



Evaluación de dienogest en el tratamiento del dolor pélvico asociado a la endometriosis. Un metaanálisis de su efectividad

Jack García Uranga-Romano,^a Marcelino Hernández-Valencia,^a Arturo Zárate,^a María Antonia Basavilvazo-Rodríguez^a

Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness

Background: Endometriosis is the presence of functional endometrial tissue in the pelvic peritoneum and it affects several age groups. That is why the impact of endometriosis in quality of life is considerable. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of dienogest in patients with pelvic pain associated to endometriosis (PPAE).

Methods: The evaluation of the effectiveness was carried out through a systematic review using the Cochrane methodology. It was used Markov model, which considers two states of health (with and without PPAE), with the possibility of weekly transition. Women between 18 and 45 years with PPAE were included, in a temporary horizon of 26 weeks. A level of statistical significance of 95% was used for a $p < 0.05$, with a multivariate probabilistic analysis of sensibility, as well as a univariate analysis of sensibility in several scenarios.

Results: The probability that the female patient did not experience PPAE with the initial treatment was 87.91% with dienogest, 80.07% with danazol, 84.93% with medroxyprogesterone (injectable and oral) and 89.17% with goserelina. The probability that the female patient abandoned her initial treatment was 9% with dienogest, 12.07% with danazol, 9.6 and 6.75% with medroxyprogesterone injectable and oral, respectively, and 10.8 and 3.6% 3-monthly and monthly with goserelina.

Conclusion: Compared to danazol, medroxyprogesterone and goserelina, dienogest is the most efficient alternative to treat PPAE.

Keywords	Palabras clave
Endometriosis	Endometriosis
Pelvic pain	Dolor pélvico

Recibido: 27/01/2016

Aceptado: 19/10/2016

La endometriosis es la presencia de tejido endometrial funcional, glándulas y estroma fuera de la cavidad uterina, principalmente en ovarios y en la superficie del peritoneo pélvico, la cual induce una reacción inflamatoria crónica y disminuye la calidad de vida.^{1,2}

La frecuencia de la endometriosis es de 7 a 10% en la población general y 50% de los casos se presenta en mujeres premenopáusicas, por lo que afecta a varios grupos de edad.³ La Asociación de Endometriosis reporta que 38% de las mujeres con esta afección tiene síntomas que se inician antes de los 15 años de edad.⁴ Dado que la población afectada se encuentra en una fase de la vida altamente productiva, el impacto económico y en la calidad de vida es considerable.

El diagnóstico rápido y certero de la endometriosis es complicado debido a la cantidad y heterogeneidad de los signos y síntomas que se presentan: dismenorrea, dispareunia, disuria, disquecia, dolor lumbar bajo y dolor pélvico crónico.^{5,6} Las manifestaciones clínicas principales de la endometriosis pueden ser dolor pélvico crónico, infertilidad y masa anexial.

Para el tratamiento farmacológico de los síntomas asociados a la endometriosis en México existe la posibilidad de utilizar acetato de leuprorelina, danazol, medroxiprogesterona, mestranol, goserelina, antiinflamatorios no esteroideos y anticonceptivos orales. En la actualidad, los dos últimos ya no se indican y se ha iniciado el uso de dienogest.^{7,8,9,10,11} Por lo tanto, decidimos validar la efectividad del dienogest para la atención de pacientes con dolor pélvico asociado a endometriosis.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de información clínica y económica publicada en revistas especializadas, la cual se realizó conforme a la metodología Cochrane. Con la información clínica de dienogest, leuprorelina, danazol, medroxiprogesterona y goserelina fue posible demostrar la equivalencia clínica en eficacia y seguridad y realizar una comparación indirecta para eliminar potenciales sesgos poblacionales y de publicación. En cuanto al aspecto económico se incluyeron solo evaluaciones completas hechas con base en el criterio de Drummond (2005).

^aUnidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Marcelino Hernández-Valencia
Correo electrónico: mherandezvalencia@prodigy.net.mx

Introducción: La endometriosis es la presencia de tejido endometrial funcional en el peritoneo pélvico y afecta a varios grupos de edad, por lo que su impacto en la calidad de vida es considerable. El objetivo fue evaluar la efectividad del dienogest en pacientes con dolor pélvico asociado a endometriosis (DPAE), al compararlo con danazol, medroxiprogesterona y goserelina.

