

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

ABORDAJE INICIAL DE LA ENDOMETRIOSIS

Octubre 2023



Ministerio de Salud
Argentina

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA

ABORDAJE INICIAL DE LA ENDOMETRIOSIS

Octubre 2023

La presente guía fue aprobada por la Resolución 3795/2023 del Ministerio de Salud de la Nación. Contiene lineamientos para la aplicación en instituciones públicas, privadas y obras sociales.

AUTORIDADES NACIONALES

Presidente de la Nación

Alberto Fernández

Ministra de Salud

Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud

Sandra Marcela Tirado

Secretario de Calidad en Salud

Alejandro Federico Collia

Subsecretario de Estrategias Sanitarias

Juan Manuel Castelli

Subsecretario de Calidad, Regulación y Fiscalización

Claudio Antonio Ortiz

Directora Nacional de Servicios de Salud y Regulación Sanitaria

María Teresita Ithurburu

Director Nacional de Abordaje por Curso de Vida

Marcelo Daniel Bellone

Directora Nacional de Salud Sexual y Reproductiva

Valeria Isla

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. ABORDAJE INICIAL DE LA ENDOMETRIOSIS

Octubre 2023

COORDINACIÓN GENERAL

Carrera, Ana: Dra. en Trabajo Social - Asesora de la Secretaria de Acceso a la Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Isla, Valeria: Directora Nacional de Salud Sexual y Reproductiva de la Secretaria de Acceso a la Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Balaciano, Giselle: Licenciada en Nutrición. Magíster en Efectividad Clínica - Asesora Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, Subsecretaría de Calidad, Regulación y Fiscalización, Secretaría de Calidad en Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Bengolea, Agustín: Médico clínico. Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias - Asesor Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, Subsecretaría de Calidad, Regulación y Fiscalización, Secretaría de Calidad en Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Lev, Débora: Médica pediatra. Diplomada en Epidemiología - Asesora Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, Subsecretaría de Calidad, Regulación y Fiscalización, Secretaría de Calidad en Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Sanguine, Verónica: Médica tocoginecóloga. Candidata a magíster en efectividad clínica - Asesora Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, Subsecretaría de Calidad, Regulación y Fiscalización, Secretaría de Calidad en Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

COORDINACIÓN Y DESARROLLO TÉCNICO

Luchetti, Gabriela: Médica gineco obstetra, Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción, Magister en Género, Sociedad y Políticas. Profesora adjunta Ginecología y obstetricia Facultad de ciencias médicas Universidad Nacional del Comahue - Investigadora del Centro Universitario de Estudios sobre Salud Economía y Bienestar (CUESEB).

Montero, Guadalupe: Médica, Especialista en Clínica Médica. Candidata a magister en efectividad clínica Asistente de docencia, Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional del Comahue – Investigadora del Centro Universitario de Estudios sobre Salud Economía y Bienestar (CUESEB).

EQUIPO COLABORADOR

Asprea, Ignacio: Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Diplomado en Gestión de redes de salud. Docente medicina UNAJ - Equipo de la Dirección Nacional de Cursos de Vida, Subsecretaría de Estrategias Sanitarias, Secretaria de Acceso a la Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Lini Chein, Marina: Médica especialista en medicina general. Magister en Epidemiología y Gestión. UNLA - Asesora de capacitación y proyectos de la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, Secretaria de Acceso a la Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Matía, Marisa: Lic. en Cs. de la Educación. Candidata a Mg. en Salud Pública - Asesora de capacitación y proyectos de la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, Secretaria de Acceso a la Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

Valiente, Odilia Estela: Médica especialista en medicina general y/o de familia. Sexóloga clínica. Candidata a magister en SSSS - Asesora técnica especializada de la Dirección Nacional Abordaje Integral de Enfermedades No Trasmisibles, Subsecretaría de Estrategias Sanitarias, Secretaria de Acceso a la Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

