

Título: Uso de Dienogest para el tratamiento de la endometriosis: Revisión sistemática de la literatura.

Use of dienogest for the treatment of endometriosis: A systematic review of the literature.

María del Pilar Negret¹, María Teresa Vallejo².

Tutor metodológico y temático: Dra. Ángela María Ruiz³.

Resumen

La endometriosis es una entidad frecuente en ginecología para la que desafortunadamente aun no se tiene un tratamiento del todo efectivo. En los últimos años se ha propuesto el uso de Dienogest, una progestina selectiva, con buenos resultados. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar la efectividad del Dienogest para el tratamiento de la endometriosis. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática y ampliada de ensayos clínicos acerca de la efectividad del Dienogest en el manejo de la endometriosis. **Resultados:** La efectividad del dienogest para el tratamiento de la endometriosis es equiparable al de los análogos de GnRH, tiene un perfil de seguridad adecuado y su uso prolongado no está limitado por la presentación de eventos adversos.

Palabras claves: Endometriosis, Dienogest.

Abstract

Endometriosis is a common disorder in gynecology for which unfortunately has not yet found a fully effective treatment. In recent years it has been proposed the use of dienogest, a selective progestin, with good results. **Objective:** To conduct a systematic review of the literature to determine the effectiveness of dienogest for the treatment of endometriosis. **Materials and methods:** We performed a systematic literature search of clinical trials on the effectiveness of dienogest in the management of endometriosis. **Results:** The effectiveness of dienogest for the treatment of endometriosis is comparable to that of GnRH analogues, has an adequate safety profile and prolonged use is not limited by the presentation of adverse events.

1. Residente Ginecología y Obstetricia 3er año. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. m_negret83@hotmail.com
2. Epidemióloga Clínica. Universidad Nacional de Colombia.
3. Ginecoobstetra, Epidemióloga. Profesora Principal. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

1. Introducción

Descripción de la condición:

La endometriosis definida como la presencia de tejido endometrial por fuera de la cavidad uterina es una de las principales causas de dolor pélvico crónico (50-60%) y sub-fertilidad (50%). Afecta entre el 6 y el 10% de todas las mujeres en edad reproductiva. Aunque es una entidad ampliamente estudiada su fisiopatología aun no esta del todo esclarecida, la teoría que actualmente tiene mas peso es la implantación de tejido endometrial secundaria a episodios de menstruación retrograda, pero también se postula la transformación metaplasica, permanencia de remanentes embrionarios, diseminación hematogena o linfática y hasta iatrogénica. ^[1-4]

Adicionalmente se sabe que es una enfermedad inflamatoria dependiente de estrógenos, puesto que estos estimulan el crecimiento del tejido endometrial, en la que se presenta una disfunción inmunológica que interfiere con la eliminación de las lesiones. Se cree que en el tejido endometrial ectópico existen niveles aumentados de ciclooxigenasa 2 y aromatasa, y una deficiencia en la enzima que normalmente cataliza la conversión de estradiol a estrona, lo que resulta en niveles locales altos de prostaglandina E2 y estradiol. La inflamación generada puede estimular terminaciones nerviosas y ser el origen del dolor pélvico referido por las pacientes, se ha descrito disminución en la receptividad del endometrio, formación de adherencias peritoneales y por consiguiente oclusión mecánica de las trompas. No hay correlación entre la clínica y el grado de endometriosis, esto depende más del grado de actividad y su localización que del tamaño de las lesiones. ^[1-5]

El manejo de estas pacientes siempre representa un reto y está dirigido al control de los síntomas, a la detención de la progresión de la enfermedad y a la prevención de secuelas. Con el conocimiento que hasta el momento se tiene de la entidad y el hecho que este tejido endometrial ectópico contiene receptores para estrógenos, progestágenos y andrógenos, y responde de manera similar, aunque no idéntica, a las influencias hormonales endógenas o exógenas; las sitios de acción para su tratamiento son: Disminuir inflamación, para lo que se han empleado analgésicos no esteroideos, inhibir o suprimir la producción hormonal, inhibir la síntesis y acción del estradiol y reducir o eliminar las menstruaciones; se han usado inhibidores de la aromatasa, danazol, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), anticonceptivos orales y progestágenos que reducen la enfermedad pélvica y el dolor asociado, pero todos con un amplio espectro de efectos adversos y cierta limitación para su uso de forma

prolongada; y por supuesto la aproximación quirúrgica donde se resecan o fulguran las lesiones y se liberan las adherencias con recurrencia de la sintomatología en 30 a 60% de las pacientes.^[6-8]

Ninguna de las aproximaciones terapéuticas tiene implicaciones curativas y por esto mismo lo ideal es conseguir un tratamiento que se pueda usar de forma crónica y segura obteniendo el mejor control de los síntomas^[4], las progestinas han sido utilizadas con éxito para tratar la endometriosis mediante la creación de un entorno hipoestrogénico - hiperprogestageno, que al principio causa decidualización del tejido endometrial ectópico, seguido por la atrofia de las lesiones cuando se emplea de forma continua, además de la inhibición de la ovulación;^[9] los datos disponibles sugieren que las progestinas son tan eficaces para el alivio del dolor pélvico como los agonistas de la GnRH y el danazol, pero tienen un perfil de seguridad mucho más favorable.^[10]

Cómo funciona la intervención:

En la última década se ha estudiado el posible uso del dienogest en el tratamiento de la endometriosis, entre las progestinas disponibles, este combina de forma única las propiedades de los derivados de la 19-nortestosterona y la 17a-hidroxiprogesterona y es el agonista más afín al receptor de progesterona. En mujeres en edad fértil una dosis diaria de 1 mg es suficiente para inhibir la ovulación, es bien tolerado y a diferencia de los agonistas de GnRH, induce síntomas relativamente menores por la supresión de los estrógenos, y al contrario del danazol, no tiene efectos androgénicos, presenta importantes efectos antiandrogénicos y antiproliferativos, adicionalmente es adecuado para uso a largo plazo, lo cual es indispensable ya que el dolor por lo general se repite después de suspender la terapia.^[9-11]

