



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA DEL DIENOGEST EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS
FRENTE A LOS ANÁLOGOS DE LA GNRH: REVISIÓN SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: DOMÉNICA ALEXANDRA HERAS CISNEROS

DIRECTOR: ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA DEL DIENOGEST EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS
FRENTE A LOS ANÁLOGOS DE LA GNRH: REVISIÓN SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: DOMÉNICA ALEXANDRA HERAS CISNEROS

DIRECTOR: ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



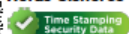
Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Doménica Alexandra Heras Cisneros portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105990030**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia del dienogest en el tratamiento de la endometriosis frente a los análogos de la GnRH: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **12 de octubre de 2026**



Doménica Alexandra
Heras Cisneros



Doménica Alexandra Heras Cisneros

C.I. 0105990030

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

DRA. ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: “Eficacia del dienogest en el tratamiento de la endometriosis frente a los análogos de la GnRH: revisión sistemática” realizado por: Doménica Alexandra Heras Cisneros con documentos de identidad: 0105990030, previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 12 de octubre de 2026



Validar digitalmente en FirmadEC.
Firmado electrónicamente por:
ANA PAULA VÉLEZ
VINTIMILLA

DRA. ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA

0302443957

DIRECTORA

AGRADECIMIENTO

A mi estimada alma máter, la Universidad Católica de Cuenca, campus Azogues, y a cada uno de quienes la integran, por haberme proporcionado los recursos y el ambiente adecuados para mi desarrollo académico. Agradezco profundamente a los docentes y al personal administrativo por su entrega y compromiso con una educación de calidad.

A mi familia, con todo mi amor. Gracias por ser el refugio donde siempre encontré fuerza, consuelo y esperanza. A mis padres, Edgar y Tania, por ser el motor incansable de mi vida, por su ejemplo de lucha, por cada sacrificio silencioso y por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por guiarme siempre con amor hacia la mejor versión de mí misma. Gracias por caminar a mi lado, por sostenerme en los momentos difíciles y por enseñarme, con su amor, a nunca rendirme.

A mis hermanos, Lisseth y Jonnathan, por ser mis referentes de perseverancia, por motivarme con su ejemplo y por estar siempre presentes, con palabras de aliento en cada etapa. Cada paso que he dado, cada meta alcanzada, lleva un pedacito de ustedes. Gracias por ser mi hogar, mi impulso y mi mayor bendición.

A mi estimada tutora, Dra. Ana Paula Vélez, gracias por ser una guía en este proceso, por su sabiduría, paciencia y dedicación. Su apoyo y sus valiosos consejos han sido fundamentales en el desarrollo de este proyecto.

A mi mejor amiga, Luissana, gracias por ser mi apoyo incondicional durante estos seis años, por no permitir que me rindiera y por acompañarme en cada paso de este camino.

A mi enamorado, Jorge, quien se unió a este proceso y se convirtió en una parte importante de este camino. Gracias por confiar en mí, por tu amor y gentileza en cada acto. Gracias por acompañarme con tanto cariño en esta etapa tan significativa de mi vida.

Y para finalizar, quiero agradecerme a mí misma por luchar con determinación por mis sueños, por no rendirme ante las adversidades y por seguir adelante incluso cuando el camino se tornó difícil. Me reconozco por el esfuerzo, la perseverancia y la dedicación que he puesto en cada paso, en cada decisión. Hoy celebro no solo un título, sino la versión de mí misma que he construido con valentía, constancia y amor propio.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, a mis hermanos y a toda mi familia, por confiar en mí desde el primer instante en el que decidí emprender en este camino. Gracias por enseñarme a luchar por mis sueños, a ser constante y a nunca rendirme frente a las dificultades. Su amor, apoyo y fe incondicional han sido la base de todo lo que he logrado; sin ustedes nada de esto habría sido posible. Todo lo que hago es por y para ustedes, con el deseo de que se sientan orgullosos de la persona en la que me he convertido.

De igual manera, dedico este trabajo a M. B., quien, aunque hoy ya no está físicamente conmigo, siempre confió en mí. Estoy segura de que, desde el cielo, acompaña mis pasos y se siente orgulloso de ver llegar a su pulga hasta aquí.

Doménica Alexandra Heras Cisneros.

Eficacia del dienogest en el tratamiento de la endometriosis frente a los análogos de la GnRH: revisión sistemática

RESUMEN

La endometriosis es una patología de origen inflamatorio y crónico que afecta principalmente a femeninas en edad reproductiva y se vincula con síntomas como dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia e infertilidad. Los tratamientos disponibles incluyen dienogest y análogos de GnRH. Se ha demostrado que ambos métodos son eficaces para aliviar los síntomas, pero existen diferencias significativas en las tasas de recaída, el tipo de vida y los efectos secundarios. El objetivo es comparar la eficacia del dienogest en comparación con los análogos de GnRH en el tratamiento de la endometriosis mediante una revisión sistemática. Para su metodología se realizará una revisión sistemática basada en las directrices PRISMA. Se incluirán ensayos clínicos controlados aleatorios y revisiones sistemáticas con metaanálisis publicados entre 2020 y 2025 en bases de datos influyentes como PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, Springer Link, Taylor & Francis y SciELO. En resultados, Dienogest y los análogos de GnRH son igualmente eficaces en el tratamiento del dolor y la recurrencia de la endometriosis. Dienogest presenta un mejor perfil de seguridad, con menos sofocos y sequedad vaginal, aunque con más sangrado irregular y aumento de peso. Los agonistas de GnRH pueden causar pérdida ósea y deben limitarse a 6 meses si no se combinan con terapia hormonal. La combinación de GnRH-a seguido de dienogest mejora la adherencia y reduce efectos adversos. Además, dienogest es más coste-efectivo en el manejo postquirúrgico.

Palabras clave: endometriosis, dienogest, análogos de GnRH, calidad de vida, recurrencia

Efficacy of Dienogest in the Treatment of Endometriosis Compared with GnRH

Analogs: A Systematic Review

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic inflammatory condition that primarily affects women of reproductive age and is associated with symptoms such as chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and infertility. Available treatments include dienogest and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs. Both treatment modalities have been shown to be effective in relieving symptoms; however, significant differences have been reported in recurrence rates, quality of life, and adverse effects. Objective: To compare the efficacy of dienogest with that of GnRH analogs in the treatment of endometriosis through a systematic review. Methods: A systematic review will be conducted in accordance with the PRISMA guidelines. Randomized controlled trials and systematic reviews with meta-analyses published between 2020 and 2025 will be included. Searches will be performed in major databases, including PubMed, Scopus, the Cochrane Library, Web of Science, Springer Link, Taylor & Francis, and SciELO. Results: Dienogest and GnRH analogs are similarly effective in managing endometriosis-related pain and recurrence. Dienogest has a more favorable safety profile, with fewer hot flashes and less vaginal dryness, although it is associated with a higher incidence of irregular bleeding and weight gain. GnRH agonists may cause bone loss and should be limited to 6 months when not combined with add-back hormonal therapy. Sequential treatment with GnRH agonists followed by dienogest may improve treatment adherence and reduce adverse effects. Furthermore, dienogest is more cost-effective for postoperative management.

Keywords: Endometriosis, dienogest, GnRH analogs, quality of life, recurrence

INDICE

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN.....	V
<i>Palabras clave:</i>	V
ABSTRACT	VI
CAPITULO I	1
Introducción.....	1
CAPÍTULO II	5
Marco teórico.....	5
Endometriosis	5
Grados y sistemas de clasificación	5
Teorías de origen de la endometriosis	7
Subtipos de endometriosis	8
Etiología de la endometriosis.....	9
Síntomas.....	9
Métodos diagnósticos	10
Tratamiento	10
Terapias hormonales y antiinflamatorias	11
Progestinas	11
Análogos de la GnRH.....	12
CAPÍTULO III	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
CAPÍTULO IV	16
Metodología.....	16
Diseño de estudio.....	16
Criterios de elegibilidad.....	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Fuentes de información.....	16
Estrategias de búsqueda	16
Riesgo de sesgos y análisis de calidad de estudio.....	17

Figura no.1 Risk of Bias	17
CAPITULO V	19
RESULTADOS	19
Tabla 2. Matriz de resultados.....	20
CAPÍTULO VI.....	24
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	27
RECOMENDACIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL ..	36

CAPITULO I

Introducción

La endometriosis es una patología inflamatoria de gran tiempo de evolución que se destaca por la aparición de tejido con propiedades similares al endometrio en otras cavidades no uterinas. Esta anomalía suele provocar dolor pélvico persistente y complicaciones relacionadas con la fertilidad (1,2).

Su etiología incluye la menstruación retrógrada, la diseminación linfática, la metaplasia celómica, los residuos tisulares de Müller y la participación de células madre (3). Mientras que la prevalencia varía según la población estudiada y el método diagnóstico: se estima entre 2-11% en mujeres asintomáticas, 5-50% en mujeres con infertilidad y 5-21% en mujeres hospitalizadas por dolor pélvico. En adolescentes sintomáticas, la prevalencia puede alcanzar hasta 49-75% en aquellas con dolor pélvico crónico o refractario al tratamiento médico. Mientras que la distribución por edad, la endometriosis afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, típicamente entre los 15 y 49 años (4).

En cuanto a la incidencia anual en poblaciones bien estudiadas se sitúa entre 0,1% y 0,3% en mujeres de 15-49 años, con una prevalencia acumulada de enfermedad sintomática de 2-6% a lo largo de 20 años, aunque algunos estudios asumen una prevalencia de hasta 10% o más. El grupo de mayor riesgo para infertilidad asociada a endometriosis se encuentra entre los 25 y 29 años (5). Se estima que afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva, de las cuales entre el 30% y el 50% presentan síntomas graves como dolor pélvico crónico o dificultad para concebir (6,7).