PANELES EXPERTOS, PACIENTES Y ÁREAS DE MINISTERIO DE SALUD DE PROVINCIAS POR REGIÓN

ORGANIZACIONES CIENTÍFICAS	
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)	Titular: Dr. Luis María Auge Suplente: No se designó
Sociedad Argentina de Endometriosis (SAE)	Titular: Dr. Leandro Fusaro Suplente: Dra. Milagros Dastugue
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA)	Titular: Dr. Felipe Jofre Suplente: No se designó
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la provincia de Buenos Aires (SOGBA)	Titular: Dr. Roberto Ovando Suplente: Dr. Edgardo Rolla
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la provincia de Córdoba (SOGC)	Titular: Dra. Maria Matilde Quaranta Suplente: Dr. Humberto José Dionisi
Federación Argentina de Medicina General (FAMG)	Titular: Dr. Edgardo Portnoy Suplente: Dra. Viviana Mazur
Sociedad Argentina de Radiología (SAR)	Titular: Dra. Mariángeles Gómez Suplente: Dra. Daniela Edith Simbler

CONICET	
Instituto de Investigaciones Biológicas dependiente de Universidad Nacional de San Luis y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IMIBIO-SL y UNSL-CONICET)	Titular: Dra. Marilina Casais (Dra. en Bioquímica Especialista en Bioquímica Clínica - Área Endocrinología) Suplente: No se designó
Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental del CONICET	Titular: Dra. Rosa Inés Barañao (Dra. en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Investigadora Principal del CONICET y directora del Laboratorio de Inmunología de la Reproducción en el Instituto de Biología y Medicina Experimental) Suplente: no se designo

ORGANIZACIONES DE PACIENTES	
Asociación Civil Pacientes Argentinas con Endometriosis (PAE)	Titular: María Elizabeth Amarillo (presidenta de la asociación civil Pacientes Argentinas con Endometriosis) Suplente: Nancy Lorena Almirón
ENDOHERMANAS (Asociación Civil Endohermanas, Mujeres Autoconvocadas con Endometriosis)	Titular: Alicia Sánchez Abella (presidenta) Suplente: Stella Maris Forastieri (secretaria)
Endolazos San Luis	Titular: Natalia Pamela Luna Suplente: Rocío María Celeste Aparicio
Asociación Civil ViviEndo – Salta	Titular: Presidenta Elizabeth del Milagro Solís Suplente: Secretaria Andrea Verónica Belmonte Ávila

REFERENTES PROVINCIALES	
Provincia de Tucumán Referente y coordinador Programa Endometriosis de Tucumán	Titular: Dr. Gabriel Ale Suplente: Dra. Elena Hurtado
Provincia de Tierra del Fuego Dirección de Atención Primaria de la Salud Zona Sur	Titular: Dra. Silvia Carina Bernardi (médica tocoginecóloga - médica de planta de APS en CAPS N.º 6 Ushuaia) Suplente: Dra. Claudia Verónica Salvay (médica especialista en Medicina General)
Provincia de Santa Fe Referente Salud Sexual, Reproductiva y Diversidad	Titular: Dr. Diego Iglesias Suplente: Dr. Pablo Piacentini
Provincia de Formosa Ministerio de Desarrollo Humano	Titular: Dra. Laura Beatriz Filippini (directora de Coordinación de Establecimientos de 1º y 2º nivel del Ministerio de Desarrollo Humano) Suplente: Dra. Guillard Carina
Provincia de Misiones Referente Salud Sexual y Procreación Responsable	Titular: Dra. Maria Fernanda Aquino Suplente: Lic. Norma Beatriz Miño
Referente APS MSAL	Titular: Dra. Maia Steiman Suplente: Dr. Patín

Revisión externa

Edgardo Ábalos: Investigador invitado de CEDES, consultor externo del departamento de Salud Materna, del Recién Nacido, Infantil, Adolescente y Curso de Vida de la OMS, Co-coordinador del Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva de la Argentina.

Sandra Formia: Médica especialista en Ginecología y Obstetricia. Asesora técnica de la Dirección Provincial de Salud Sexual y Reproductiva del Ministerio de Salud de Santa Fe. Docente de Grado y Posgrado Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Rosario.