Porque es importante hacer esta revisión:

Este trabajo de investigación busca determinar la efectividad clínica y seguridad del uso de dienogest en el tratamiento de la endometriosis, con la intención de establecer si este tratamiento es el adecuado para conseguir el control de los síntomas y ser suministrado de forma prolongada, puesto que como se dijo anteriormente los tratamientos que se tienen disponibles en el momento no son del todo efectivos ni completamente seguros y el dienogest parece ser un tratamiento bastante prometedor.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Evaluar la efectividad clínica y seguridad del dienogest en el tratamiento de la endometriosis.

2.2 Objetivos específicos

Determinar la efectividad del dienogest en el manejo del dolor pélvico en pacientes con endometriosis.

Mejoría de la calidad de vida en pacientes con endometriosis tratadas con dienogest.

Determinar la frecuencia de efectos adversos en pacientes con endometriosis tratadas con dienogest.

Determinar efectividad y seguridad del uso prolongado del dienogest en pacientes con endometriosis.

Determinar la efectividad y seguridad del dienogest para el tratamiento de la endometriosis según severidad de la enfermedad.

3. Materiales y Métodos

3.1 Criterios para considerar la inclusión de estudios en la revisión:

3.1.1 Criterios de elegibilidad: Se incluirán estudios clínicos controlados que evalúen la efectividad y seguridad del dienogest para el tratamiento de la endometriosis.

3.1.2 Criterios de inclusión:

Tipo de estudios: Estudios primarios tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Tipo de participantes: Mujeres con diagnóstico clínico o por hallazgo quirúrgico de endometriosis.

Tipo de intervención: Dienogest.

Tipo de desenlace:

Primarios: Mejoría del dolor, eventos adversos y muerte.

Secundarios: Calidad de vida y necesidad de intervenciones quirúrgicas.

3.2 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios:

3.2.1 Búsquedas en fuentes electrónicas:

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane (Versión 5.1.6, del 2011. ^[12]) en las bases de datos Medline vía PubMed, Embase, Bireme, CENTRAL y Ovid en marzo de 2012. La búsqueda no tuvo restricción ni de tiempo ni de idioma. Los términos de la búsqueda para las anteriores bases de datos se describen en la Tabla 1.

3.2.2 Búsqueda en otras fuentes:

Como método de búsqueda manual se utilizó el recurso de “bola de nieve” para encontrar otros artículos sobre el tema.

3.3 Recolección de datos y análisis:

3.4 Selección de los estudios:

Se procedió a la revisión de títulos y resúmenes de los artículos por parte de una de las investigadoras (MPN), una vez obtenidas las referencias potencialmente elegibles se realizó una verificación de los criterios de inclusión por parte de las dos autoras (MPN, MTV) de manera independiente y en caso de presentar discordancias la decisión final de inclusión del estudio se realizó por consenso.

3.5 Extracción y manejo de datos:

Una vez seleccionados los estudios a incluir en la revisión se hizo la extracción de datos por parte de una de las investigadoras (MPN) y dicha información fue verificada y revisada por la segunda autora (MTV), en caso de información faltante se contactaron a los autores para solicitar información adicional.

La recolección de la información se realizó en un formato especialmente diseñado para esta revisión e incluyó los siguientes ítems.

- Referencia bibliográfica
- Sitio donde se llevó a cabo el estudio
- Objetivo del estudio

- Diseño del estudio
- Población: Estimación del tamaño de muestra, tipo de muestreo, criterios de inclusión, criterios de exclusión.
- Tiempo del estudio
- Fuente de financiación
- Descripción de la condición: Diagnóstico de endometriosis (clínico Vs laparoscópico), tiempo de evolución, comorbilidades evaluadas.
- Descripción de la intervención: Dosis administrada y frecuencia, duración de la intervención.
- Descripción de la medición de los desenlaces: Tiempo de seguimiento, presencia de cointervenciones, escalas o instrumentos para la medición de los desenlaces.
- Resultados: Mejoría del dolor, necesidad de intervenciones quirúrgicas, eventos adversos, calidad de vida y otros desenlaces, número de pacientes reclutados, asignados, excluidos, después de la asignación aleatoria y número de sujetos analizados, número de sujetos que fueron perdidos en el seguimiento.
- Aspectos éticos: Consentimiento Informado, declaración de posibles conflictos de interés, institución que dio el aval ético del estudio.
- Evaluación de la calidad de los estudios: Método para generar la asignación aleatoria, métodos utilizados para mantener el ocultamiento de la asignación, uso de métodos de enmascaramiento de los sujetos reclutados o de los investigadores a la intervención o en la evaluación de los desenlaces, desenlaces planteados en la selección metodológica versus desenlaces informados, pérdidas en el seguimiento, otras posibles fuentes de sesgo.
- Uso de análisis por intención a tratar.

3.6 Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos:

Para determinar el riesgo de sesgos de cada uno de los estudios incluidos se realizó, a través de la implementación de los criterios de evaluación de riesgo de sesgos sugerida por la Colaboración Cochrane, la cual consiste en través de 6 ítems que evalúan sesgos de selección (generación de la secuencia de asignación y ocultamiento de la aleatorización); sesgos de detección (presencia de cegamiento); sesgos de desempeño (presentación de datos incompletos,

sesgo de reporte) y ponen a consideración de los autores la detección de otras posibles fuentes de sesgo.

