores hormonales.
(Gérard) ⁽⁸⁾ Año: 2022 Diseño: Revisión sistemática	Perfil del estetrol, un estrógeno nativo prometedor para la anticoncepción oral y el alivio de los síntomas climatéricos de la menopausia	Los estrógenos utilizados en la salud femenina se han relacionado con un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) y cáncer de mama. El estetrol (E4), un estrógeno producido por el hígado fetal humano ha sido recientemente aprobado por primera vez en más de una década como un nuevo componente estrogénico en un nuevo anticonceptivo oral combinado (E4/drospirenona [DRSP]). En estudios de fase 3, E4/DRSP demostró una buena eficacia anticonceptiva, un patrón de sangrado predecible y un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable.
(Patiño-García) ⁽⁹⁾ Año: 2023 Diseño: Revisión sistemática	El estetrol aumenta la respuesta genética de la progesterona sin desencadenar efectos estrogénicos comunes en líneas celulares endometriósicas y cultivos primarios	En el estudio muestra que el E4 aumentó los niveles de PR y la respuesta genética sin inducir crecimiento celular ni migración. Estos resultados sugieren que E4 podría ser útil en el tratamiento de la endometriosis al evitar la resistencia a P4; sin embargo, es necesario evaluar su eficacia en modelos más complejos.
(Gaspard) ⁽¹⁰⁾ Año: 2020 Diseño: Revisión sistemática	Estudio multicéntrico aleatorizado para seleccionar la dosis mínima efectiva de estetrol (E4) en mujeres posmenopáusicas (E4Relief) y seguridad general	El estudio muestra que la dosis de 15 mg de E4 fue eficaz en la reducción tanto de la frecuencia como de la gravedad de los sofocos moderados a severos, sin causar hiperplasia endometrial, lo que sugiere su potencial beneficio en el tratamiento de estos síntomas.
Grandi G et al., Año: 2020 ⁽¹¹⁾ Diseño: Revisión Sistemática	<i>Estetrol (E4): el nuevo componente estrogénico de los anticonceptivos orales combinados</i>	El estetrol (E4) es un esteroide estrogénico producido por el hígado fetal durante el embarazo. Se estudió durante 20 años como posible marcador del bienestar fetal, pero se concluyó que tenía una acción estrogénica débil. Se ha demostrado que tiene una buena biodisponibilidad y vida media prolongada cuando se administra por vía oral a mujeres.
Gallez A, ⁽¹²⁾ Año: 2021 Diseño: Revisión Sistemática	<i>Estetrol y glándula mamaria: ¿amigas o enemigas?</i>	Los estrógenos tienen múltiples resultados en tejidos y órganos reproductivos y no reproductivos. En la mayoría de estos tejidos, el receptor de estrógeno actúa como el principal mediador de la acción estrogénica.
Nelson A. ⁽⁴⁾ Año: 2023 Diseño: Revisión Sistemática	Drospirenona y estetrol: evaluación de un nuevo anticonceptivo oral recientemente aprobado	El estetrol (E4) es un compuesto que representa una innovación en el campo de la anticoncepción hormonal, siendo el primer nuevo estrógeno en utilizado desde la introducción de los anticonceptivos orales en la década de 1960.

Douxfils, Klippingc, Duijkers ⁽¹³⁾ Año: 2020 Diseño: Revisión Sistemática	Evaluación del efecto de un nuevo anticonceptivo oral que contiene estetrol y drospirenona sobre los parámetros de hemostasia	Este estudio compara los efectos de un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene 15 mg de estetrol (E4) y 3 mg de drospirenona (DRSP) con otros AOC que contienen etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG) o EE y DRSP. Los efectos del AOC con E4/DRSP sobre los parámetros de hemostasia (coagulación y fibrinólisis) son menores o similares a los observados con los AOC que contienen EE/LNG o EE/DRSP.
Amancha Moyulema, Gissela Lizbeth, ⁽¹⁴⁾ Año: 2024 Diseño: Revisión Sistemática	Análisis de la menopausia y aplicación de la terapia hormonal como manejo terapéutico	La terapia hormonal es segura para mujeres sanas y con menopausia precoz, lo que confirma que el tratamiento reduce los síntomas. Este tratamiento se recomienda para pacientes cuya calidad de vida se ve muy afectada.