Edición: Andrea Franco

Diseño: Facundo Gingarelli

Luchetti, Gabriela

Guía de práctica clínica abordaje inicial de la endometriosis / Gabriela Luchetti ; Guadalupe Montero. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-950-38-0339-4

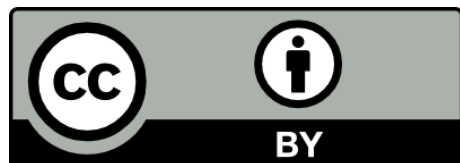
1. Endometriosis. 2. Guías. 3. Salud Pública. I. Montero, Guadalupe. II. Título.
CDD 362.1981

Cita sugerida: Ministerio de Salud de la Nación (2023). Guía de práctica clínica. Abordaje inicial de la endometriosis. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

Este documento sigue los lineamientos de lenguaje inclusivo establecidos por el Ministerio de las Mujeres, Géneros y Diversidad (2020) y por la Resolución 952/2022 del Ministerio de Salud de la Nación.

Se agradece la contribución técnica y financiera de la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ellas son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Este documento también contó con el aporte del financiamiento del Ministerio de Salud de la Nación con fondos del Tesoro Nacional Argentino.



Se autoriza la reproducción total o parcial de los textos aquí publicados, siempre y cuando no sean alterados, se asigne los créditos correspondientes y no sean utilizados con fines comerciales. Distribución gratuita

Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva

Bernardo de Irigoyen 296, pisos 2 y 3, CABA, (CP 1072)

saludsexual@msal.gov.ar

Línea Salud Sexual: 0800 222 3444

ABREVIATURAS

ACOG: Acrónimo en inglés "American College Obstetricians and Gynecologist" (Sociedad de Ginecólogos y Obstetras de EE.UU.).

AGREE: Acrónimo del inglés "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation" (Valoración de lineamientos de investigación y evaluación), metodología para la evaluación de guías de práctica clínica.

AINE: Antinflamatorios no esteroideos.

AMSTAR: Acrónimo en inglés "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" (Herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas).

AOC: Anovulatorios orales combinados.

AHRQ: Acrónimo en inglés "Agency for Healthcare Research and Quality" (Agencia de EE.UU. de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

BVS: Biblioteca virtual de salud.

DNSSR: Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva.

ECA: Estudio controlado aleatorizado.

EPH30: Acrónimo en inglés "Endometriosis Health Profile" (cuestionario de evaluación de calidad de vida para personas que padecen endometriosis).

ESHRE: Acrónimo en inglés "European Society Human Reproduction and Embryology" (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología).

FSRHC: Acrónimo en inglés "Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare" (Sociedad de Salud sexual y Reproductiva del Reino Unido Productora de guías clínicas).

GEG: Grupo elaborador de la guía.

GIN: Acrónimo en inglés "Guidelines International Network" (Organismo que compila guías clínicas).

GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofinas.

GPC: Guía de práctica clínica.

GRADE: Acrónimo en inglés "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (Sistema de clasificación de la calidad de la evidencia científica a fin de establecer diferentes grados de recomendación).

HRQoL: Acrónimo en inglés "Health Related Quality of Life" (Cuestionario de evaluación de la calidad de vida).

MAR: Metaanálisis en red.

MESh: Acrónimo en inglés "Medical Subjects Headings" (Encabezamientos descriptores de material de la Biblioteca Nacional de Medicina, de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.).

MSAL: Ministerio de Salud de la Nación.

NICE: Acrónimo en inglés "National Institute of Clinical Excellence" (Instituto de Excelencia Clínica del Reino Unido. Productor de Guías Clínicas.)

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PICO: Acrónimo Paciente, Intervención, Comparación, Outcome/desenlace.

PRISMA: Acrónimo en inglés "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (Elementos de Reporte Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis).

SAS: Secretaría de Acceso a la Salud.

SIGN: Acrónimo en inglés "Scottish Intercollegiate Guidelines Network" (Compilador de Guías Clínicas).