La investigación sobre estas afecciones se ha centrado principalmente en Europa y USA, por lo que América Latina y el Caribe están significativamente subrepresentadas (8). No obstante, un análisis de 1.378 pacientes encontró que los síntomas notables indicaban dolor pélvico intenso (78,7%) y dispareunia (86,4%). Además, el 34,4% de los pacientes padecía infertilidad (9).

En la misma línea, la endometriosis representa un serio problema de salud pública por su alta prevalencia, impacto en el tipo de estilo de vida y la dificultad para su diagnóstico y manejo oportuno. Las herramientas diagnósticas no invasivas siguen siendo limitadas, y aunque la laparoscopia es el estándar de oro, su carácter invasivo y su acceso restringido en algunos contextos demoran la confirmación diagnóstica, lo que puede llevar a retrasos de hasta 7 años. Esta demora en el diagnóstico dificulta el tratamiento temprano y

favorece la progresión de la patología, el aumento del malestar crónico, la aparición de otras patologías acompañantes y la afectación de la fertilidad (10).

El tratamiento médico a largo plazo también enfrenta desafíos significativos. Entre las terapias hormonales, el dienogest y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se destacan como estrategias de primera y segunda línea, respectivamente. Si bien ambos tratamientos han demostrado ser eficaces en el control del malestar y en la prevención sobre la recurrencia en el tratamiento sintomático y tras la cirugía, cada uno presenta un perfil de efectos adversos que limita su uso generalizado y sostenido (11).

Por otro lado, y como ya se mencionó, entre los fármacos más utilizados, están el dienogest y los análogos de GnRh. El primero, un progestágeno ampliamente utilizado en la mejora de las manifestaciones clínicas que están vinculadas a la endometriosis. Los estudios muestran que después de 24 semanas de tratamiento, aproximadamente el 80 % de los pacientes experimentan un alivio notable del dolor pélvico y el 70 % e informan una mejora significativa en su calidad de vida. Su acción se basa en inhibir la ovulación y la reducción de la actividad estrogénica, lo que contribuye a la regresión de las lesiones asociadas. Además, tiene un perfil de seguridad favorable con efectos secundarios mínimos incluso con un tratamiento a largo plazo (12).

Por otro lado, los análogos de GnRH se emplean comúnmente en el tratamiento de la endometriosis debido a su capacidad para reducir los niveles de estrógenos, lo que da como resultado la disminución de la actividad del tejido endometriósico y alivio del dolor(13). Por lo tanto, el dienogest, así como los análogos de GnRH han demostrado una eficacia similar en la reducción de los síntomas (14).

A pesar de estos avances, persisten dudas sobre la eficacia del dienogest en comparación con los análogos de GnRH en áreas como la recaída de la patología, el tipo de estilo de vida y el manejo de los efectos secundarios. Un estudio comparativo analizó el dienogest en comparación con los agonistas de GnRH, para evaluar su eficacia para reducir las recurrencias después de la cirugía de endometriosis. Los resultados mostraron que el dienogest redujo significativamente la recurrencia de quistes en comparación con el grupo placebo ($p < 0,0001$) y proporcionó un mayor alivio del dolor. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticas notables en las tasas de recaída, además, se asoció con un mayor riesgo de manchado ($p = 0,0006$) y aumento de peso ($p = 0,03$) (15), lo que

pone de relieve una importante laguna en el conocimiento sobre la eficacia de los tratamientos disponibles.

De lo anteriormente expuesto, estriba la siguiente pregunta PICO de investigación:

¿En mujeres con endometriosis, es el tratamiento con dienogest más eficaz en comparación con los análogos de GnRH para la disminución de la aparición de la enfermedad, la disminución del dolor pélvico mejora el tipo de estilo de vida y disminución de los efectos secundarios?

P(pacientes): mujeres que presentan endometriosis

I (Intervención): dienogest y/o análogos de GnRH

C (Comparación): otros fármacos/placebo

O (Outcomes): eficacia según disminución del tamaño del endometrio, alivio del dolor pélvico y calidad de vida. Identificación de efectos secundarios

Considerando la pregunta de investigación, este estudio se centrará en comparar la eficacia de los tratamientos antes mencionados mediante la evidencia científica disponible. Los resultados obtenidos ayudarán a desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas y eficaces en la endometriosis mejorando así su bienestar general. La relevancia de esta investigación radica en su capacidad de ayudar a la comunidad médica y a las personas que padecen esta enfermedad. Al proporcionar información adaptada a cada región, se logra optimizar el bienestar del paciente, así como la promoción de estrategias de tratamiento más efectivas. Esta investigación también ayudará a abordar cuestiones relacionadas con el diagnóstico temprano de la patología y brindará un mejor acceso a los tratamientos adecuados.

Tiene, además, como propósito cerrar una brecha importante en el conocimiento científico sobre las opciones de tratamiento para la endometriosis, especialmente en poblaciones poco investigadas. Una revisión sistemática proporcionará datos confiables sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos clave. Este enfoque no sólo enriquecerá la base teórica para el tratamiento de esta patología, sino que también permitirá una comprensión más profunda del problema, especialmente en áreas donde hay poca información disponible.

Para finalizar, este análisis está en línea con los principios estratégicos de la Facultad de Medicina de la UCACUE, que apuntan a fortalecer la salud reproductiva y el tratamiento integral de las enfermedades crónicas. Este es uno de los objetivos del Plan Nacional de Salud 2013-2017 (16), que da especial énfasis en el fortalecimiento de los servicios de maternidad y salud reproductiva en Ecuador. A nivel mundial, la investigación contribuye a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (17) mediante la promoción de prácticas que promueven estilos de vida saludables y el bienestar integral.

CAPÍTULO II

Marco teórico

Endometriosis

La endometriosis es una patología de gran tiempo de evolución caracterizada por el crecimiento anómalo de tejido similar al endometrio fuera del útero, lo que ocasiona diversas complicaciones en los pacientes. Esta afección, influenciada por factores hormonales, genera inflamación persistente, lo que agrava tanto los síntomas como las complicaciones asociadas. Los cambios biológicos y la acción de los estrógenos son elementos clave para comprender cómo progresa la enfermedad y el impacto significativo que tiene en el bienestar biológico de las mujeres que la padecen. La complejidad de la enfermedad dificulta su manejo adecuado, especialmente si no se aborda de manera efectiva (18).

Se estima que alrededor de 190 millones de mujeres y personas asignadas al género femenino al nacer padecen de endometriosis en todo el mundo. Esta patología ginecológica crónica e inflamatoria da lugar a una serie de síntomas debilitantes, entre ellos, dolor severo y dificultades para concebir. Además, las personas afectadas pueden experimentar fatiga, dolores en diversas partes del cuerpo y otras condiciones asociadas. La endometriosis se manifiesta de manera diferente en cada paciente, lo que la convierte en una enfermedad compleja que afecta diversas etapas de la vida de los afectados (19).

Los pacientes con endometriosis presentan alteraciones bioquímicas en el endometrio, el plasma y el líquido peritoneal. Los factores genéticos y epigenéticos son fundamentales para la predisposición y el desarrollo de la enfermedad, facilitando la aparición de las lesiones características. Además, los cambios en la respuesta inmune y en los mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo es crucialmente importante en la evolución y el impacto de la enfermedad, especialmente en aquellos con antecedentes familiares (20).

Grados y sistemas de clasificación

El sistema rASRM: se basa en el modelo original desarrollado por la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) en 1979. Este sistema clasifica la endometriosis en cuatro etapas diferentes y utiliza una escala de calificación acumulativa para evaluar la gravedad de la enfermedad. La cantidad de puntos otorgados depende de varios factores, incluido el tamaño de las lesiones, la profundidad a la que se encontraron, la ubicación exacta de estas lesiones dentro del tejido enfermo y la gravedad de las adherencias encontradas.

región. Las categorías se dividen de la siguiente manera: la categoría mínima abarca un rango de puntos de 1 a 5, la categoría ligera abarca de 6 a 15 puntos, la categoría media corresponde a quienes obtienen entre 16 y 40 puntos y finalmente la categoría severa, incluyendo aquellos que superen los 40 puntos. El sistema goza de gran aceptación entre los usuarios y es extremadamente fácil de usar. Esto la convierte en una herramienta comprensible tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes que la utilizan. Sin embargo, es importante señalar que este enfoque también tiene ciertas desventajas y limitaciones. Esto incluye la falta de una relación clara y directa entre las diferentes etapas del proceso y los síntomas clínicos observados. Otro problema es que la interpretación de las puntuaciones puede variar considerablemente dependiendo de quién realice la evaluación, lo que da lugar a resultados inconsistentes (21,22).

Clasificación ENZIAN: Desarrollada en 2005 para complementar el sistema rASRM y permitir un análisis más completo de la endometriosis profunda, especialmente en las estructuras retroperitoneales. Esta clasificación divide las regiones en tres secciones: A (cubre el tabique rectovaginal y la vagina), B (ligamento uterosacro y las paredes pélvicas) y C (abarca el colon sigmoide y el recto). Dependiendo de la profundidad de la lesión se distinguen tres grados: menos de 1 cm, de 1 a 3 cm y más de 3 cm. Si bien este método permite una planificación más precisa del procedimiento quirúrgico, su uso no está muy extendido fuera de algunos países y, debido a su complejidad, puede ocasionar dificultades para algunos pacientes (21,22).