3.7 Medición del efecto del tratamiento:

Para evaluar el efecto de los tratamientos, se emplearon Riesgos Relativos y Hazard Ratios para variables dicotómicas, diferencia de medias para variables cuantitativas que fueron medidas en la misma escala en los estudios incluidos; para variables cuantitativas en las que se emplearon escalas diferentes, se empleó la diferencia de medias estandarizada.

3.8 Manejo de datos ausentes:

Las autoras de la revisión contemplaron contactar a los autores líderes o investigadores principales de los estudios cuando se requiera clarificación de los datos. Se hizo por vía correo electrónico. En caso de no poder contactarse a alguno de estos autores, dichos datos del estudio fueron descartados para el análisis.

3.9 Evaluación de la heterogeneidad:

En caso de haber encontrado al menos tres estudios que compararan las mismas intervenciones, se procedió a evaluar la heterogeneidad de estos desde una perspectiva clínica, a través de la revisión de las características de los estudios que pudieran ser fuente de heterogeneidad, y desde una perspectiva estadística, a través de la determinación del estadístico I^2 , y la realización de Metanálisis de efectos aleatorios.

3.10 Evaluación de sesgos de reporte:

Para evitar el sesgo de publicación, se realizó la búsqueda en bases de datos de Europa, América del Norte y América Latina, sin restricción de fecha ni idioma. Adicionalmente, se contactaron las fuentes de financiación y los autores con el fin de solicitar información sobre estudios realizados por la industria. Por otro lado, para la evaluación del sesgo de múltiples reportes, se escogieron todos los reportes elegibles y mediante revisión conjunta, se detectaron reportes pertenecientes a un mismo estudio.

Finalmente, para determinar la presencia de un posible sesgo de publicación, se empleó la aproximación gráfica del funnel plot.

3.11 Síntesis de datos:

Se consideró la realización de Metanálisis de efectos aleatorios si al menos se encontraban tres estudios que evaluaran las mismas intervenciones y cuyo porcentaje de heterogeneidad fuera aceptable según las recomendaciones de la Colaboración Cochrane.

3.12 Análisis de subgrupos:

Como posibles subgrupos de análisis se consideraron:

- Severidad del cuadro de endometriosis.
- Efectividad del tratamiento del dienogest a largo plazo.
- Evento adverso específico.

4. Resultados

4.1 Descripción de los estudios

Un total de 504 referencias fueron identificadas provenientes de bases de datos electrónicas, y de la búsqueda de literatura no indexada. La revisión de los títulos y resúmenes de estas referencias permitieron realizar una preselección de 39 estudios. En el proceso de revisión de artículos en texto completo, se encontró que seis de ellos cumplieron los criterios de inclusión (Figura1). ^[13-18] Desafortunadamente a pesar de búsqueda por múltiples bases de datos, servicios de consecución de documentos y comunicación con el autor, el artículo de Momoeda 2007^[18] no fue posible de conseguir en texto completo. Se realiza una descripción de los estudios incluidos en la tabla correspondiente (tabla 2). Las razones para no incluirlos los otros 33 estudios se encuentran en la tabla de estudios excluidos (tabla 3).

4.2 Evaluación de la calidad

De los seis estudios incluidos ninguno de ellos es metodológicamente de alta calidad, pues no cumplen con los tres criterios principales de control de sesgos (adecuada aleatorización, ocultamiento en la asignación y enmascaramiento). Todos los estudios demostraron deficiencias metodológicas especialmente en el ocultamiento, así como en el riesgo de otros tipos de sesgo. La tabla de riesgo de sesgo describe en detalle la evaluación de cada uno de los estudios (tabla 4).

4.3 Hallazgos principales

Los cinco estudios fueron realizados en un total de 10 países: Alemania ^[15-17], Austria ^[16], Bélgica ^[13], Francia ^[13], Italia ^[15], Japón ^[14,18], Polonia ^[16], Portugal ^[16] y Ucrania ^[15] e incluyeron en total 941 pacientes con diagnóstico de endometriosis. A su vez evaluaron Dienogest versus placebo ^[15], Triptorelina ^[13], Acetato de Leuprolide ^[16], Acetato de Buserelina ^[14] y el uso de diferentes dosis (1, 2 y 4 mg) de Dienogest para el manejo de la endometriosis ^[17,18]. Únicamente se repitió la comparación de diferentes dosis en dos estudios, por lo tanto no fue posible la realización de una suma ponderada de los estudios (meta-análisis), dada esta heterogeneidad en las intervenciones.

4.4 Desenlaces primarios

Mejoría del dolor

Cinco estudios contemplaron la mejoría del dolor dentro de sus desenlaces ^[13-17], uno finalmente no reportó los datos a este respecto ^[13], en el estudio contra placebo, Strowitzki 2010^[15], se demostró una disminución de 27.4 mm en el grupo de Dienogest Vs 15.1 mm en el grupo placebo en la escala visual análoga y en el resto de estudios se demostró una eficacia equiparable del Dienogest en la mejoría de los síntomas de dolor relacionados con la endometriosis comparado con los otros tres tratamientos. ^[13,14 y 16]

Eventos adversos

Los cinco estudios ^[13-17] evaluaron la presentación de eventos adversos dentro de sus desenlaces, siendo común a los tres estudios que comparan el Dienogest con análogos de la GnRH ^[13,14 y 16], el hallazgo de mayor tasa de sangrados anormales en el grupo de Dienogest (61.6% Vs 25.4% ^[13], 95% Vs 67% ^[14]) y mayor tasa de síntomas del síndrome menopáusico especialmente los comúnmente llamados sofocos en los grupos de análogos (61.2% Vs 9.6% ^[13], 67% Vs 50% ^[14] y 7% Vs 0% ^[16]) únicamente en el estudio de Harada 2009^[14] esto se relaciona con suspensión del tratamiento (1 paciente en el grupo de Dienogest y 2 pacientes en el grupo del Acetato de Buserelina), en los estudio de Strowitzki 2010-1^[16] y Harada 2009^[14] reportan la disminución de la concentración sérica de estradiol, en el primero Acetato de Leuprolide Vs Dienogest (299.0 a 68.5 pmol/l Vs 256.3 a 249.9 pmol/l) y en el segundo

Acetato de Buserelina Vs Dienogest (86+/-60 a 38+/-56 Vs 87+/-61 a 21+/-38) evento adverso previamente descrito para los análogos de la GnRH. Con respecto al estudio contra placebo ^[15] reporta un tasa general de eventos adversos de 14.7% Vs 7.3%. Ninguno de los cinco estudios reportan eventos adversos graves ni fallecimientos.