SoF: Acrónimo en inglés "Summary of Findings" (Resumen de los hallazgos).

SOGC: Acrónimo en inglés "Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada" (Sociedad de Ginecólogos y Obstetras de Canadá).

RANZCOG: Acrónimo en inglés "Royal Australian and New Zealand National College of Obstetricians and Gynecologists" (Sociedad de Ginecólogos y Obstetras de Australia y Nueva Zelanda. Productores de Guías Clínicas).

RCOG: Acrónimo en inglés "Royal College Obstetricians and Gynecologist" (Sociedad de Ginecólogos y Obstetras del Reino Unido).

WES: Acrónimo en inglés "World Endometriosis Society" (Sociedad Mundial de Endometriosis).

INDICE

Resumen de las recomendaciones y puntos de buena práctica	8
PARTE 1: Introducción	11
Antecedentes	13
Justificación	13
Alcances de la guía	14
¿Cómo utilizar esta guía?	15
Actualización de esta guía	17
PARTE 2: Metodología	16
Desarrollo metodológico	17
Conformación del grupo elaborador (GEG)	17
Declaración de conflictos de interés	17
Resultado de las declaraciones	18
Formulación de las preguntas PICO e Identificación de los desenlaces	18
Selección de la guía para adaptar	20
Construcción de los perfiles de evidencia	21
Certeza de la evidencia	22
Proceso de elaboración de las recomendaciones	22
Incorporación de consideraciones relacionadas con la aceptabilidad, el impacto sobre los costos, la equidad y la implementación	23
Revisión externa	23
PARTE 3: Marco de la evidencia a las recomendaciones	24
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	50
ANEXO I: Diagrama de flujo PRISMA. Búsqueda bibliográfica Guías de Práctica Clínica Endometriosis	51
ANEXO II: Resumen de trabajo con AGREE	52
ANEXO- III: ACTUALIZACIÓN. Descripción de las búsquedas	53
ANEXO IV: Tablas SOF	58
ANEXO V: Valoración de Conflictos de Interés	86

Resumen de las recomendaciones y puntos de buena práctica

PREGUNTA PICO 1

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ¿es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos, solos o asociados a otros tratamientos para la reducción del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global muy baja
--	---	--

Puntos de buena práctica:

- Analice los beneficios y riesgos de los analgésicos, teniendo en cuenta las comorbilidades y las preferencias de la persona.
- Considere una prueba breve de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) solo o en combinación con otro tratamiento.
- Si una prueba de un AINE (solo o en combinación) no proporciona un alivio adecuado del dolor, considere otras formas de manejo del dolor y derivación para una evaluación adicional.

PREGUNTA PICO 2

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con anovuladores orales combinados (AOC) es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de anovuladores orales combinados (AOC) para el tratamiento de la dismenorrea, la dispareunia y el dolor no menstrual asociados a la endometriosis	Certeza de la evidencia global muy baja
--	--	--

PREGUNTA PICO 3

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con progestágenos es efectivo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de progestágenos para la reducción del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
--	--	--

Puntos de buena práctica:

- En el terreno de la práctica las personas profesionales deberán tomar en cuenta junto a las personas pacientes los diferentes perfiles de riesgo beneficio y aceptabilidad para elegir el tipo de progestágenos y la vía de administración.

PREGUNTA PICO 4

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con sistema intrauterino liberador de progestágenos es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción del dispositivo intrauterino liberador de progestágenos para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
--	---	--

PREGUNTA PICO 5

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el uso de análogos de la GnRH es efectivo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de análogos de GnRH para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
--	---	--

Puntos de buena práctica:

- Los análogos de GnRH deberían ser manejados por profesionales con experiencia en el manejo de estos fármacos.
- Los análogos de GnRH se deberían utilizar siempre con terapia de respaldo hormonal para prevenir la pérdida de la densidad mineral ósea o los síntomas de hipoestrogenismo.
- Los análogos deberían ser considerados de segunda elección en el abordaje inicial del dolor en la endometriosis, en los casos en que anovulatorios orales combinados y progestágenos en cualquiera de sus formas hayan resultado inefectivos o no tolerados por sus efectos colaterales.