Índice de fertilidad de la endometriosis (EFI): Desarrollada en 2010, la prueba está diseñada para analizar la probabilidad de embarazo en femeninas que se han sometido a una cirugía para eliminar la endometriosis. Este sistema combina información del historial médico, como edad, intentos de embarazo y embarazos previos, así como exámenes quirúrgicos, como la función ovárica y de las trompas de Falopio y una evaluación del sistema rASRM. La puntuación varía de 0 a 10, siendo 10 el pronóstico de fertilidad más alto. Se ha demostrado que este índice es eficaz para evaluar la posibilidad de embarazo por medios naturales o fertilización in vitro. Sin embargo, no está destinado a evaluar síntomas como el dolor. Además, su precisión se basa en gran medida en la habilidad del cirujano que realiza el examen (21,22).

Clasificación de la Asociación Estadounidense de Laparoscopistas Ginecológicos (AAGL): Desarrollado en 2007 por la Asociación Americana de Laparoscopistas

Ginecológicos (AAGL), proporciona un sistema de puntuación para la endometriosis basado en el dolor, la infertilidad y la dificultad de la cirugía en una escala de 0 a 10. Asimismo, los procedimientos se dividen en cuatro niveles de dificultad, que van desde la eliminación de lesiones superficiales y adherencias simples (nivel 1) hasta procedimientos complejos como la resección intestinal con anastomosis y reimplante de uréter (nivel 4). El objetivo de este método es proporcionar una imagen completa de la enfermedad y de las complicaciones quirúrgicas, permitiendo una planificación del tratamiento más eficaz. Aunque en 2012 se sugirió que esta clasificación podría estar relacionada con síntomas clínicos, su validación aún no se ha completado, lo que limita su uso. Se necesitan más investigaciones para confirmar la eficacia y aceptabilidad de este enfoque (21,22).

Teorías de origen de la endometriosis

Aunque la endometriosis a menudo se considera una enfermedad moderna o una característica del siglo XXI, existen registros históricos que prueban su existencia ya en la antigüedad. Las primeras referencias documentadas a síntomas asociados a esta enfermedad se pueden encontrar en textos del Antiguo Egipto que datan de alrededor del año 1500 a.c. Esto demuestra que la endometriosis no es un problema moderno, sino una enfermedad que ha afectado a las mujeres durante siglos. Sin embargo, su comprensión y tratamiento han sido limitados en el pasado (23).

Teoría de la menstruación retrógrada: propuesta por Sampson en 1925, sigue siendo la explicación más acertada para la aparición de la endometriosis. Esto sugiere que, durante la menstruación, parte de la sangre fluye de regreso por medio de las trompas de Falopio y transporta el tejido endometrial desprendido hacia la cavidad abdominal, donde puede implantarse. Posteriormente, la angiogénesis contribuye al desarrollo de estas lesiones. Los estudios muestran que las mujeres con endometriosis tienen más probabilidades de tener una menstruación retrógrada. Además, estudios experimentales han conseguido inducir esta condición en animales (23,24).

Teoría de la metaplasia celómica: propuesta por Robert Mayer en 1924, postula que las células epiteliales celómicas tienen la capacidad de transformarse en tejido endometrial en determinadas circunstancias. Este enfoque es útil para comprender los casos en los que la teoría de la menstruación retrógrada no se aplica, como la endometriosis en los hombres o las anomalías uterinas en las mujeres, como el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-

Hauser. Esto también explica el desarrollo de endometriomas en los ovarios, que pueden surgir de la metaplasia del epitelio celómico que recubre los ovarios. A pesar de sus beneficios, aún no se han identificado los factores responsables de estos cambios (23,25).

Teorías de restos embrionarios y metástasis endometrial: plantea que los restos celulares de los conductos de Müller o de Wolff pueden ser diferenciados en tejido endometrial bajo la influencia de estímulos hormonales como los estrógenos, lo que explica los casos de endometriosis en pacientes masculinos y recién nacidos. La teoría de las metástasis endometriales, formulada en 1927, supone que fragmentos de tejido endometrial pueden propagarse a través del sistema linfático o sanguíneo a órganos distantes como los pulmones o los ganglios linfáticos (23,26).

Teorías inmunológicas, hormonales y ambientales: la inmunodeficiencia puede ser crucial para mantener vivas a las células endometriales y su invasión a otros tejidos y promover procesos como la angiogénesis y la inflamación. El desequilibrio hormonal, caracterizado por el predominio de estrógenos y resistencia a la progesterona, también se asocia con la progresión de la patología. Por último, variables ambientales como la exposición a contaminantes industriales y hábitos de vida poco saludables (alcohol, tabaco, falta de ejercicio) también aumentan el riesgo de desarrollar esta patología porque alteran los niveles hormonales y aumentan el estrés oxidativo. Este proceso está asociado con la inflamación peritoneal y la progresión de la endometriosis (23).

Subtipos de endometriosis

Existen diferentes subtipos de endometriosis, clasificados según su localización y características específicas. La endometriosis peritoneal, también llamada endometriosis superficial, afecta la superficie del peritoneo y se presenta como lesiones de diferente color y forma (27). Los endometriomas, llamados quistes endometrioides, corresponden a quistes ováricos que contienen un líquido oscuro (27). La endometriosis profunda, por otro lado, implica lesiones que se extienden por debajo del peritoneo y provocan fibrosis y cambios anatómicos. En la endometriosis intestinal, las lesiones afectan predominantemente a la región rectosigmoidea, pero también pueden localizarse en otras partes del tracto digestivo (29).

Otros subtipos incluyen la endometriosis vesical, que afecta al músculo detrusor y/o al epitelio de la vejiga (30), y la endometriosis extra abdominal, que se identifica por la aparición de tejido ectópico en áreas fuera de la cavidad abdominal (31). Por otro lado, la

endometriosis iatrogénica resulta de la diseminación del tejido endometrial durante los procedimientos quirúrgicos (32). Estas variantes, habitualmente asociadas a adherencias peritoneales, presentan una amplia variedad de manifestaciones clínicas de esta patología.

Etiología de la endometriosis

La endometriosis tiene una etiología compleja y multifactorial y la teoría de la menstruación retrógrada está ampliamente aceptada. Según esta hipótesis, el líquido menstrual ingresa a la pelvis a través de las trompas de Falopio, permitiendo que los fragmentos de endometrio se adhieran y formen lesiones (33). Los estudios demuestran que más del 90% de las pacientes sometidas a cirugía ginecológica tienen menstruación retrógrada y en el líquido peritoneal se encuentran células madre o progenitoras que pueden diferenciarse y sobrevivir (34). Sin embargo, dado que la prevalencia de la enfermedad es sólo del 11%, se espera que otros factores influyan en su desarrollo (35).

Otras teorías, como la de los restos müllerianos y la metaplasia celómica, proporcionan información adicional sobre los orígenes de la endometriosis. La hipótesis residual de Müller establece que el tejido ectópico surge de células endometriales primitivas que están desalineadas durante el desarrollo embrionario (36). La teoría de la metaplasia celómica, a su vez, supone que el epitelio celómico se convierte en tejido endometrial durante la menarquia bajo la influencia de hormonas (33). Estas explicaciones, complementadas con descubrimientos recientes de mutaciones somáticas y factores genéticos y ambientales, resaltan la complejidad y diversidad de la patogénesis de esta enfermedad (37).

Síntomas

La endometriosis se caracteriza por una variedad de síntomas que afectan significativamente la calidad de vida del paciente. Los más comunes incluyen el sangrado menstrual doloroso, que ocurre en el 54,4% de los casos, y el sangrado menstrual abundante, que afecta al 30% de las pacientes. Además, a menudo se producen dolores durante las relaciones sexuales, dolores abdominales crónicos y molestias gastrointestinales como estreñimiento, diarrea o dolores abdominales recurrentes. Estas manifestaciones, que pueden variar en intensidad, afectan hasta al 75% de las personas con síntomas asociados, destacando la importancia del diagnóstico precoz (38).

Un análisis retrospectivo encontró que el 13,3% de las mujeres examinadas tenían signos ecográficos de endometriosis. Los principales hallazgos incluyeron endometriomas

ováricos en el 11% de las pacientes, adenomiosis en el 5,2% y endometriosis profunda en el 3,7%. Además, en el 21% de los casos de dismenorrea se observaron los correspondientes signos ecográficos. La dispareunia y los síntomas intestinales han mostrado una asociación significativa con la endometriosis profunda y ocurrieron en el 33% y el 25% de los casos, respectivamente, destacando su importancia clínica y diagnóstica (38).

Métodos diagnósticos

La detección de la endometriosis se realiza mediante varios enfoques, incluidos métodos clínicos y quirúrgicos. La laparoscopia sigue siendo el estándar de oro porque visualiza directamente las lesiones y confirma el diagnóstico mediante biopsia. Sin embargo, debido a la naturaleza invasiva y los riesgos potenciales que implica, se recomienda un abordaje clínico que incluya una evaluación detallada de síntomas como dolor pélvico crónico, dismenorrea y dispareunia, así como un examen físico exhaustivo. Al mismo tiempo, diversas técnicas de imagen como la ecografía transvaginal, la ecografía transrectal y la resonancia magnética están adquiriendo cada vez más importancia, ya que han demostrado ser métodos no invasivos eficaces para detectar diversas enfermedades y evaluar su gravedad (39).

Se ha demostrado que las técnicas de imagen son eficaces para detectar la endometriosis profunda. En varios estudios, la sensibilidad y especificidad fueron superiores al 90%. La ecografía transvaginal se caracteriza por su capacidad para detectar adherencias y lesiones en la pelvis, mientras que la resonancia magnética proporciona imágenes detalladas en casos complejos o lesiones extrapélvicas. Estos instrumentos, utilizados por especialistas, constituyen una alternativa menos invasiva a la laparoscopia, permiten un diagnóstico preciso, mejoran el tratamiento y aumentan el tipo de estilo de vida de los pacientes (39).