DISCUSION

El estetrol (E4) es un estrógeno natural sintetizado exclusivamente por el hígado fetal durante el embarazo humano. Recientemente, ha generado gran interés debido a su potencial uso clínico en anticoncepción y terapia hormonales de reemplazo en la menopausia.⁽¹⁵⁾

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) tradicionalmente contienen un estrógeno sintético como el etinilestradiol (EE) y una progestina.⁽¹⁶⁾ La introducción del E4 puede mejorar la seguridad y tolerabilidad de los AOC, ya que a diferencia del EE, el E4 es un esteroide natural presente durante el embarazo en niveles crecientes. Además, el E4 presenta un perfil "favorable al hígado" con mínimo impacto sobre la producción de factores de coagulación, lo que podría reducir el riesgo de tromboembolismo venoso en comparación con los AOC que contienen etinilestradiol.⁽¹⁶⁾

En mujeres postmenopáusicas, el E4 ha demostrado efectos estrogénicos en la vagina, disminuyendo los signos de atrofia y mejorando los síntomas genitourinarios. Un estudio encontró que el E4 a dosis de 15 mg por vía oral aumentó significativamente las células superficiales vaginales, disminuyó la sequedad vaginal y la dispareunia, y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud. Los efectos se observaron desde la cuarta semana de tratamiento, sugiriendo que el E4 es una opción prometedora para mujeres con síntomas menopáusicos importantes.⁽¹⁷⁾

Dentro de las patologías frecuentes y crónicas ginecológicas tenemos a la endometriosis la cual se estima que aproximadamente el 10 % de las mujeres en edad reproductiva en todo el mundo la padecen.⁽¹¹⁾

La incidencia máxima suele darse entre los 25 y 35 años, aunque también puede afectar a mujeres más jóvenes o incluso posmenopáusicas par a lo cual en un estudio se puedo encontrar que hay una diferencia del E2, el E4 no estimulaba la proliferación o migración de células endometriósicas, sino que, en cambio, aumentaba los niveles de PR y la respuesta genética de P4, lo que indica que el E4 puede ser una opción terapéutica prometedora para la endometriosis que evita la resistencia a la progesterona. Aún se necesita una evaluación adicional en modelos más complejos, pero esa ya es una gran oportunidad para encontrar un tratamiento a futuro.⁽¹⁸⁾

Otras de las afectaciones fisiológicas comunes son la posmenopausia en el que la mujer deja de menstruar debido a la pérdida de la capacidad de los ovarios de producir estrógenos y progesterona. Generalmente ocurre entre los 45 y 65 años, pero en algunos casos puede presentarse de forma precoz, a los 40 años, para lo cual se ha encontrado el uso del estetrol con una dosis de 15 mg una vez al día es la dosis oral mínima efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores (VMS) en mujeres posmenopáusicas. La frecuencia de sofocos moderados a severos disminuyó significativamente más con 15 mg de E4 en comparación con placebo. Si bien el grosor del endometrio aumentó de manera dependiente de la dosis con E4 solo, no se observó hiperplasia endometrial en ningún grupo de tratamiento.⁽¹¹⁾

En general, E4 fue bien tolerado, sin preocupaciones aparentes con respecto a la seguridad endometrial o eventos adversos emergentes del tratamiento, aunque este perfil de seguridad requiere una mayor confirmación en ensayos de fase 3. Esto nos da una idea de lo que puede llegar a presentarse con un fármaco de mejora en sintomatología ante esta afección y mejor la calidad de la vida del paciente.⁽⁴⁾

El estetrol (E4) es un esteroide único que se produce naturalmente durante el embarazo humano. Los estudios han demostrado que el E4 tiene propiedades estrógenas y antiestrogénicas, y puede tener aplicaciones potenciales en el tratamiento de los síntomas de la menopausia y en el cáncer de mama. En resumen, el E4 parece tener efectos beneficiosos en los síntomas de la menopausia, pero sus efectos en el cáncer de mama dependen de la dosis, con potenciales efectos tanto protectores como estimulantes del crecimiento tumoral.⁽¹⁹⁾