PREGUNTA PICO 6

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con antagonistas de la GnRH es efectivo para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis?

Recomendación condicional en contra	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, no se recomienda el uso de antagonistas de GnRH en el abordaje inicial de la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
--	---	--

Consideraciones adicionales:

- Estudios en curso podrían modificar la recomendación en el futuro.

PREGUNTA PICO 7

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis ¿el tratamiento con inhibidores de aromatasa, ¿es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional en contra	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, no se recomienda el uso de inhibidores de la aromatasa en el abordaje inicial del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja/muy baja
--	--	---

PARTE 1:

Introducción

La endometriosis es una condición/enfermedad ginecológica común, crónica, que afecta a mujeres y personas no binarias y género diversas que tienen o han tenido útero mayormente en edad reproductiva.

Se describe como una enfermedad inflamatoria crónica producida por la presencia de tejido endometrial implantado, por fuera de la cavidad uterina, frecuentemente en la cavidad abdomino/pelviana. Se asocia, principalmente a síntomas de **dolor pélvico crónico e infertilidad** (Johnson, 2013).

Su prevalencia general es desconocida, pero se estima que se encuentra entre el 2 y el 10 % de la población general y en un 50 % de las mujeres que consultan por infertilidad y cerca del 90 % de las mujeres que padecen dolor pélvico crónico (Esquenazi y Warner, 1997).

Aunque algunas personas con endometriosis pueden ser asintomáticas, los síntomas claves de la endometriosis, sobre todo el dolor crónico, pero también la infertilidad, no solo afectan a las personas que lo padecen, sino también a su entorno familiar y social. El impacto de la enfermedad se traslada a la calidad de vida, afectando la vida diaria, social, laboral educativa y sexual, poniendo en riesgo su salud mental y su bienestar emocional (Culley, 2013).

Otro de los problemas que caracterizan esta condición es el notable retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico confiable de endometriosis, en promedio 7 a 10 años, con todo lo que ello implica, en relación con el sufrimiento descrito y a la pérdida de la calidad de vida de las personas que la padecen y además condiciona progresión de la enfermedad y sus síntomas (Ghai, et al., 2020; Hudelist, et al., 2012; Staal, et al., 2016).

Típicamente, las personas con endometriosis se presentan en los servicios de atención primaria o de ginecología general con dolor pélvico asociado a la menstruación de comienzo cercano a la menarca (Van der Zanden, 2016).

El diagnóstico de endometriosis debería sospecharse en mujeres y otras personas desde la menarca que presenten algunos de los siguientes síntomas: dismenorrea persistente, dolor pélvico no menstrual, dispareunia profunda. Síntomas gastrointestinales durante el periodo menstrual y dolor o sangrado con la defecación o a la micción durante el periodo menstrual. Infertilidad asociada a cualquiera de los síntomas anteriores.

No se considera imprescindible confirmar la presencia de endometriosis para instituir su tratamiento, la sospecha con los criterios antedichos habilita su tratamiento empírico inicial puesto a consideración y discusión con la persona que lo padece.

El uso de imágenes, como ecografía o Resonancia magnética, se usan para el diagnóstico no invasivo, aunque su negatividad no excluye el diagnóstico (Nisemblat, 2016).

Las opciones de manejo incluyen tratamientos farmacológicos y tratamientos quirúrgicos (Leonardi, 2021).

Dado que se considera una enfermedad dependiente de estrógenos, la mayoría de los tratamientos farmacológicos actúan suprimiendo la función ovárica y por esta razón también son contraceptivos (NICE, 2017).

Los tratamientos quirúrgicos actúan destruyendo las lesiones (Leonardi, 2021).

La elección del tratamiento depende de las preferencias y prioridades de las personas que padecen la enfermedad en términos de manejo del dolor o infertilidad. También, por ser una condición crónica, las preferencias y prioridades pueden cambiar a lo largo del tiempo y con ello las estrategias terapéuticas.