Tratamiento

La laparoscopia es el tratamiento quirúrgico preferido para la endometriosis y se considera el estándar de oro porque permite una recuperación rápida, menos dolor postoperatorio y mejores resultados estéticos que la laparotomía. Este método permite tanto la resección como la ablación de las lesiones, siendo particularmente eficaz en el tratamiento de endometriomas mayores de 3 cm, posicionándose como el estándar terapéutico (40,41). Para la endometriosis infiltrante profunda, la extracción de nódulos

se recomienda para mitigar el dolor, aunque su complejidad requiere equipos especializados para minimizar riesgos y complicaciones (42).

La cistectomía ovárica, preferida sobre la ablación, se asocia con menores tasas de recurrencia de quistes y reducción de síntomas dolorosos, aunque debe realizarse con precaución para proteger la reserva ovárica (43). En casos donde los tratamientos conservadores no son efectivos, la histerectomía junto con la eliminación de lesiones endometrióticas se plantea como una opción final para mujeres que no buscan preservar su fertilidad (44). Además, se emplean procedimientos quirúrgicos específicos según las necesidades individuales, como la neurectomía presacra, útil en el manejo del dolor severo de la línea media, pero con riesgos asociados, incluyendo alteraciones urinarias y rectales (45). Por último, la adhesiolisis se indica para tratar adherencias que afectan la fertilidad o generan molestias, aunque su efectividad en el alivio del dolor aún es debatida (46).

Terapias hormonales y antiinflamatorias

Las estrategias hormonales y antiinflamatorias son importantes en el tratamiento de la endometriosis. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) se utilizan de forma empírica para aliviar la dismenorrea. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por su parte, se utilizan para aliviar el dolor abdominal. Sin embargo, su eficacia a largo plazo es limitada y conllevan el riesgo de efectos secundarios. Los inhibidores de la aromatasa son eficaces para reducir tanto el dolor como el tamaño de las lesiones endometrióticas, aunque se consideran medicamentos de segunda línea debido a posibles efectos secundarios graves como la osteoporosis y no están verificados por la FDA para ser indicados (47).

Progestinas

Las progestinas se consideran el principal tratamiento para el malestar asociado a la endometriosis, existiendo diferentes opciones disponibles según la vía de administración y el nivel de evidencia disponible. Entre ellos, el acetato de medroxiprogesterona, derivado de la 17OH-progesterona, se usa por vía intramuscular o subcutánea cada tres meses y representa una alternativa efectiva y de bajo costo con menor impacto en la densidad ósea, aunque su respaldo varía según las guías clínicas (48). Por otro lado, el sistema intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG) libera progestina de forma continua

durante cinco años, lo que demuestra eficacia para reducir la dismenorrea y reducir la recurrencia del dolor después de la cirugía (49).

Dienogest (DNG): Es una progestina de última generación derivada de la 19-nortestosterona y es conocida por su alta afinidad por los receptores de progesterona. Una dosis diaria de 2 mg proporciona un control eficaz de los síntomas de la endometriosis y consigue una supresión moderada de los niveles de estrógeno, reduciendo significativamente los efectos secundarios asociados al hipoestrogenismo. Guías como WES y S2k la posicionan como una opción preferida sobre otras progestinas. Su eficacia se manifiesta en el alivio del malestar pélvico, una mejora significativa de la calidad de vida, una reducción del tamaño de los endometriomas y la prevención de recaídas tras las operaciones. Los efectos secundarios más comunes incluyen sangrado uterino irregular y dolores de cabeza (50).

Una investigación evidenció que el dienogest es altamente efectivo para tratar la endometriosis, con una mejora significativa en síntomas como dismenorrea, dispareunia, disquecia, disuria y dolor pélvico crónico. Tras 12 meses de tratamiento, el 81 % de las pacientes seguían bajo la terapia, y este porcentaje permaneció elevado, alcanzando el 73 % a los 36 meses. Durante este periodo, se observó un aumento considerable en la incidencia de amenorrea, que pasó del 77 % al 93 %, subrayando la eficacia sostenida del tratamiento a largo plazo (50).

De manera similar, un análisis de cinco ensayos clínicos en los que participaron 256 pacientes encontró que el dienogest era muy eficaz para controlar el dolor asociado con la endometriosis. Los resultados mostraron mejoras significativas en la dismenorrea (DM = 4,24), el dolor pélvico no menstrual (DM = 3,11), la dispareunia (DM = 1,93) y la disquecia (DM = 2,48), así como una reducción en el tamaño del rectosigmoide. ganglios (DM = 0,32; $P < 0,00001$). Sin embargo, se informaron efectos secundarios como dolor de cabeza (RR = 0,03) y disminución de la libido (RR = 0,08) sin cambios significativos en la disuria (51).

Análogos de la GnRH

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se consideran terapia de segunda línea para la endometriosis y están reservados para pacientes cuyos síntomas no responden al tratamiento inicial. Su eficacia en el alivio del dolor está avalada por todas las guías clínicas, aunque existen diferencias en la duración recomendada del

tratamiento. El CNGOF propone limitar el uso de la terapia complementaria a un año, el SOGC lo limita a seis meses y la ESHRE señala que no hay datos suficientes sobre la duración óptima. Además, la Sociedad Alemana (S2k) no recomienda su uso en endometriomas de ovario. En el contexto de pacientes con infertilidad, se ha sugerido su uso para una regulación negativa antes de la FIV para mejorar las tasas de embarazo, aunque esta estrategia sigue siendo controvertida debido a la falta de datos concluyentes (47).

El uso de agonistas de GnRH puede provocar efectos secundarios como sofocos y pérdida ósea rápida debido a la reducción de los niveles hormonales. Por esta razón, la FDA recomienda limitar su uso a un máximo de seis meses. Sin embargo, estos efectos secundarios pueden reducirse mediante la administración de progestina adicional o una terapia mixta de progestina y estrógeno. Por el contrario, los antagonistas de GnRH como Elagolix® se presentan como una opción innovadora, caracterizada por su capacidad de provocar una supresión dosis-dependiente de la función ovárica. Se ha demostrado que estos medicamentos son eficaces para aliviar la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual (47).

Según un análisis de 72 estudios que incluyeron a 7.355 pacientes, los encontró eficaces para mejorar el malestar asociado con esta patología, incluida la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico crónico. En comparación con el placebo, estos tratamientos mostraron mejoras significativas en el dolor pélvico (RR 2,14), la dismenorrea (RR 2,25) y la dispareunia (RR 2,21) después de tres meses de tratamiento. Sin embargo, se informó una mayor incidencia de efectos secundarios como sofocos (RR 3,08). En comparación con el danazol, los resultados en el alivio del dolor fueron menos convincentes debido a la baja calidad de la evidencia. Además, el uso prolongado puede estar asociado con una disminución de la densidad mineral ósea, especialmente cuando no se acompaña de agentes reguladores del calcio (52).

Así mismo, un metaanálisis que incluyó a 2,796 mujeres destacó la efectividad de tratamientos como el elagolix (400 mg), linzagolix (75 mg y 200 mg) y relugolix (40 mg) en la reducción de dismenorrea, malestar pélvico no cíclico y dispareunia, mostrando diferencias medias significativas a diferencia del placebo. No obstante, se observó que las dosis más altas de estos medicamentos están asociadas con un incremento en los efectos secundarios, lo cual puede afectar el tipo de estilo de vida de las pacientes. Esto

resalta la importancia de encontrar un equilibrio adecuado entre eficacia terapéutica y seguridad en su aplicación (53).

CAPÍTULO III

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia del dienogest frente a los análogos de GnRH en el tratamiento de la endometriosis mediante una revisión sistemática de la literatura científica disponible..

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la eficacia del dienogest y los análogos de la GnRH en la reducción de las manifestaciones clínicas de la endometriosis, incluyendo la disminución del tamaño de las lesiones endometriósicas, alivio del dolor pélvico y la mejora de la calidad de vida.
2. Describir los efectos adversos asociados al uso de dienogest y de los análogos de la GnRH en pacientes con endometriosis.
3. Establecer cuál de los dos medicamentos, dienogest o análogos de la GnRH, representa una opción terapéutica integral superior para el tratamiento de la endometriosis.

CAPÍTULO IV

Metodología

Diseño de estudio

Revisión bibliográfica tipo sistemática, con el uso del modelo PRISMA del año 2020. Se procedió a la identificación, selección y análisis de investigaciones relevantes alineadas con los objetivos planteados. Este proceso abarcó la recopilación de datos en bases científicas, la evaluación de posibles sesgos y la integración de resultados cuantitativos para garantizar un análisis riguroso y fiable.

Criterios de elegibilidad

La búsqueda y elegibilidad de artículos y estudios se basan en la pregunta de investigación la cual pertenece al acrónimo PICO (pacientes, intervención, comparación y outcomes), mismo que es usado en los ensayos clínicos aleatorizados. Por lo cual se plantea que:

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados.
- Estudios que incluyan pacientes con endometriosis.
- Estudios no mayores a 5 años de publicación.
- Artículos en español e inglés.
- Disponibles en open Access
- Artículos disponibles íntegramente en las plataformas digitales

Criterios de exclusión

- Documentos duplicados o con notas aclaratorias que invaliden el estudio.
- Evaluaciones metodológicas de baja calidad con alto nivel de sesgo.

Fuentes de información

Las fuentes de consulta incluyeron bases de datos electrónicas establecidas como PubMed, Springer Link, Elsevier.