Los estudios clínicos han evaluado diferentes combinaciones de E4 con las progestinas drospirenona (DRSP) o levonorgestrel (LNG): La combinación de 15 mg de E4/3 mg de DRSP mostró el mejor patrón de sangrado, aceptabilidad por parte del usuario y control del peso corporal en comparación con otras combinaciones de E4.⁽²⁰⁾

Las combinaciones de E4/DRSP tuvieron un menor impacto en la globulina transportadora de hormonas sexuales, el angiotensinógeno y los marcadores hemostáticos en comparación con EE/DRSP. Todas las combinaciones de E4 inhibieron eficazmente la ovulación, y las dosis más altas de 20 mg de E4 mostraron los efectos más pronunciados. En general, la introducción de E4 como componente estrogénico en los anticonceptivos orales puede proporcionar una mayor seguridad y tolerabilidad en comparación con los anticonceptivos orales tradicionales.⁽²⁰⁾

Los estudios resaltan los efectos beneficiosos del E4 en mujeres postmenopáusicas, específicamente en la vagina. El E4 ha demostrado disminuir los signos de atrofia vaginal y mejorar los síntomas genitourinarios, como la sequedad vaginal y la dispareunia, con una mejora significativa en la calidad de vida desde las primeras semanas de tratamiento, en general, el estetrol (E4) emerge como un estrógeno natural con características únicas que lo diferencian de otros estrógenos. Su potencial uso en anticoncepción y terapia hormonal de reemplazo lo convierte en un compuesto prometedor para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas en el campo de la ginecología.⁽¹⁴⁾

En conclusión, la revisión de la literatura sobre el uso de Estetrol ha demostrado ser una prometedora alternativa en el tratamiento ginecológico debido a su capacidad de actuar selectivamente en los tejidos, proporcionando beneficios similares a los estrógenos endógenos sin los efectos secundarios significativos en el hígado y las mamas. Su perfil único podría ofrecer ventajas en términos de seguridad y tolerabilidad en comparación con otros estrógenos, lo que lo convierte en una opción valiosa para la gestión de diversas condiciones ginecológicas. Los estudios analizados han demostrado que el Estetrol ofrece una opción

terapéutica innovadora y potencialmente más segura para el tratamiento de la endometriosis y los síntomas de la postmenopausia. Su capacidad para actuar selectivamente en los tejidos, evitando muchos de los efectos secundarios indeseados asociados con otros estrógenos, lo convierte en una alternativa valiosa en la mejora de la calidad de vida de las pacientes que padecen estas condiciones ginecológicas. En resumen, esta revisión proporciona una base sólida para destacar el Estetrol como nueva opción terapéutica prometedora en patologías ginecológicas, con un perfil farmacodinámico y farmacocinético favorable, buena tolerabilidad y un amplio margen de seguridad, según los estudios preclínicos realizados hasta la fecha y se espera que sirva como referencia para investigadores y profesionales interesados en el Estetrol, usos y efectos en el ámbito ginecológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sanchez Escobar F. Terapia hormonal de la maenopausia en el año 2021. *REVAGOG* [Internet]. 2021 [citado 11/08/2025]; 3(3): 69-114. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblio-ref/2021/11/1344264/04.pdf>
2. Fugh-berman A, Mintzes B. Terapia hormonal para la menopausia: beneficios limitados y daños significativos. *Am Fam Physician* [Internet]. 2025 [citado 11/08/2025]; 112(1): 15-16. Disponible en: https://www.aafp.org.translate.google/pubs/afp/issues/2025/0700/editorials-menopausal-hormone-therapy.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
3. Navarrete Horta T, Guerrero Carreño F J, Valdés Aguerrebere P, Vázquez Estrada L A. Estetrol: ¿un nuevo paradigma en terapia ginecológica?. *Acta méd. Grupo Ángeles* [Internet]. 2022 Mar [citado 11/08/2025]; 20(1): 50-57. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032022000100050&lng=es.
4. Nelson AL. *Drospirenona y estetrol: evaluación de un nuevo anticonceptivo oral recientemente aprobado. Opinión de expertos sobre farmacoterapia. Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internet]. 2020 Dec [citado 27/08/2025]; 24(16): 1757-1764. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2247979>
5. Dąbrowska-Galas M, Dąbrowska J, Ptaszkowski K, Plinta R. High Physical Activity Level May Reduce Menopausal Symptoms. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 [citado 11/08/2025]; 55(8): 466. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405242/>
6. Cardenas Sacoto JH, Cornejo Almeida DF, Barahona Moncayo OF, Macias Corral GA, Paredes Lucero KS. Endometriosis. Revisión bibliográfica. Reporte de un caso. *MetroCiencia* [Internet]. 28 de diciembre de 2021 [citado 27/08/2025]; 29(4): 113-8. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/212>
7. Zabala AS, Conforti RA, Delsouc MB, Filippa V, Montt-Guevara MM, Giannini A, et al. Estetrol Inhibits Endometriosis Development in an In Vivo Murine Model. *Biomolecules* [Internet]. 2024 May 15 [citado 27/08/2025]; 14(5): 580. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38785987/>