Los costos de la endometriosis son comparables a los de otras enfermedades crónicas, como la diabetes y la enfermedad de Crohn (Simoens, 2007).

Existe una significativa necesidad de optimizar el diagnóstico precoz, el manejo clínico y los cuidados integrales de esta enfermedad dada la existencia de síntomas crónicos y recurrentes y el impacto potencial en la calidad de vida de las personas que la padecen.

ANTECEDENTES

Organizaciones de la comunidad de personas que padecen endometriosis se acercaron al Ministerio de Salud para llamar la atención sobre este problema de salud que afecta exclusivamente a mujeres y personas no binarias y género diversas que tienen o han tenido útero, mayormente en edad reproductiva.

La Secretaría de Acceso a la Salud del Ministerio de Salud de la Nación convocó e involucró a diversas secretarías y direcciones (Salud Sexual y Reproductiva, Calidad, Salud Perinatal y Niñez, Abordaje Integral de Enfermedades No Trasmisibles, Atención Primaria de la Salud) para que activaran estrategias y actividades que generen y/o respalden políticas públicas para el diagnóstico precoz y la atención integral de esta enfermedad.

Una de las estrategias es la elaboración de esta guía de práctica clínica para el abordaje inicial de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Una guía clínica es una herramienta de la política pública que orienta a profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisión sobre la atención más apropiada. Las recomendaciones deben basarse en evidencias y tener en cuenta las preferencias y valores de las personas afectadas.

En el caso de la endometriosis, tener una guía clínica es importante porque el síntoma inicial y persistente es el dolor crónico y esto altera la calidad de vida de cualquier persona. Esto incluye un alto impacto limitante en todos los aspectos de la vida diaria y laboral y afectación de la salud mental y el bienestar de las personas (educación, trabajo, sexualidad, vida en pareja, etc.).

A su vez, otras de las razones importantes son:

- Porque es una enfermedad crónica y progresiva y es posible lograr remisiones cuando se interviene precozmente y se realiza el tratamiento adecuado.
- Porque los tratamientos existentes tienen una efectividad y una seguridad variable y en ocasiones el acceso está limitado (Hummelshoj, 2017).
- Porque hay variabilidad inapropiada en el manejo de esta condición.
- Porque hay presión para el uso de algunos tratamientos en detrimento de otros.
- Porque hay desconocimiento y subvaloración de síntomas sobre todo en estadios tempranos de la enfermedad y ello determina diagnósticos tardíos y progresión.
- Porque hay un reclamo específico en todo el país de las mujeres que lo padecen a través de asociaciones de pacientes.
- Porque estas personas sienten frustración y desamparo, por los mitos sobre su enfermedad, la falta de conocimientos adecuados, la subestimación de sus síntomas y el sufrimiento diario.

A raíz del activismo de las personas que padecen la enfermedad, en algunas provincias argentinas se han votado leyes provinciales para llamar la atención sobre este padecimiento.

Es prioritario mejorar la accesibilidad a través de políticas públicas que sean efectivas además de aceptables y equitativas.

ALCANCES DE LA GUÍA

PROPÓSITO

La guía se propone ser un instrumento de mejora en el manejo inicial de la endometriosis dentro del sistema de salud argentino.

OBJETIVO GENERAL

Generar recomendaciones para la atención inicial integral basadas en las mejores evidencias disponibles para personas con endometriosis confirmada o sospecha de endometriosis.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Generar recomendaciones para el tratamiento inicial farmacológico del dolor en la endometriosis.

POBLACIÓN OBJETIVO

Todas las personas que padezcan endometriosis confirmada o sospecha de endometriosis.

PERSONAS USUARIAS DE LA GUÍA

Profesionales del equipo de salud que intervienen en la atención de personas con sospecha o endometriosis confirmada, particularmente aquellos que trabajan en el primer nivel de atención.

ASPECTOS DE LA ATENCIÓN QUE SE ABORDARÁN

Inicialmente se abordarán específicamente los tratamientos farmacológicos del dolor asociado a la endometriosis.