Estrategias de búsqueda

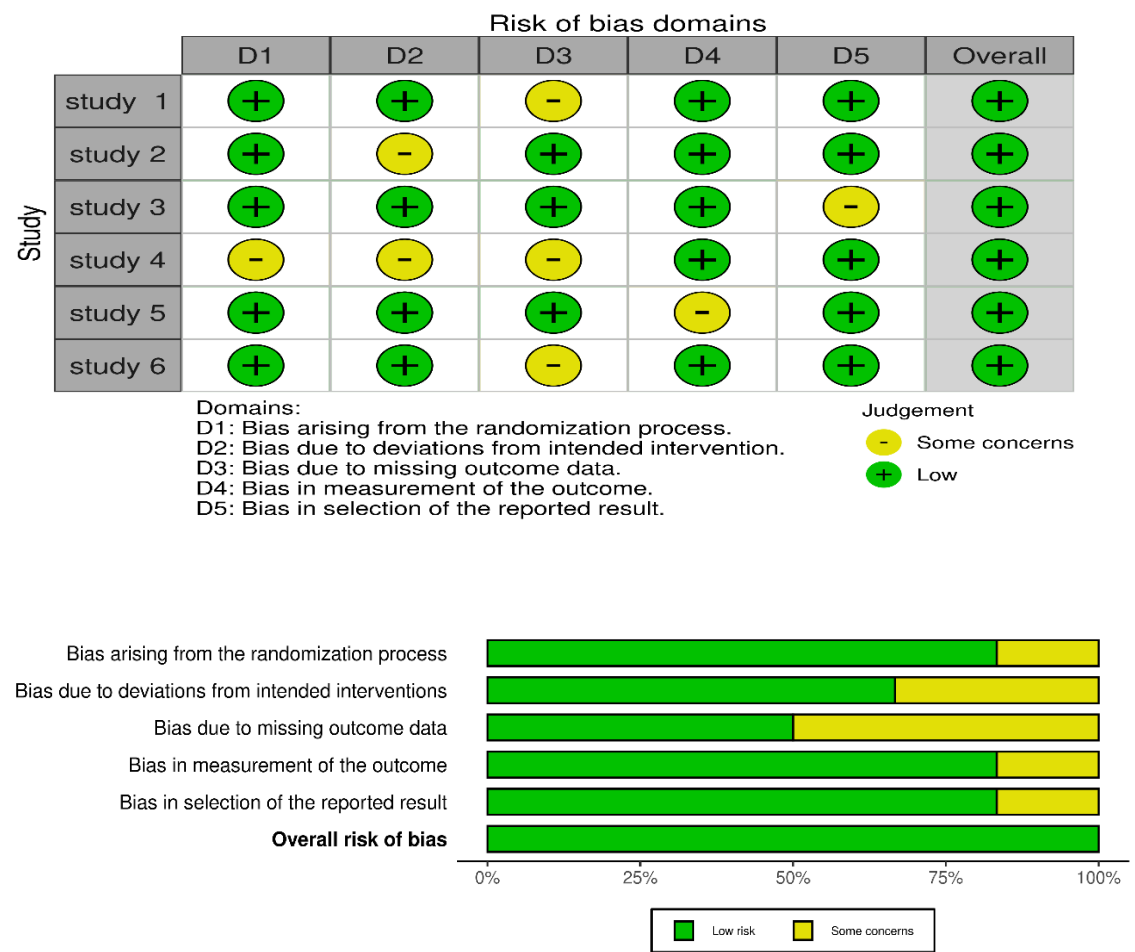
Se llevó a cabo una estrategia de búsqueda utilizando términos clave en español como endometriosis, dienogest, análogos de GnRH, calidad de vida, recurrencia de enfermedad, tratamiento hormonal y dolor pélvico crónico, junto con sus equivalentes en inglés: endometriosis, dienogest, GnRH analogues, quality of life, disease recurrence, hormonal therapy y chronic pelvic pain. Las búsquedas fueron optimizadas mediante operadores booleanos, combinando términos como: Endometriosis AND Dienogest AND GnRH

analogues, Quality of life AND Dienogest vs GnRH, Endometriosis AND GnRH analogues OR Dienogest AND Randomized controlled trials. Estas estrategias se implementaron en las bases de datos científicas antes definidas dando prioridad a ensayos clínicos aleatorizados.

Riesgo de sesgos y análisis de calidad de estudio

El análisis de sesgos se realizó utilizando las herramientas Risk of Bias tool for randomised trials (ROB-II) de 5 dominios de Cochrane Risk of Bias para evaluar el riesgo de sesgo según el tipo de estudio (54). El cual queda reflejado en la tabla figura no.1 y en donde en el cómputo general, predominó la clasificación “Low risk”.

Figura no.1 Risk of Bias



Elaborado por: Doménica Heras C.

Por otro lado, el análisis de calidad de estudios se realizó a través de la herramienta del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI): Study Quality Assessment Tools(55) para ensayos clínicos aleatorizados, que consta de 14 preguntas, y cuyo detalle queda reflejado en la tabla no. 1.

Tabla no.2 Análisis de calidad de estudios

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
<u>Harada et al.(56), /2022</u>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Media
<u>Donnez et al.(57), / 2024</u>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Media
<u>Osuga et al.(58), / 2021</u>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
<u>Khalifa et al.(59),/ 2021</u>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
<u>Niakan et al.(60),/ 2021</u>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
<u>Caruso et al.(61),/ 2022</u>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media

Elaborado por: Doménica Heras C

● : SI

●: NO

●: NO REPORTADO

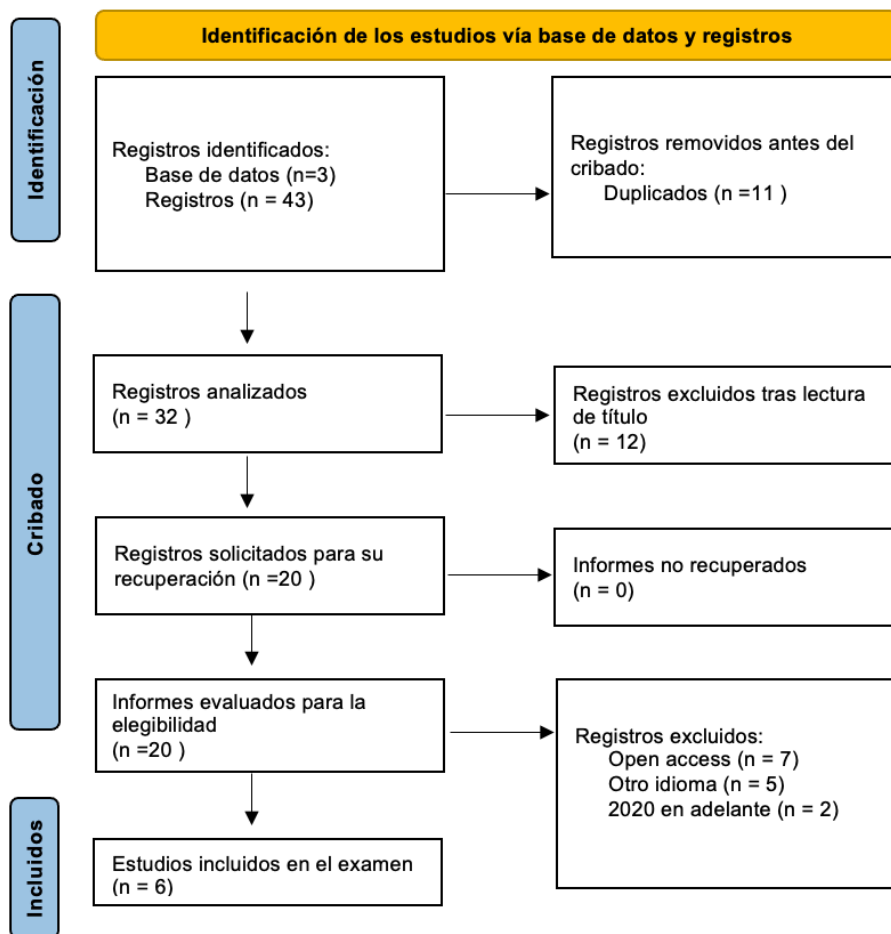
Interpretación: la tabla de análisis de calidad de estudios, arrojó una puntuación total de 45 puntos, entre las investigaciones, reflejó un promedio de 7,66 (Calidad media)

CAPITULO V

RESULTADOS

La presente revisión bibliográfica, tipo sistemática, identificó un total de 43 estudios en diferentes bases de datos y plataformas médicas digitales, que a priori, cumplían con los objetivos de la investigación. La muestra final la conformaron 629 mujeres pacientes tratadas por endometriosis, ya sea con Dienogest o algunos de los análogos de GnRH. Las edades promedio entre todas las pacientes fue de 34,13 años. El resumen de los resultados queda reflejado en la tabla no.2. Tras la identificación de 11 estudios repetidos, un total de 32 estudios pasaron por un proceso de cribado para identificar pertinencia con el estudio en cuestión. Después de una lectura de los títulos, fueron excluidos hasta 12 estudios y una vez identificados esos 20 posibles, se pasó a la revisión de los resúmenes de cada investigación. Finalmente se tomaron en cuenta 6 estudios cuyo contenido cumplía cabalmente con los criterios de inclusión definidos previamente. El proceso fue realizado siguiendo el modelo PRISMA 2020 (Figura no.2)

Diagrama de flujo



Elaborado por: Doménica Heras C.