Mortalidad

Ningún estudio evaluó mortalidad dentro de los desenlaces.

4.5 Desenlaces secundarios

Calidad de vida

Tres estudios ^[14-16] evaluaron la mejoría en la calidad de vida, dos de ellos comparando el Dienogest contra análogos de la GnRH ^[14 y 16] sin encontrar diferencias significativas entre los grupos y el estudio contra placebo ^[15] niveles de satisfacción y mejoría expresados por las pacientes de 43.1% y 52.9% respectivamente en el grupo de Dienogest y 20.8 % y 22.9% en el grupo de placebo.

Necesidad de intervenciones quirúrgicas

Ninguno de los estudios evaluó la necesidad de intervenciones quirúrgicas dentro de sus desenlaces, en el estudio de Cosson 2002^[13] se evaluaron ambos tratamientos (Dienogest y Acetato de Triptorelina) como tratamientos de mantenimiento posterior a la realización de laparoscopia terapéutica.

4.6 Otros desenlaces

Infertilidad

En el estudio de Cosson 2002^[13] se evaluaron 86 pacientes (45 pacientes del grupo de Dienogest y 41 pacientes del grupo de Triptorelina) con diagnóstico previo al estudio de infertilidad y se detectaron tasas de embarazo espontáneo durante 12 meses de seguimiento de 33,3% para Dienogest (28.9% llegaron a término) y 29.3% para Triptorelina (22% llegaron a término) lo cual no muestra diferencia significativa (P=0.71).

Disminución de la densidad mineral ósea

Dos estudios^[14 y 16] incluyeron dentro de los desenlaces los cambios en la densidad mineral ósea como un efecto conocido relacionado con el estado hipoestrogenico causado por tratamientos especialmente con los análogos de GnRH, en el estudio de Harada 2009^[14] se evaluó este desenlace en 87 pacientes, 41 en el grupo de Dienogest y 46 en Acetato de Buserelina, encontrando al inicio del tratamiento densidades minerales óseas medias de 1.04 +/- 0.086 g/cm² y 1.03 +/- 0.093 g/cm² respectivamente, el porcentaje de cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de -1,0 +/- 2,3% en el grupo de Dienogest y -2,6 +/- 2,3% en el grupo del Acetato de Buserelina, y encontrando una diferencia estadísticamente significativa (P = 0,0030) entre los dos grupos de tratamiento a favor del Dienogest. En el estudio de Strowitzki 2010-1^[16] la densidad mineral ósea lumbar media aumentó en 0,0022 g/cm² en el grupo de Dienogest (n =21) y disminuyó en 0,0415 g/cm² en el grupo de Acetato de Leuprolide (n = 29), lo que representa variaciones porcentuales medias de +0.25 (+/-2.77) y -4.04 (+/-4.84) para Dienogest y Acetato de Leuprolide respectivamente (P= 0,0003) con superioridad nuevamente del Dienogest.

Cambios en la estadificación

Basados en la clasificación revisada de la Sociedad Americana de Fertilidad^[19 y 20] los estudios de Cosson 2002^[14] y Köhler 2010^[17] evaluaron los cambios en dicha clasificación posterior al tratamiento, en el primero no hubo diferencia significativa en los implantes o adherencias, la localización en trompas o ovarios, o cambios en la puntuación global o la puntuación de cada individuo en la población evaluada comparando Dienogest Vs Triptorelina, el análisis categórico del cambio en la puntuación de los implantes (que empeora, permanece estable, o mejora) no reveló ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos (P=0.25). En el segundo reportan al inicio del tratamiento una distribución por severidad por estados de I - 34.5%, II - 37.9% y III - 27.6% y al final del tratamiento de 0 - 23.8%, I - 52.4%, II - 9.5%, III - 4.8% en el grupo de 2 mg de Dienogest y de I - 42.9%, II - 34.3%, III - 22.9 al inicio y 0 - 20%, I - 50.0%, II - 26.7%, III - 3.3% al final en el grupo de 4 mg, con lo que concluyen que Dienogest con ambas dosis reduce significativamente las puntuaciones a las 24 semanas de tratamiento. Las puntuación medias en la clasificación se vieron reducidas de 11,4 +/- 1,71 a 3,6 +/- 0,95 (P <0,001) en el grupo de 2 mg y de 9,7 +/- 1,34 a 3,9 +/- 0,74 (P <0,001) en el grupo de 4 mg.

5. Discusión

Hallazgos principales

La evaluación crítica de los artículos obtenidos en esta revisión sistemática de la literatura, sugiere que la efectividad del dienogest es superior al placebo y equiparable a la efectividad de otros tratamientos empleados actualmente para el manejo de la endometriosis, con un espectro de seguridad adecuado y con escasa presentación de eventos adversos, siendo el más frecuente las irregularidades en el sangrado menstrual, ya reportado para el grupo de las progestinas.