Se priorizó este aspecto de la enfermedad porque el dolor es el síntoma inicial de la enfermedad y esto impacta negativamente en la calidad de vida de las mujeres y otras personas que la padecen. Porque el dolor se cronifica y comienza a edades tempranas y es abordable desde el primer nivel de atención.

BENEFICIOS SANITARIOS ESPERADOS

Fortalecer el primer nivel de atención y habilitar a los proveedores de atención primaria y comunitarios para el diagnóstico precoz y el manejo inicial adecuado de la endometriosis.

Mejorar la equidad en el acceso a los tratamientos iniciales del dolor asociado a la endometriosis.

Mejorar los resultados de salud para las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, a través del uso de los tratamientos apropiados en el momento apropiado y por los efectores de salud apropiados.

Disminuir la variabilidad en la atención de la endometriosis.

Iniciar el proceso para la organización de equipos de trabajo en red, multidisciplinarios que afronte la atención secundaria y terciaria de la endometriosis.

¿CÓMO UTILIZAR ESTA GUÍA?

Para cada pregunta clínica planteada se presenta un grupo de recomendaciones y buenas prácticas emitidas por el panel interdisciplinario convocado. Las mismas se acompañan de la síntesis de la evidencia considerada por el panel y sus juicios acerca de los distintos criterios que conformaron el marco de la evidencia a la decisión (balance entre beneficios y riesgos, aceptabilidad, impacto sobre costos, equidad y factibilidad de implementación).

Cada recomendación presenta la certeza de la evidencia siguiendo la metodología GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Este sistema evalúa el cuerpo de evidencia en su conjunto teniendo en cuenta criterios transparentes y sistemáticos.

PARTE 1: INTRODUCCIÓN

La certeza de la evidencia se categoriza en cuatro niveles (Tabla 1). Siguiendo los lineamientos de la metodología GRADE, se asignó una dirección (a favor o en contra) y fuerza (fuerte o condicional) a las recomendaciones elaboradas.

En cuanto a la fuerza de las recomendaciones (Schuneman, et al., 2019) una recomendación fuerte es aquella en la que el panel de la guía confía en que los efectos deseables de una intervención superan sus efectos indeseables (recomendación fuerte) o que los efectos indeseables de una intervención superan sus efectos deseables (recomendación fuerte en contra).

Una recomendación condicional es aquella en la que los efectos deseables de la intervención probablemente superan los efectos indeseables (recomendación condicional a favor) o los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables (recomendación condicional en contra) pero existe una incertidumbre apreciable. Es necesario por lo tanto considerar con mayor cuidado de lo habitual las circunstancias particulares, preferencias y valores de cada paciente.

Tabla 1. Certeza en la evidencia

Certeza en la evidencia	Definición
ALTA (⊕⊕⊕⊕)	Es muy poco probable que investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación de efecto.
MODERADA (⊕⊕⊕○)	Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en el efecto y puede cambiar la estimación.
BAJA (⊕⊕○○)	Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
MUY BAJA (⊕○○○)	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Tabla 2. Fuerza de cada recomendación de acuerdo al sistema GRADE

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO.
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO.
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO.

ACTUALIZACIÓN DE ESTA GUÍA

Se realizará la actualización de esta guía cuando nueva evidencia disponible pudiera resultar beneficiosa para generar cambios en las recomendaciones emitidas sobre alguno/s de los tópicos considerados. Se estima una revisión para determinar la necesidad de actualización en tres años.

En caso de resolverse la actualización o inclusión de nuevas preguntas clínicas, el proceso de desarrollo será el descrito para este documento.

PARTE 2:

Metodología

Esta guía clínica siguió el proceso propuesto por la “Guía para la adaptación de guías de práctica clínica” elaborada por el Ministerio de salud de la Nación en 2019. De esto se desprende que se siguió una metodología sistemática para modificar una guía preexistente producida en un contexto en particular para su uso en otro contexto nuevo (una cultura diferente o una estructura organizacional distinta).