Tabla 2. Matriz de resultados

Autor/año	Pacientes	Intervención	Comparación	Outcomes	Outcomes
Harada et al.(56), /2022	n=171 Media de edad y Desviación estándar 37.1 ± 7.3 Duración de la endometriosis (años) 1.4 ± 3.1	Relugolix	Leuprorelin n=164 Media de edad y Desviación estándar 35.0 ± 7.2 Duración de la endometriosis (años) 1.43 ± 2,5	Cambio desde la línea de base en el dolor pélvico según Visual Analogue Scale (VAS) -52.6 ± 1.3 vs -57.5 ± 1,4 (Máximo) HR (CI 95%) de relugolix a leuprorelin= 4.9 [1.2, 8.7] -11.80 ± 0.66 vs -13.42 ± 0.68 (Media) Endometrioma ovárico -12.26 ± 17.52 vs -14.10 ± 18.81 HR (CI 95%) de relugolix a leuprorelin= -3.7 [-9.4, 2.1]	Efectos adversos de cualquier tipo 90,10% vs 95,7% Efectos adversos vinculados al tratamiento 79.5% vs 90.9% Efectos adversos serios 0,6% vs 0,6% Sofocos: 42,7% vs 48,8% Metrorragia: 31% vs 36% Dolor de cabeza: 10,5% vs 12,8% Hemorragia genital: 7% vs 19%
Donnez et al.(57), / 2024	n= 160 Media de edad y Desviación estándar 35.1 (6.4)	Linzagolix	Placebo N= 162 Media de edad y Desviación estándar 34.9 (6.8)	Cambio desde la línea de base en el dolor pélvico a los 6 meses (NRS) -2.84 (-3.20; -2.48) vs -2.19 (-2.55; -1.84) Diferencia con PBO (IC 97.5%)	Efectos adversos de cualquier tipo 46,9% cada uno Efectos adversos severos 3,1% vs 1,2% Efectos adversos serios

				-0.65 (-1.23; -0.07) p= 0.024 Cambio desde la línea de base en EHP-30 Dimensión del dolor: análisis de covarianza (FAS) a los 6 meses -27.37 (-30.50; -24.25) vs -19.47 (-22.66; -16.28) Diferencia con PBO (IC 97.5%) -7.90 (-13.01; -2.79)	0,6% vs 0%
Osuga et al.(58), / 2021	n= 103 Media de edad y Desviación estándar 35.4 (6.15)	Relugolix 40 mg	Leuprorelin N= 80 Media de edad y Desviación estándar 36.6 (6.14)	Cambio desde la línea de base en el dolor pélvico al final del tratamiento -0.4 (0.45) vs -0.5 (0.49) Cambio en las puntuaciones EHP-30 desde la línea de base, media (SD) Dolor -25.9 (19.90) vs -26.4 (20.34) Bienestar emocional -13.3 (16.32) vs -12.4 (18.33) Apoyo social	Efectos adversos de cualquier tipo 95,10% vs 97,5% Efectos adversos relacionados con el tratamiento 88,30% vs 90% Dolor de cabeza 10,7 vs 13% Metrorragia 29,10 vs 40% Hemorragia genital 6,8 vs 10% Sofocos 53,4% vs 46,3%

				–10.3 (17.11) vs –10.5 (17.92) Propia imagen –9.7 (17.74) vs –9.4 (15.55)	
Khalifa et al.(59),/ 2021	n=67 Media de edad y Desviación estándar 35.6 ± 3.5	GnRH agonista	Dienogest Media de edad y Desviación estándar 36.1 ± 2.7	Calidad de vida 2.9 ± 1.1 vs 3.1 ± 0.7 p=0.78 Satisfacción general con la salud física 3.2 ± 0.6 vs 3.1 ± 0.3 p= 0.82 Puntuación emocional 18.6 ± 8.3 vs 18.2 ± 7.9 p= 0.54	Efectos adversos de algún tipo 59.7% vs 29.9% p < 0.001 Agonista GnRH • Sofocos (n = 11), • Dolores corporales (n = 6) • Trastornos del sueño (n = 8) • Mal humor (n = 8) • Sequedad vaginal (n = 7) Dienogest Dolor de cabeza n = 13 Dolor torácico n = 7
Niakan et al.(60),/ 2021	n=30 Media de edad y Desviación estándar 34.22±6.54	Dienogest	Píldora anticonceptiva oral combinada (PAOC) n=30 Media de edad y Desviación estándar	Dolor pélvico Al inicio: 66,7% A los tres meses: 36,10% p=0.01 Grupo PAOC Al inicio: 63,9%	Grupo Dinogest/PAOC/ Placebo Sangrado: 16,7%/11,1%/7% p=0,13 (valor de comparación entre los tres grupos)

			31.25±6.18 Placebo N=30 Media de edad y Desviación estándar 30.55±6.78	A los tres meses: 44,4% p=0,61 Grupo de Placebo Al inicio: 58,3% A los tres meses: 47,2% p=0.003 (valor de comparación entre los tres grupos) Calidad de vida Salud física p=0,38 (valor de comparación entre los tres grupos) Salud psicológica p=0,19 (valor de comparación entre los tres grupos)	Náuseas, pérdida de pelo, dolor de cabeza, sofocos: 27,8%/16,7%/7% p=0,57 (valor de comparación entre los tres grupos)
Caruso et al.(61),/ 2022	n=98 Media de edad y Desviación estándar 27.4 ± 8.3	Dienogest	Acetato de nomegestrol + 17β-estradiol anticonceptivo oral n=99 Media de edad y Desviación estándar 26.4 ± 6.8	Comparación entre ambos grupos según dolor pélvico Al inicio – 0.06 a 1.06 (p=0,08) A los 3 meses – 0.82 a 0.02 (p=0,06) A los 6 meses 0.13 a 1.26 (p=0,01) A los 12 meses – 0.02 a 0.82 (p=0,06)	Sin definir

Elaborado por: Doménica Heras C

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

Para el tratamiento de la endometriosis suelen utilizarse analgésicos para lidiar con el dolor durante la menstruación, especialmente antiinflamatorios no esteroideos, ibuprofeno, así como el naproxeno sódico. Pero no siendo definitivo este tipo de tratamiento, se suele hacer uso de anticonceptivos hormonales, en forma de píldoras, vacunas, parches. Igualmente, el uso de agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, cuyas funciones son de mitigar los niveles estrogénicos (62,63). La literatura alude también al uso de terapia con progestina, cuya función es intervenir o interrumpir los ciclos menstruales. Y para finalizar, la utilización de aromatasas, que son medicamentos que inhiben la producción de estrógeno del cuerpo. Otras variantes, consisten en cirugías del tejido endometrial, tratamiento de fertilidad y extirpación de ovarios (64).

En el caso de los dos fármacos, aquí objeto de estudio, el dienogest y análogos de la GnRH, en el caso del primero, tiene dos usos establecidos. El primero para el tratamiento de la endometriosis y como método anticonceptivo. El dienogest es un progestágeno, o sea, la forma sintética de la hormona progesterona y su mecanismo de acción consiste en suprimir, los efectos del estradiol (E2) (65). En el caso de los análogos de GnRH, regulan la función reproductiva y constan de dos tipos, agonistas y antagonistas. Las primeras causan aumento, liberación de gonadotropinas (LH y FSH), con una consiguiente disminución. En el caso de las antagonistas, inhiben la disminución de las gonadotropinas (66).

En ambos tipos de fármacos, la medición de la eficacia suele vincularse con la disminución del tamaño del endometrio, alivio del dolor, entre otros. No estando ninguno de estos exentos de efectos adversos. El Dienogest, se asocia con dolores en los senos, náuseas, aumento de peso, dolor de cabeza, etc (67). Mientras que los análogos de GnRH se han asociado a dolores de cabeza y disminución de la densidad ósea, en el caso de los agonistas, siendo los antagonistas, los menos proclives a vincularse con efectos adversos(68).

En la presente investigación la eficacia de los tratamientos se tomó en cuenta según tres parámetros fundamentalmente: disminución del tamaño del endometrio, alivio del dolor pélvico y calidad de vida. En el caso de los GnRH agonista, los fármacos más citados

fueron el Relugolix y el Linzagolix, los cuales son excelentes en el manejo del dolor asociado a la endometriosis, como terapia farmacológica de segunda línea (69).

Estudios como el de Harada et al.(56), hallan un cambio desde la línea de base en el dolor pélvico según Visual Analogue Scale (VAS) medio de -11.80 ± 0.66 versus -13.42 ± 0.68 (Leuprorelin), en cuanto a la disminución del endometrioma ovárico, la comparativa entre fármacos arrojó -12.26 ± 17.52 versus -14.10 ± 18.81 . Cabe mencionar, que no todos los casos de endometriosis están expuestos a la presencia de endometriomas. Según estudios, alrededor del 17%-44% de los pacientes con endometriosis podrían desarrollarla (69).

Estas ventajas mostradas por estos fármacos fueron muy similares a los de Donnez et al.(57), donde respecto a la comparativa con placebo, se halló una diferencia de PBO (IC 97.5%) -0.65 (-1.23 ; -0.07), siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p=0.024$). Además de una diferencia respecto al dolor pélvico al final del tratamiento (6 meses) de -2.84 (-3.20 ; -2.48) versus -2.19 (-2.55 ; -1.84).

En este sentido, las diferencias entre grupos de intervención y controles, tampoco son llamativas, por ejemplo en el cambio desde la línea de base en el dolor pélvico al final del tratamiento, según la investigación de Osuga et al. (58), las diferencias son -0.4 (0.45) versus -0.5 (0.49), sin ser estadísticamente significativas. Tampoco en los cambios de puntuación, según el test EHP-30, ni para percepción de dolor -25.9 (19.90) versus -26.4 (20.34); bienestar emocional, -13.3 (16.32) versus -12.4 (18.33); ni apoyo social -10.3 (17.11) versus -10.5 (17.92).

Las diferencias en este sentido son un ligeramente más llamativas en las investigaciones de Khalifa et al.(59), en dónde un GnRH agonista fue comparado con Dienogest, según calidad de vida 2.9 ± 1.1 vs 3.1 ± 0.7 , pero sin tampoco ser estadísticamente significativo ($p=0.78$). Tampoco se pudo visualizar una diferencia de peso entre fármacos, para la satisfacción general con la salud física ($p=0.82$) o el aspecto emocional 18.6 ± 8.3 versus 18.2 ± 7.9 ($p=0.54$).