Actualmente, los medicamentos más usados para el manejo de la endometriosis son los análogos de GnRH, que tienen una gran limitante para su uso de forma prolongada por los síntomas secundario a la supresión estrogénica que se instaura. Por el contrario con los datos obtenidos en esta revisión el uso prolongado de dienogest para el manejo de la endometriosis no tendría este inconveniente y estaría indicado.

Estos hallazgos son similares a los previamente encontrados en otras revisiones del tema^[11].

Limitaciones de la revisión

Es importante recalcar que los estudios obtenidos en esta revisión sistemática, son de una calidad variable y se evidenció la utilización de un estudio^[15] para la publicación de varios artículos.^[21-23] Una limitante de esta revisión fue la no consecución del texto completo de uno de los artículos^[18] que cumplía los criterios de elegibilidad. Desafortunadamente la heterogeneidad en las intervenciones no permitió realizar meta-análisis, lo cual hace que la evidencia sea limitada.

Implicaciones para la práctica clínica

En general la efectividad de los diferentes tratamientos empleados para el manejo de la endometriosis es comparable y aceptablemente buena. Lo que marca la diferencia es la posibilidad de su uso de forma prolongada; por lo que el uso de Dienogest estaría indicado en pacientes con diagnóstico de endometriosis en quienes la prioridad sea el control de la enfermedad y sus síntomas, especialmente el dolor pélvico, a largo plazo y que no tengan planes a corto plazo de embarazo, pacientes en quienes se hayan tenido fallas terapéuticas con otros tratamientos empleados o pacientes en tratamiento con análogos de GnRH que cumplan su tiempo máximo de uso y deseen continuar controladas pueden seguir su tratamiento con Dienogest.

6. Conclusión

La efectividad del dienogest para el tratamiento de la endometriosis es equiparable al de los análogos de GnRH, tiene un perfil de seguridad adecuado y su uso prolongado no está limitado por la presentación de eventos adversos.

Referencias

1. Falcone T, Lebovic D. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (3): 691–705.
2. Giudice L. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 2389-2398.
3. Bulun S. Mechanisms of Disease: Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268-279.
4. Diagnóstico y tratamiento de endometriosis. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(11):697-710.
5. Rizner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 307: 8–18.
6. Olive D, Pritts E. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345 (4): 266-275.
7. Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res* 2011; 113: 581-593.
8. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (2): 275–306.
9. Sasagawa S, Shimizua Y, Kamia H. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–231.
10. Schindler A, Christensen B, Henkel A. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecological Endocrinology* 2006; 22 (1): 9–17.
11. McCormack P. Dienogest: A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. *Drugs* 2010; 70 (16): 2073-2088.
12. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
13. Cosson M, Querleu D, Donnez J. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertility and Sterility*. 2002; 77 (4): 684-692.

14. Harada T, Momoeda M, Taketani Y. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertility and Sterility*, 2009; 91 (3): 675-681.
15. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010; 151: 193–198.
16. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human Reproduction*, 2010; 25 (3): 633–641.
17. Köhler G, Faustmann T, Gerlinger C. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010; 108:21–25.
18. Momoeda M, Taketani Y, Terakawa N. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 35 (7): 769-783.
19. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis, 1985. *Fertil Steril* 1985; 43 (3):351–352.
20. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67(5):817–21.
22. Faustmann T, Seitz C, Marr J. Safety of dienogest for the treatment of endometriosis: A 24-week, randomised, open-label trial versus leuprolide acetate. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 107: S179.
23. Seitz C, Faustmann T, Gerlinger, C. Long-term experience with dienogest for the treatment of endometriosis: A one-year, open-label, follow-up study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 107: S332.
24. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger, C. Dienogest 2 mg/day for the treatment of endometriosis-associated pain: A double-blind placebo-controlled study investigating efficacy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2010; 282: S10-S11.

Tabla 1

Base de datos: MEDLINE vía PubMed Realizada 20/02/2012	
Población	Intervención
No empleado	"17 alpha-cyanomethyl-17 beta-hydroxyestra-4,9(10)-diene-3-one" [tw] OR "17 alpha-cyanomethyl-17 beta-hydroxy-13 beta-methylgona-4,9-dien-3-one" [tw] OR "STS 557" [tw] OR "STS-557" OR "dienogest" [Supplementary Concept] OR "estradiol Valerate, dienogest drug combination" [Supplementary Concept] OR "estradiol valerate-dienogest" [Supplementary Concept]
Límites No empleados	
Estrategias de búsqueda: Resultados 212	

Base de datos: Embase Realizada 20/02/2012	
Población (a)	Intervención (b)
'endometriosis'/sym	'dienogest'/sym
Límites No empleados	
Estrategias de búsqueda: a + b = 140	

Base de datos: Ovid Realizada 01/03/2012	
Población	Intervención
No empleado	Dienogest
Límites No empleados	
Estrategias de búsqueda: Resultados 20	

Base de datos: Bireme Realizada 01/03/2012	
Población	Intervención
No empleado	Dienogest
Límites No empleados	
Estrategias de búsqueda: Resultados 251	

Base de datos: CENTRAL Realizada 01/03/2012	
Población	Intervención
No empleado	Dienogest
Límites No empleados	
Estrategias de búsqueda: Resultados 71	