8. Gérard C, Arnal JF, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Feb [citado 11/08/2025]; 15(2): 121-137. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35306927/>
9. Patiño-García D, Palomino J, Pomés C, Celle C, Torres-Estay V, Orellana R. Estetrol Increases Progesterone Genetic Response without Triggering Common Estrogenic Effects in Endometriotic Cell Lines and Primary Cultures. *Biomedicine* [Internet]. 2023 Apr 13 [citado 27/08/2025]; 11(4): 1169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189786/>
10. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, Jost M, Gordenne V, Coelingh Bennink HJT, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause* [Internet]. 2020 Aug [citado 11/08/2025]; 27(8): 848-857. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379217/>
11. Grandi G, Del Savio MC, Lopes da Silva-Filho A, Facchinetti F. Estetrol (E4): el nuevo componente estrogénico de los anticonceptivos orales combinados. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2020 Dec [citado 27/08/2025]; 13 (4): 327-330. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/17512433.2020.1750365?scroll=top&needAccess=true>
12. Gallez A, Blacher S, Maquoi E, Konradowski E, Joiret M, Primac I, et al. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 May 20 [citado 27/08/2025]; 13(10): 2486. Disponible en: https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/articles/PMC8160902/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=es&x_tr_hl=es&x_tr_pto=wa
13. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* [Internet]. 2020 Dec [citado 27/08/2025]; 102(6): 396-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956694/>
14. Amancha Moyulema GL, Fernández Nieto MI. Análisis de la menopausia y aplicación de la terapia hormonal como manejo terapéutico. *Enferm. Cuid* [Internet]. 16 de enero de 2024 [citado 27/08/2025]; 7. Disponible en: <https://enfermeriacuidandote.com/article/view/6082>
15. Hidalgo L, Saldías-Fuentes C, Carrasco K, Halpern AC, Mao JJ, Navarrete-Dechent C. Complementary and alternative therapies in skin cancer a literature review of biologically active compounds. *Dermatol Ther* [Internet]. 2022 Mar [citado 11/08/2025]; 35(11): e15842. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36124923/>
16. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Nov 29 [citado 27/08/2025]; 10(23): 5625. Disponible en: https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/articles/PMC8658652/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=es&x_tr_hl=es&x_tr_pto=tc
17. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Dec [citado 27/08/2025]; 35(6): 101551. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/34119418/>

18. Guerrero Hines C, Chacón Campos NV, Pizarro Madrigal M. Actualización de la menopausia y terapia de reemplazo hormonal. *Revista Medica Sinergia* [Internet]. 2023 [citado 27/08/2025]; 8 (1): e933. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=109431>
19. Pan M, Pan X, Zhou J, Wang J, Qi Q, Wang L. Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women. *Biosci Trends* [Internet]. 2022 Mar 11 [citado 27/08/2025]; 16(1): 46-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/translate.goog/35013031/>
20. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* [Internet]. 2021 Sep [citado 27/08/2025]; 26(3): 297-308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463898/>