Dónde sí se pudo observar una diferencia importante fue en Niakan et al.(60), en dónde el tratamiento con Dienogest a los tres meses arrojó apenas un 36,10% de mujeres con dolor pélvico. Siendo una cifra muy inferior de un 66,7% original ($p=0,01$). Este mismo fármaco probó ser muy eficaz en análisis como calidad de vida, según salud física y psicológica, en dónde la comparativa entre los otros dos grupos de controles.

Respecto a los efectos adversos, Harada et al.(56) encuentra menos efectos adversos en el grupo de intervención 90,10% vs 95,7% , para cualquier tipología del mismo. Las diferencias también se hicieron más notorias en efectos adversos vinculados al tratamiento (79.5% versus 90.9%), aunque igual de similares en el caso de los efectos más serios. Otro aspecto diferencial fue la presencia de hemorragia genital, mucho menor en el grupo de intervención (7% versus 19%). En el caso de Donnez et al.(57), las diferencias más marcadas fueron los efectos adversos severos, con un 3,1 y 1,2% para el grupo de intervención y controles, respectivamente. Curiosamente, en el apartado de los efectos adversos serios, el grupo de controles no arrojó ningún caso, pero sí el de intervención, con un 0,6%.

En la misma temática de efectos adversos, Khalifa et al.(59), encuentra una diferencia importante entre el grupo de intervención (GnRH agonista) y el de casos (Dienogest), ya que el primer grupo arrojó hasta un 19,8% más de casos que el segundo ($p=0.001$). Los GnRH agonista presentaron una serie de efectos adversos importantes, liderados por sofocos y trastornos del sueño, mientras que el grupo del Dienogest, apenas halló algunos casos de dolor de cabeza y tórax.

Según la literatura, el tratamiento de mantenimiento con Dienogest, ha sido muy útil, especialmente en casos cirugía conservadora en pacientes con endometriosis, particularmente en términos de recurrencia, tasas de embarazo y dolor relacionado (67). Sin embargo, Niakan et al.(60), por su parte, halla una diferencia importante entre la presencia de efectos adversos de tres grupos de comparación, en el cual, la intervención la conformó precisamente el Dienogest. La presencia de sangrado fue mayor en el grupo de intervención (16,7%), respecto a los otros dos, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p=0,13$). Algo muy similar ocurrió con la presencia de náuseas, pérdidas de pelo sofocos, entre otros ($p=0,57$).

Para finalizar, la principal limitación de estudio fue la poca literatura disponible que haga referencia a la comparativa directa entre ambos fármacos.

CONCLUSIONES

La endometriosis es una afección patológica que se caracteriza por la diseminación y crecimiento de tejido endometrial en localizaciones anormales. Es relativamente común, pues cerca del 15% del total de mujeres en edades reproductivas, lo padecen.

Uno de los medicamentos más utilizados para lidiar con esta afección, es el Dienogest, el cual actúa principalmente sobre los receptores de progesterona, inhibiendo la producción de gonadotropinas y, por ende, reduciendo la producción de estrógenos. Los otros son los análogos de GnRH, a través de dos variantes, los agonistas, que estimulan la liberación de hormonas o los antagonistas, cuya función es bloquearlas.

Respecto a la eficacia de ambos tratamientos, tanto el Relugolix y Linzagolix, que son ejemplos de análogos de GnRH mostraron ventajas sobre los fármacos comparativos. Lo mismo se pudo presenciar sobre el Dienogest. Estas ventajas se concentraron en aspectos como disminución del endometrioma ovárico, al igual que la mitigación del dolor pélvico. Otras ventajas importantes se pudieron constatar en cambios en las puntuaciones del Perfil de Salud de la Endometriosis (EHP-30), respecto a la calidad de vida, en componentes como dolor, bienestar social, apoyo social.

Respecto a los efectos adversos, los fármacos que menos arrojaron efectos adversos fueron Relugolix y el Dienogest, cuyas diferencias respecto a los otros fármacos comparativos, fueron importantes y en algunos casos, significativos. Los efectos adversos severos como serios, fueron mínimos en todos los estudios.

RECOMENDACIONES

Se recomienda aumentar la concienciación tanto en profesionales de la salud como en la población general sobre los síntomas de la endometriosis, ya que el retraso diagnóstico sigue siendo uno de los mayores desafíos. Implementar protocolos clínicos más rigurosos y el uso de herramientas como la ecografía transvaginal o la resonancia magnética, junto con una evaluación clínica detallada, puede permitir una identificación más temprana de la enfermedad, reduciendo el sufrimiento prolongado y mejorando el pronóstico a largo plazo.

Se recomienda adoptar un enfoque terapéutico individualizado que considere el grado de afectación, los objetivos reproductivos de la paciente, su respuesta previa a tratamientos y su estado emocional. La coordinación entre ginecólogos, cirujanos, especialistas en fertilidad, psicólogos y fisioterapeutas puede brindar un manejo integral que aborde no solo los síntomas físicos, sino también el impacto emocional y funcional de la enfermedad.

Se recomienda realizar un seguimiento clínico periódico para evaluar la eficacia del tratamiento, prevenir recurrencias y ajustar la terapia según la evolución de la enfermedad. Además, se recomienda educar a las pacientes sobre su condición, los efectos secundarios del tratamiento, las opciones de fertilidad y las alteraciones en el estilo de vida que pueden mejorar su calidad de vida, como el ejercicio, la alimentación saludable y técnicas de manejo del estrés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang S, Gong T, Wang H, Zhao Y, Wu Q. Global, regional, and national endometriosis trends from 1990 to 2017. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. enero de 2021 [citado 8 de julio de 2025];1484(1):90-101. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.14468>
2. Huang Y, Zhang D, Zhang L, Zhou Y, Peng C. Clinical efficacy of dienogest against endometriomas with a maximum diameter of ≥ 4 cm. *Annals of Medicine* [Internet]. 31 de diciembre de 2024 [citado 8 de julio de 2025];56(1). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2024.2402942>
3. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 1 de diciembre de 2023 [citado 8 de julio de 2025];50(4):223-9. Disponible en: <http://ecerm.org/journal/view.php?doi=10.5653/cerm.2023.06128>
4. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian Journal of Medical Research* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 8 de julio de 2025];154(3):446-54. Disponible en: <https://ijmr.org.in/a-systematic-review-on-the-prevalence-of-endometriosis-in-women/>
5. Kristjansdottir A, Rafnsson V, Geirsson RT. Comprehensive evaluation of the incidence and prevalence of surgically diagnosed pelvic endometriosis in a complete population. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. octubre de 2023 [citado 8 de julio de 2025];102(10):1329-37. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.14556>
6. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 24 de enero de 2020 [citado 8 de julio de 2025];15(1):71-95. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>
7. Ferrari F, Epis M, Casarin J, Bordi G, Gisone EB, Cattelan C, et al. Long-term therapy with dienogest or other oral cyclic estrogen-progestogen can reduce the need for ovarian endometrioma surgery. *Womens Health (Lond Engl)* [Internet]. enero de 2024 [citado 8 de julio de 2025];20. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17455057241252573>
8. Matías-González Y, Sánchez-Galarza A, Rosario-Hernández E, Flores-Caldera I, Rivera-Segarra E. Stigma and social support and their impact on quality of life and self-esteem among women with endometriosis in Latin-America and the Caribbean. Singh R, editor. *PLOS Glob Public Health* [Internet]. 2 de diciembre de 2022 [citado 8 de julio de 2025];2(12):e0001329. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgph.0001329>

9. Flores-Caldera I, Ramos-Echevarría PM, Oliveras-Torres JA, Santos-Piñero N, Rivera-Mudafort ED, Soto-Soto DM, et al. Ibero-American Endometriosis Patient Phenome: Demographics, Obstetric-Gynecologic Traits, and Symptomatology. *Front Reprod Health* [Internet]. 4 de junio de 2021 [citado 8 de julio de 2025];3. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frph.2021.667345/full>
10. Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 8 de julio de 2025];53(1-2):11-8. Disponible en: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2024/january-february/endometriosis>
11. Alonso A, Gunther K, Maheux-Lacroix S, Abbott J. Medical management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1 de octubre de 2024;36(5):353-61.
12. Cho B, Roh JW, Park J, Jeong K, Kim TH, Kim YS, et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod Sci* [Internet]. marzo de 2020 [citado 8 de julio de 2025];27(3):905-15. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s43032-019-00094-5>
13. Guadamuz Delgado J, Miranda Saavedra M, Mora Miranda N. Actualización sobre endometriosis. *Rev.méd.sinerg* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 8 de julio de 2025];6(10):e720. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/720>
14. Tang M, Yang W, Zhang H. Comparison of the efficacy of dienogest and GnRH-a after endometriosis surgery. *BMC Women's Health* [Internet]. 24 de febrero de 2023 [citado 8 de julio de 2025];23(1). Disponible en: <https://bmcmenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-02118-w>
15. Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Carbone F, Palaia I, Bogani G, et al. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci* [Internet]. noviembre de 2023 [citado 8 de julio de 2025];30(11):3135-43. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s43032-023-01266-0>
16. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017 [Internet]. Quito, Ecuador; 2017. Disponible en: <https://healthresearchwebafrika.org.za/files/Prioridades20132017.pdf>
17. Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo sostenible [Internet]. Ginebra; 2015. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
18. Awad Hegazy A. A new look at the theoretical causes of endometriosis: Narrative review. *Int J Reprod Biomed*. 8 de julio de 2024;22(5):343-56.