Figura 1

Flujograma del proceso de identificación e inclusión de los estudios

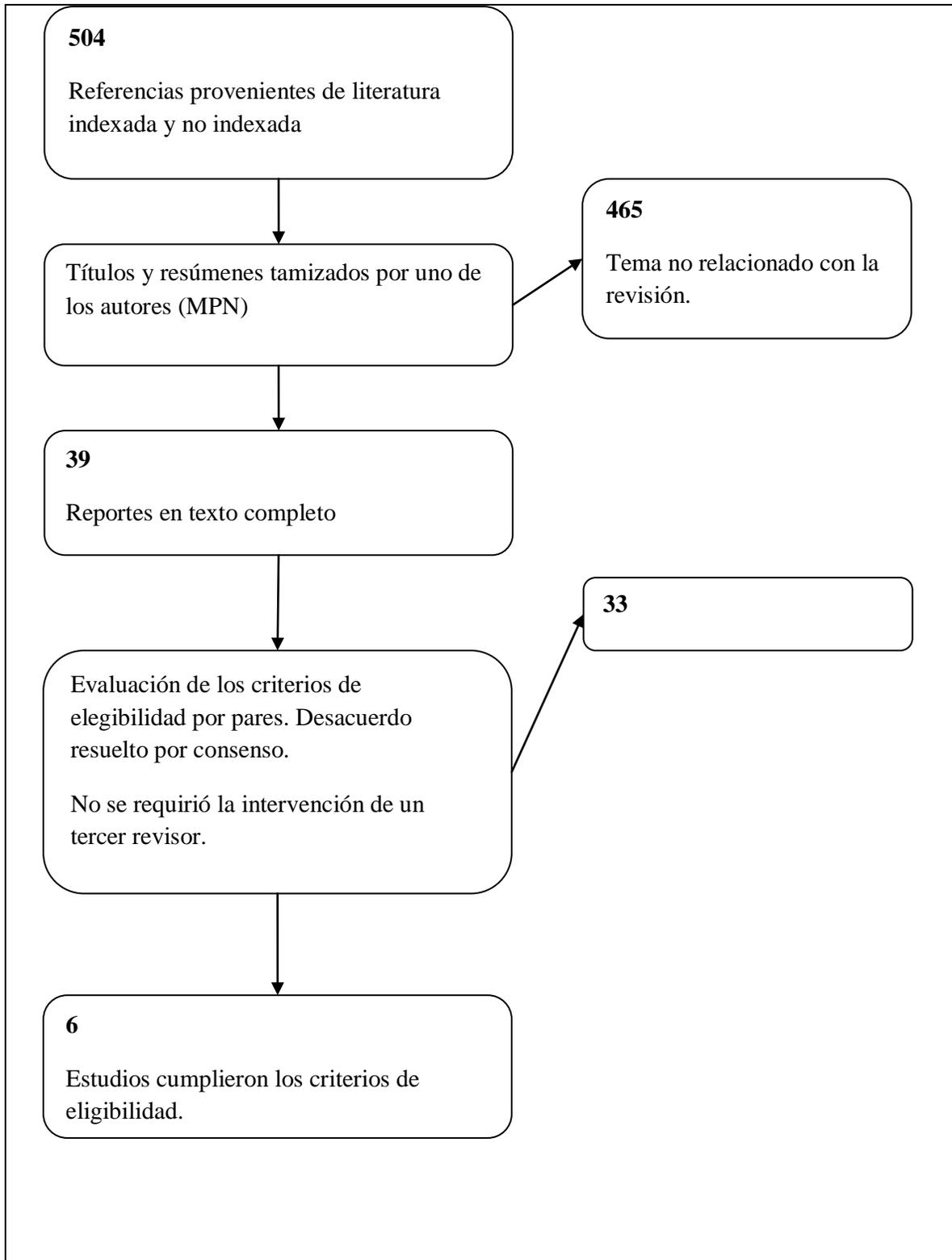


Tabla 2

Estudios incluidos

Estudio/país/ años del estudio	Características	Descripcion
Cosson 2002 Francia y Belgica 1994 – 1997	Poblacion incluida	Mujeres entre 18 y 40 años, con diagnostico de endometriosis por laparoscopia, que no hayan recibido terapia hormonal en los 3 meses previos
	Intervencion	Dienogest 1 mg via oral cada 12 horas por 16 semanas
	Comparacion	Triptorelina 3,75 mg intramusculares cada 4 semanas por 16 semanas
	Cointervenciones	Laparoscopia clasificatoria y operatoria
	Desenlaces	Cambios en la estadificacion de la enfermedad (según la clasificacion de la Sociedad Americana de Fertilidad), evaluacion global del dolor, seguridad y eventos adversos, niveles de satisfaccion y tasas de embarazo espontaneo.
Harada 2009 Japon 2003 – 2005	Poblacion incluida	Mujeres mayores de 20 años, con ciclos menstruales regulares, diagnostico de endometriosis por laparotomia, laparoscopia o imágenes diagnosticas (REM o Eco TV), sintomaticas.
	Intervencion	Dienogest 1 mg via oral cada 12 horas por 24 semanas
	Comparacion	Acetato de Buserelina 300 ug intranasales 3 veces al dia por 24 semanas
	Cointervenciones	Contraceptivos y analgesicos
	Desenlaces	Mejoria del dolor, evaluacion de la calidad de vida, seguridad y eventos adversos, cambios en la densidad mineral osea y en paraclínicos relacionados (concentracion serica de estradiol y Ca 125)
Strowitzki 2010 Alemania, Italia y Ucrania	Poblacion incluida	Mujeres entre 18 y 45 años, con confirmacion laparoscopica de presencia de endometriosis y dolor pelvico mayor de 3 en la escala analoga visual
	Intervencion	Dienogest 2 mg via oral al dia por 12 semanas
	Comparacion	Placebo
	Cointervenciones	Ibuprofeno maximo 1200 mg via oral al dia
	Desenlaces	Mejoria del dolor, evaluacion de la calidad de vida, seguridad y eventos adversos y disminucion en la ingesta de analgesia concomitante.