Métodos: se hizo una revisión sistemática de la literatura con la metodología Cochrane. Se usó el modelo de Markov, que considera dos estados de salud: con y sin DPAE, con posibilidad de transición semanal. Se consideraron mujeres entre 18 y 45 años con DPAE, en un horizonte de 26 semanas; se utilizó un nivel de significación estadística de 95% ($p < 0.05$), con un

análisis probabilístico multivariante de sensibilidad y uno univariante de sensibilidad en varios escenarios.

Resultados: la probabilidad de que la mujer se encontrara sin DPAE con el tratamiento inicial fue de 87.91% para dienogest, 80.07% para danazol, 84.93% para medroxiprogesterona inyectable y oral y 89.17% para goserelina; la probabilidad de que la mujer abandonara su tratamiento inicial fue de 9% para dienogest, 12.07% para danazol, 9.6 y 6.75% para medroxiprogesterona inyectable y oral, respectivamente, y 10.8 y 3.6% para goserelina trimestral y mensual, respectivamente.

Conclusiones: Comparado con el danazol, la medroxiprogesterona y la goserelina, el dienogest es la alternativa más eficiente para el DPAE.

Resumen

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Se buscaron artículos primarios, nacionales o internacionales y a texto completo de revistas en versión electrónica, independientemente del idioma.
- Debían estar publicados entre 2004 y 2014.
- Debían describir por lo menos dos modalidades terapéuticas.

Se excluyeron los editoriales y las cartas al editor, así como los artículos cuyos resultados eran ambiguos.

La búsqueda se realizó en Medline, PubMed y Social Abstracts; se usó como plataforma Lilacs, Imbiomed, Base NHS EED (Base de Datos de Evaluación Económica de NHS). La localización de los artículos se llevó a cabo mediante la combinación de las palabras clave *endometriosis, effectiveness, utility*. En la primera fase de recolección de casos (un año), en el modelo se ingresaron 3607 mujeres. Se realizaron dos tipos de evaluaciones:

- La primera para comparar la utilización de 2 mg de dienogest diarios frente a 3.75 mg de acetato de leuprorelina inyectado de forma mensual, para determinar la equivalencia clínica de eficacia y

seguridad con un margen de 5%, como lo recomienda la *Food and Drug Administration*.

- La segunda para comparar la eficiencia de 2 mg de dienogest diarios frente a 800 mg diarios de danazol oral, 150 mg de medroxiprogesterona inyectable de forma trimestral o 30 mg diarios vía oral y 10.8 mg de acetato de goserelina de liberación prolongada e inyectable de forma trimestral o 3.6 mg de forma mensual.

Los resultados se estratificaron de acuerdo con el modelo de Markov, en el que se consideran dos estados de salud: con o sin dolor pélvico relacionado con endometriosis, con posibilidad de transición semanal. La medida de efectividad fue la probabilidad de que una mujer se encontrara sin dolor con el tratamiento inicial al final del periodo de evaluación. No se incluyó la variable *calidad de vida*, dada la dificultad metodológica que conlleva este análisis en el contexto del tipo de investigación que se realizó.¹¹

Se consideraron mujeres entre 18 y 45 años con dolor pélvico asociado a endometriosis, en un horizonte temporal a 26 semanas (seis meses); se utilizó un nivel de significación estadística de 95%, con una $p < 0.05$. Se realizó un análisis probabilístico multivariante de sensibilidad, así como un análisis univariante de sensibilidad de varios escenarios.

Cuadro I Resultados de la efectividad para el análisis principal

Tratamiento	Efectividad	Incremental	p
Dienogest	96.60	Basal	< 0.05
Danazol	91.06	-5.53	NS
Medroxiprogesterona inyectable	93.95	2.65	NS
Medroxiprogesterona oral	93.95	2.65	NS
Goserelina (10.8 mg)	95.63	0.97	< 0.05
Goserelina (3.6 mg)	95.63	0.97	< 0.05

NS = no significativo

Cuadro II Resultados en porcentajes de acuerdo con el modelo de efectividad en mujeres con endometriosis

Tratamiento	Efectividad principal		Efectividad secundaria	<i>p</i>
	Sin DPAE	Con DPAE		
Dienogest	87.91	3.10	9.00	NS
Danazol	80.01	7.86	12.07	< 0.05
Medroxiprogesterona inyectable	84.93	5.47	9.00	< 0.05
Medroxiprogesterona oral	84.93	5.47	9.60	< 0.05
Goserelina (10.8 mg)	89.17	4.07	6.75	NS
Goserelina (3.6 mg)	89.17	4.07	6.75	NS