19. Horne A, Missmer S. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *bmj*. 2022;379.
20. Koninckx P, Ussia A, Tahlak M, Adamyan L, Wattiez A, Martin D, et al. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2020;11(3):209.
21. Hudelist G, Valentin L, Saridogan E, Condous G, Malzoni M, Roman H, et al. What to choose and why to use—a critical review on the clinical relevance of rASRM, EFI and Enzian classifications of endometriosis. *Facts, Views & Vision in Obgyn*. 2021;13(4):331.
22. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam University journal of medicine*. 2021;38(1):10-8.
23. Hegazy A. A new look at the theoretical causes of endometriosis: Narrative review. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2024;22(5):343.
24. Yovich J. Understanding Endometriosis: Clarifying Sampson's Theories with a Personal Perspective. *Med J Obstet Gynecol*. 2020;8(1):1130.
25. Herlin M, Petersen M, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15:1-16.
26. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(5):4254.
27. Koninckx P, Ussia A, Adamyan L, Gomel V, Martin D. Peritoneal fluid progesterone and progesterone resistance in superficial endometriosis lesions. *Human Reproduction*. 2022;37(2):203-11.
28. Bourdon M, Dahan Y, Maignien C, Patrat C, Bordonne C, Marcellin L, et al. Influence of endometrioma size on ART outcomes. *Reproductive BioMedicine Online*. 2022;45(6):1237-46.
29. Keckstein J, Hudelist G. Classification of deep endometriosis (DE) including bowel endometriosis: From r-ASRM to# Enzian-classification. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021;71:27-37.
30. Fleischer K, Bachi A, Kam J, Narayanan P, Nair R, Khazali S. Bladder Endometriosis: What do we know and what is left to find out? A narrative review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2024;102536.
31. Agnihotri T, Ghosh A, Lamba A, Ray Jr C. Endometriosis: An Overview. En: *Seminars in Interventional Radiology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2023. p. 544-8.
32. Neamtu R, Dahma G, Mocanu A, Bernad E, Silaghi CI, Stelea L, et al. Challenges in diagnosis and prevention of iatrogenic endometriosis as a long-term surgical

complication after C-section. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(5):2791.

33. Cousins F, McKinnon B, Mortlock S, Fitzgerald H, Zhang C, Montgomery G, et al. New concepts on the etiology of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023;49(4):1090-105.

34. Masuda H, Schwab K, Filby C, Tan C, Tsaltas J, Weston G, et al. Endometrial stem/progenitor cells in menstrual blood and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021;43(1):3-13.

35. Rowlands I, Abbott J, Montgomery G, Hockey R, Rogers P, Mishra G. Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a data linkage cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2021;128(4):657-65.

36. Pitot M, Bookwalter C, Dudiak K. Müllerian duct anomalies coincident with endometriosis: a review. *Abdominal Radiology*. 2020;45:1723-40.

37. Montgomery G, Mortlock S, Giudice L. Should genetics now be considered the pre-eminent etiologic factor in endometriosis? *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020;27(2):280-6.

38. Martire F, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. Fertility and sterility. 2020;114(5):1049-57.

39. Pascoal E, Wessels J, Aas-Eng M, Abrao M, Condous G, Jurkovic D, et al. Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2022;60(3):309-27.

40. Lorenzetti F, Arcoverde F, Andres M, Gomes D, Bautzer C, Abrao M, et al. Laparoscopic treatment of ureteral endometriosis: a systematic review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021;28(4):779-87.

41. Clark N, Dmello M, Griffith K, Gu X, Ajao M, Cohen S, et al. Laparoscopic treatment of endometriosis and predictors of major complications: a retrospective cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(3):317-23.

42. Working group of ESGE and WES E, Keckstein J, Becker C, Canis M, Feki A, Grimbizis G, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(1):hoaa002.

43. Zhang Y, Zhang S, Zhao Z, Wang C, Xu S, Wang F. Impact of cystectomy versus ablation for endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2022;118(6):1172-82.

44. Lewin J, Vashisht A, Hirsch M, Al-Wattar B, Saridogan E. Comparing the treatment of endometriosis-related pain by excision of endometriosis or hysterectomy: A

multicentre prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2024;131(13):1793-804.

45. Miller L, Bhattacharyya R, Miller V. Clinical utility of presacral neurectomy as an adjunct to conservative endometriosis surgery: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6901.

46. Hu Y, Ma Y, Li W, Qu J. Long-term effects of hysteroscopic adhesiolysis on postoperative pregnancy rates and fertility outcomes in patients with intrauterine adhesions. *American Journal of Translational Research*. 2024;16(10):5605.

47. Kalaitzopoulos D, Samartzis N, Kolovos G, Mareti E, Samartzis E, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC women's health*. 2021;21:1-9.

48. Guo H, Du T, Gao H, Xi Q, Wu L, Lyu Q, et al. The comparison of two different protocols ultra-long versus medroxyprogesterone acetate in women with ovarian endometriosis: a prospective randomized controlled trial. *Reproductive health*. 2022;19(1):198.

49. Bianchi P, Guo SW, Habiba M, Benagiano G. Utility of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of abnormal uterine bleeding and dysmenorrhea: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(19):5836.

50. La Torre F, Vannuccini S, Toscano F, Gallucci E, Orlandi G, Manzi V, et al. Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability. *Gynecological Endocrinology*. 2024;40(1):2336121.

51. Wu H, Liu JJ, Ye ST, Liu J, Li N. Efficacy and safety of dienogest in the treatment of deep infiltrating endometriosis: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;

52. Veth V, van de Kar M, Duffy J, van Wely M, Mijatovic V, Maas J. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(6).

53. Yan H, Shi J, Li X, Dai Y, Wu Y, Zhang J, et al. Oral gonadotropin-releasing hormone antagonists for treating endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2022;118(6):1102-16.

54. Cochrane Methods Bias. ROBINS-I V2 tool [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2>

55. National Heart, Lung and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

56. Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertility and Sterility* [Internet]. marzo de 2022 [citado 9 de julio de 2025];117(3):583-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028221022147>
57. Donnez J, Becker C, Taylor H, Carmona Herrera F, Donnez O, Horne A, et al. Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3). *Human Reproduction* [Internet]. 3 de junio de 2024 [citado 10 de julio de 2025];39(6):1208-21. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/39/6/1208/7656387>
58. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. *BMC Womens Health*. 21 de junio de 2021;21(1):250.
59. Khalifa E, Mohammad H, Abdullah A, Abdel-Rasheed M, Khairy M, Hosni M. Role of suppression of endometriosis with progestins before IVF-ET: a non-inferiority randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 30 de marzo de 2021;21(1):264.
60. Niakan G, Rokhgireh S, Ebrahimpour M, Mehdizadeh Kashi A. Comparing the Effect of Dienogest and OCPS on Pain and Quality of Life in Women with Endometriosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Iran Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 10 de julio de 2025];24(9):670-7. Disponible en: <http://aimjournal.ir/Article/aim-19416>
61. Caruso S, Cianci A, Iraci Sareri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17 β -estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. *BMC Womens Health*. 10 de mayo de 2022;22(1):146.
62. Cao M, Hu Y, Xiao J, Li S, Lin Y, Liu J, et al. Effectiveness and safety of GnRH antagonist originator and generic in real-world clinical practice: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol* [Internet]. 14 de junio de 2024 [citado 9 de julio de 2025];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1358278/full>
63. Hassanein EM, Szelényi Z, Szenci O. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) and Its Agonists in Bovine Reproduction I: Structure, Biosynthesis, Physiological Effects, and Its Role in Estrous Synchronization. *Animals* [Internet]. 15 de mayo de 2024 [citado 9 de julio de 2025];14(10):1473. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2615/14/10/1473>
64. Tijani EO, Ajayi LO, Tijani OS, Akano OP, Ajayi AF. Current and emerging therapies for endometriosis-associated pain: a review. *Middle East Fertil Soc J* [Internet].

15 de abril de 2025 [citado 9 de julio de 2025];30(1). Disponible en: <https://mefj.springeropen.com/articles/10.1186/s43043-025-00221-0>

65. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* [Internet]. 4 de marzo de 2022 [citado 9 de julio de 2025];2022(2). Disponible en: <https://academic.oup.com/hropen/article/doi/10.1093/hropen/hoac009/6537540>

66. Breidbart E, Ilkowitz J, Regelman MO, Ashraf AP, Gourgari E, Kamboj MK, et al. Precocious Puberty and GnRH Analogs: Current Treatment Practices and Perspectives among US Pediatric Endocrinologists. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 8 de mayo de 2024 [citado 9 de julio de 2025];1-12. Disponible en: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000539011>

67. Li RR, Xi Q, Tao L, Sheng W, Zhao CC, Wu YJ. A systematic review and Bayesian analysis of the adverse effects of dienogest. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 9 de julio de 2025];25(1). Disponible en: <https://bmcparmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40360-024-00767-1>

68. Zou S, Ouyang M, Zhao Y, Cheng Q, Shi X, Sun M. A disproportionality analysis of adverse events caused by GnRHAs from the FAERS and JADER databases. *Front Pharmacol* [Internet]. 4 de julio de 2024 [citado 9 de julio de 2025];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1392914/full>

69. Xin L, Ma Y, Ye M, Chen L, Liu F, Hou Q. Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 19 de enero de 2023 [citado 10 de julio de 2025];308(4):1047-56. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00404-022-06862-0>



Universidad
Católica
de Cuenca

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

CÓDIGO: F – DB – 30
VERSION: 01
FECHA: 2021-04-15
Página 1 de 1

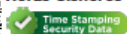
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Doménica Alexandra Heras Cisneros portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105990030**. Declaro ser el autor de la obra: **"Eficacia del dienogest en el tratamiento de la endometriosis frente a los análogos de la GnRH: revisión sistemática"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **12 de octubre de 2026**



Domenica Alexandra
Heras Cisneros



Doménica Alexandra Heras Cisneros

C.I. 0105990030

www.ucacue.edu.ec