Strowitzki 2010-1 Alemania, Austria, España, Polonia, Italia y Portugal 1998-2001	Poblacion incluida	Mujeres entre 18 y 45 años con diagnostico de endometriosis confirmado por histologia, sin previo uso de tratamiento hormonal (analogos de GnRH por 6 meses, progestinas o danazol 3 meses, ACOs 1 mes)
	Intervencion	Dienogest 2 mg via oral al dia por 24 semanas
	Comparacion	Acetato de Leuprolide 3,75 mg intramuscular cada 4 semanas por 24 semanas
	Cointervenciones	Metodos anticonceptivos de barrera y analgesicos
	Desenlaces	Mejoria del dolor, evaluacion de la calidad de vida, seguridad y eventos adversos y cambios en la densidad mineral osea.
Köhler 2010 Alemania	Poblacion incluida	Mujeres entre la menarquia y la menopausia con diagnostico histologico de endometriosis y no uso de terapias hormonales (2 semanas oral, 6 semanas inyectables y 2 semanas intranasales)
	Intervencion	Dienogest 1, 2 y 4 mg al dia por 24 semanas
	Comparacion	
	Cointervenciones	Laparoscopia clasificatoria
	Desenlaces	Mejoria del dolor, cambios en la estadificacion de la enfermedad (según la clasificacion de la Sociedad Americana de Fertilidad) y seguridad y eventos adversos

Tabla 3

Estudios excluidos

ESTUDIO	TITULO	RAZON DE EXCLUSION
no author 2011	Dienogest. Endometriosis: still no progress	Revision narrativa
no author 2011	Dienogest: A guide to its use in endometriosis	Adaptacion de otra revision
Daguati 2006	Progestogens and estroprogestins in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis	Revision general
Faustmann 2009	Safety of dienogest for the treatment of endometriosis: A 24-week, randomised, open-label trial versus leuprolide acetate	Datos de estudios ya incluido
Fessler 2010	Against dysmenorrhea and bleeding disorders - Dienogest: New treatment option in endometriosis	No ECA
Harada 2011	Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study	Reporte de casos
Harada 2008	A randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of dienogest compared to intranasal buserelin acetate in the treatment of endometriosis (phase III)	Estudio preliminar de uno incluido
Harada 2010	Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis	Revision narrativa
Irahara 2007	Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent	Reporte de casos
Kaminski 2001	Treatment of endometriosis with dienogest: preliminary report	No ECA
Kitawaki 2011	Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain	No ECA
Knight 2009	A budget impact analysis of dienogest in treating endometriosis associated pelvic pain in Germany	Estudio de analisis economico
Kohler 1987	Dienogest in the treatment of endometriosis	No ECA
Kohler 1987	Lipid metabolism changes during treatment of endometriosis with	No ECA

	dienogest	
Kohler 1987	Therapy of endometriosis with dienogest	REPETIDO
Kohler 1989	Routine liver function testing during treatment of endometriosis with the progestin dienogest	No ECA
KOHLER 1989	Behavior of parameters of liver metabolism in intermediate-term use of the gestagen dienogest in the treatment of endometriosis	REPETIDO
Kohler 1993	Diogenest in the treatment of endometriosis	No ECA
Kohler 2010 corrigendum	Erratum: A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis	correccion
Momoeda 2009	Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis	no aleatorizado, no comparasion de interes
Nikschick 1989	Carbohydrate metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest	No ECA
Petraglia 2011	Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment	REPETIDO
Petraglia 2012	Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment	no comparasion, extension de uno incluido
Schindler 2006	High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis	Estudio piloto no aleatorizado
Schindler 2011	Dienogest in long-term treatment of endometriosis	Revision narrativa
Seitz	Dienogest for the treatment of endometriosis-associated symptoms: identification of the lowest effective dose	Duplicacion de reporte
Seitz	Lowest effective dose of Dienogest for the treatment of endometriosis	REPETIDO
Seitz 2009	Long-term experience with dienogest for the treatment of endometriosis: A one-year, open-label, follow-up study	Duplicacion de reporte
Seitz 2009 r	Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: A one-year, open-label, follow-up study	Duplicacion de reporte
Strowitzki 2009	Efficacy of dienogest for the treatment of endometriosis: A 24-week, randomised, open-label trial versus	REPETIDO

	leuprolide acetate	
Strowitzki 2010-2	Dienogest 2 mg/day for the treatment of endometriosis-associated pain: A double-blind placebo-controlled study investigating efficacy	Duplicacion de reporte
Strowitzki 2010-3	Safety aspects of dienogest in endometriosis: Pooled data from a clinical development program	No ECA
Takagi 2011	Novel [corrected] medical management of primary bladder endometriosis with dienogest: a case report	Presentacion de caso

Tabla 4

Riesgo de sesgos

Estudio/pais/años del estudio	Aspectos que afectan la validez	Juicio	Descripción
Cosson 2002 Francia y Belgica 1994 - 1997	¿Hubo una generación de la secuencia de asignación adecuada?	SI	Se realizó aleatorización centralizada con las unidades de tratamiento numeradas
	¿Hubo un adecuado ocultamiento de la asignación?	NC	No es mencionado
	¿Hubo enmascaramiento en la medición de los desenlaces?	NO	Indican los esquemas de tratamiento, más no estrategias de cegamiento para los pacientes o los proveedores de salud participantes
	¿Hubo enmascaramiento de quien hace el analisis?	NC	No es mencionado
	¿Hubo enmascaramiento de recibe el tratamiento?	NO	Indican los esquemas de tratamiento, más no estrategias de cegamiento para los pacientes o los proveedores de salud participantes
	¿Hubo un adecuado manejo de los datos ausentes?	NO	No reportan datos de las pérdidas. Sólo análisis de eficacia
	¿No hubo riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces?	NO	no reportan datos de dolor pese a haberlo planteado
	¿No existe riesgo de otros sesgos?	NO	Pérdidas diferenciales en el seguimiento (20% dienogest - 10% Decapeptyl)
Harada 2009 Japon 2003 - 2005	¿Hubo una generación de la secuencia de asignación adecuada?	SI	Se realizó aleatorización en cada centro a través de un método de bloques permutados. La secuencia fue generada por un computador y a través de números aleatorios.
	¿Hubo un adecuado ocultamiento de la asignación?	SI	La secuencia de aleatorización fue guardada en un centro.
	¿Hubo enmascaramiento en la medición de los desenlaces?	SI	Se empleó un sistema de doble ciego, administrando placebos en tabletas o intranasales
	¿Hubo enmascaramiento de quien hace el analisis?	NC	No es mencionado
	¿Hubo enmascaramiento de recibe el tratamiento?	SI	Se empleó un sistema de doble ciego, administrando placebos en tabletas o intranasales
	¿Hubo un adecuado manejo de los datos ausentes?	NO	No realizaron análisis por intención de tratar. Tampoco reportan las razones de retiro ó exclusión de los participantes
	¿No hubo riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces?	SI	Todos los desenlaces planteados fueron reportados