DPAE = dolor pélvico asociado a endometriosis; NS = no significativo

Resultados

Con el modelo estimado se identificó que la probabilidad de que una mujer se encontrara sin dolor pélvico asociado a endometriosis con el tratamiento inicial fue de 87.91% para dienogest, 80.07% para danazol, 84.93% para medroxiprogesterona inyectable y oral, y 89.17% para goserelina; la probabilidad de que una mujer se encontrara con dolor pélvico asociado a endometriosis con el tratamiento inicial fue de 3.1% para dienogest, 7.86% para danazol, 5.47% y medroxiprogesterona inyectable, 4.07% para medroxiprogesterona oral y 10.8 y 3.6% para goserelina trimestral y mensual, respectivamente (cuadro I). Al final del horizonte temporal, la probabilidad de que la mujer abandonara su tratamiento inicial fue de 9% para dienogest, 12.07% para danazol, 9.6 y 6.75% para medroxiprogesterona inyectable y oral, respectivamente, y 10.8 y 3.6% para goserelina trimestral y mensual, respectivamente (cuadro II). Para el análisis principal, el dienogest resultó ser la alternativa más efectiva, seguido consecutivamente por la goserelina, la medroxiprogesterona y el danazol.

Para determinar la eficacia económica se deben valorar tanto la efectividad como los costos: una alternativa menos costosa y más efectiva será, bajo cualquier circunstancia, eficiente económicamente; una alternativa más costosa será eficiente si es más efectiva en años de vida o algún derivado y la relación costo-efectividad intrínseca está por debajo de un cierto umbral. Para el análisis principal de costo-efectividad se encontró que el dienogest fue una alternativa menos costosa que el danazol, la medroxiprogesterona y la goserelina, pero también es una alternativa más efectiva que estas, por lo que fue la mejor opción en comparación con los otros fármacos analizados.

Conclusiones

El dienogest es un derivado de la nortestosterona sin actividad androgénica mineralocorticoide ni glucocorticoide significativa *in vivo* y con actividad antiandrogénica de aproximadamente un tercio de la del acetato de ciproterona. Se une al receptor de la progesterona del útero humano con solo 10% de la afinidad relativa de la progesterona, a pesar de lo cual tiene un intenso efecto progestágeno *in vivo*.

El dienogest reduce la producción endógena de estradiol y suprime sus efectos tróficos, tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico. Cuando se administra continuamente produce un ambiente hipoestrogénico e hipergestagénico endocrino, lo cual causa decidualización inicial del tejido endometrial y atrofia de las lesiones endometriósicas. Además, sus efectos inmunológicos y antiangiogénicos parecen contribuir a la acción inhibidora de la proliferación celular.

En cuanto al aspecto clínico, el dienogest fue eficiente y aceptable en el tratamiento del dolor pélvico asociado con endometriosis, ya que los resultados en la resolución de los síntomas fueron similares a los observados con leuprorelina y mejores comparados con los del danazol, la medroxiprogesterona inyectable y oral y la goserelina.

Declaración de conflicto de interés: los autores declaran que el análisis de la información y la redacción del presente escrito se realizaron bajo total autonomía y que no tienen ningún interés competente más allá que el de haber recibido el patrocinio por parte de Bayer para realizar el presente estudio.

Referencias

1. Ballweg ML. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(3 Suppl):S21-6.
2. Hernández-Valencia M. Diagnóstico de la endometriosis. *Perinatol Reprod Hum.* 2009;23:25-9.
3. Preciado-Ruiz R, Torres-Calleja J, Zúñiga-Montiel JA, Martínez-Chéquer JC, Manterola-Álvarez D, García-Luna A. [Incidence of endometriosis in infertile women: clinical and laparoscopic characteristics]. [Article in Spanish] *Ginecol Obstet Mex.* 2005 Sep;73(9):471-6.
4. Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, Zárate-Treviño A, Pérez-Figueroa E. Endometriosis: ¿Es un problema de las señales inmunológicas? *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73:492-9.
5. Sinaï N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1277-86.
6. Hernández-Valencia M, Zárate A, Hernández QT, Landero MOME, Escamilla GG. Endometriosis en cicatriz tardía de episiorrafia postparto eutóxico. Aspectos integrales y reporte de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2005;43(3):237-42.
7. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Jun;117(3):228-33.
8. Hernández-Valencia M, Zárate A. Endometriosis. Base fisiopatogénica para el tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009;47(1):57-60.
9. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151(2):193-8.
10. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25(3):633-41.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, December 1999 (replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Nov;71(2):183-96.
11. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3): CD002122