		SI	Las cointervenciones terapéuticas y diagnósticas fueron semejantes en ambos grupos. Las características basales fueron semejantes entre los grupos y el tamaño de muestra fue estimado en concordancia al desenlace principal. La medición de los desenlaces fue a través de criterios que no se reportaron como instrumentos validados; no obstante, fue aplicado por igual en ambos grupos, lo que podría sugerir un posible sesgo de mala clasificación no diferencial.
	¿No existe riesgo de otros sesgos?		
Strowitzki 2010 Alemania, Italia y Ucrania	¿Hubo una generación de la secuencia de asignación adecuada?	SI	La asignación al tratamiento se hizo a través de un método de aleatorización por bloques realizado por Servicio de Aleatorización Central
	¿Hubo un adecuado ocultamiento de la asignación?	SI	Los tratamientos eran idénticos en apariencia y se encontraban previamente codificados.
	¿Hubo enmascaramiento en la medición de los desenlaces?	NC	No indican si los profesionales que realizaron la medición de los desenlaces sabían a qué tipo de tratamiento habían sido asignados los pacientes
	Hubo enmascaramiento de quien hace el análisis?	NC	No es mencionado
	Hubo enmascaramiento de quien recibe el tratamiento?	SI	Los tratamientos eran idénticos en apariencia.
	¿Hubo un adecuado manejo de los datos ausentes?	NO	No realizaron análisis por intención de tratar. Las tablas presentadas no son consistentes con el flujograma de pacientes: si bien coinciden las poblaciones aleatorizadas con las de las tablas 1 y 2, no se sabe con cuál población se hicieron las estimaciones de los gráficos y las tablas restantes.
	¿No hubo riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces?	NC	No es claro con qué población estimaron los desenlaces.
	¿No existe riesgo de otros sesgos?	NO	Según lo reportado en la figura 1, para el análisis de eficacia, hubo pérdidas en el seguimiento mayores al 10% (32% para la intervención y 23% para el grupo placebo)
Strowitzki 2010-1 Alemania, Austria, España, Polonia, Italia y Portugal 1998-2001	¿Hubo una generación de la secuencia de asignación adecuada?	SI	Emplearon aleatorización por bloques.
	¿Hubo un adecuado ocultamiento de la asignación?	NC	No es mencionado
	¿Hubo enmascaramiento en la medición de los desenlaces?	NO	Mencionan una metodología sin cegamientos
	Hubo enmascaramiento de quien hace el análisis?	NO	Mencionan una metodología sin cegamientos
	Hubo enmascaramiento de recibe el tratamiento?	NO	Mencionan una metodología sin cegamientos

	¿Hubo un adecuado manejo de los datos ausentes?	NO	No realizaron análisis por intención de tratar. Las tablas presentadas no son consistentes con el flujograma de pacientes: si bien coinciden las poblaciones aleatorizadas con las de las tablas I y II, no se sabe con cuál población se hicieron las estimaciones de los gráficos y las tabla III.
	¿No hubo riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces?	NC	No es claro con qué población estimaron los desenlaces.
	¿No existe riesgo de otros sesgos?	NO	Según lo reportado en la figura 1, para el análisis de eficacia, hubo pérdidas en el seguimiento mayores al 10% (28% para Dienogest y 25% para Leuprolide)
Köhler 2010 Alemania	¿Hubo una generación de la secuencia de asignación adecuada?	SI	Se usó una lista de aleatorización generada por computador.
	¿Hubo un adecuado ocultamiento de la asignación?	NC	No es mencionado
	¿Hubo enmascaramiento en la medición de los desenlaces?	NO	Mencionan una metodología sin cegamientos
	Hubo enmascaramiento de quien hace el analisis?	NO	Mencionan una metodología sin cegamientos
	Hubo enmascaramiento de recibe el tratamiento?	NO	Mencionan una metodología sin cegamientos
	¿Hubo un adecuado manejo de los datos ausentes?	NO	No realizaron análisis por intención de tratar.
	¿No hubo riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces?	NO	Sólo realizan análisis de los grupos de 2mg y 4mg. No reportan datos de los desenlaces del grupo de 1mg. No presnetan información de la presición de los datos de los desenlaces principales ni su significancia estadística.
	¿No existe riesgo de otros sesgos?	NO	Existen grandes diferencias entre la cantidad de pacientes por grupo de tratamiento entre el primer grupo y los demás (3 vs 24 vs 30). La cantidad de pacientes estimada para cada grupo fue superior a los pacientes reclutados en el grupo de Dienogest a 1mg. Hubo pérdidas en el seguimiento mayores al 10% en todos los grupos (25% en 1mg, 18% en grupo 2mg y 15% en el grupo de 4mg)