Este proceso intenta asegurar que esta nueva guía adaptada incorpora recomendaciones relevantes para el contexto en el que se desea implementar y que se han considerado las necesidades locales del sistema de salud, las prioridades en salud, la legislación, las políticas y los recursos del contexto donde será aplicada

Para esta decisión se consideraron los siguientes beneficios de adaptar guías de buena calidad: reducir los tiempos de desarrollo de guías elaboradas de nuevo; reducir la cantidad y grado de experiencia metodológica requerida por el equipo de adaptación; difundir evidencia global en salud de alta calidad a contextos donde obtenerla tomaría mucho tiempo y esfuerzo.

DESARROLLO METODOLÓGICO

El desafío de elaborar una guía de práctica clínica de buena calidad requiere contemplar los valores y preferencias de los pacientes, las posibilidades de implementación, la contribución a la equidad y la disponibilidad de recursos.

El equipo formado por personas expertas, de la comunidad y funcionarias de distintas áreas del ministerio involucradas, decidieron priorizar la generación de recomendaciones para el abordaje inicial de la enfermedad, particularmente el reconocimiento precoz de los síntomas y el tratamiento inicial farmacológico no quirúrgico del dolor.

CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR (GEG)

El equipo de trabajo es multidisciplinario e intersectorial, para que los puntos de vista de las personas usuarias potenciales de la guía estén incluidos en el proceso; que la totalidad de la evidencia relevante sea recuperada; que se contemplen los aspectos claves relacionados con el cuidado y la atención de las personas afectadas; que se detecten y analicen los problemas prácticos derivados del uso de las futuras recomendaciones y que se apoyen los procesos de implementación (MSAL, 2019).

El panel comprende a las personas expertas temáticas y a las personas pacientes o sus representantes, fueron invitadas todas las personas potenciales usuarias de la guía en forma de sociedades científicas o formadoras de opinión. Este proceso buscará garantizar el reconocimiento de la guía y de sus recomendaciones como propias por parte de las personas usuarias, y contribuirá a la implementación de esta y a la validez al proceso (MSAL, 2019).

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Para el desarrollo de las recomendaciones de presente guía de práctica clínica, se conformó un panel amplio e interdisciplinario que contó con la participación de profesionales del equipo de salud de distintas jurisdicciones, con representación federal. Las personas integrantes firmaron una declaración de conflictos de interés. Existe un conflicto de interés cuando una persona profesional experta (o alguien con quien esta persona mantiene una relación particular cercana) o bien la institución para la cual trabaja, posee algún interés financiero o de otra naturaleza capaz de influir sobre su opinión.

Cuando se decide la participación en la elaboración de un documento basado en la evidencia, se asume la responsabilidad de revelar todas las relaciones personales y económicas que podrían influir sobre las recomendaciones que el mismo contenga. Cada una de las personas integrantes del panel señaló explícitamente si existen o no potenciales conflictos de interés, por medio de sus respuestas a un cuestionario específico, con la validez de declaración jurada **ANEXO V**.

RESULTADOS DE LAS DECLARACIONES

La totalidad de las personas panelistas, tanto titulares como suplentes firmaron una declaración de conflictos de interés. De las 34 declaraciones recibidas 30 (88 %) declararon no tener ningún tipo de conflicto de interés relacionado al tema de esta GPC. Por otro lado 2 panelistas (6 %) declararon haber recibido material educativo y medicación para pacientes, finalizado en 2022. Otros 2 panelistas (6 %) declararon haberse desempeñado como personas consultoras en entidades afines, finalizado en 2022, y una además haber recibido honorarios por charlas. Esto fue evaluado por el equipo metodológico, quienes consideraron que no era necesario realizar exclusiones al momento de la votación. Las declaraciones completas se encuentran disponibles en el mail de la Secretaría de Acceso a la Salud: sas@msal.gov.ar.

FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS PICO E IDENTIFICACIÓN DE LOS DESENLACES

En concordancia con los objetivos y alcances de la guía las preguntas clínicas en formato PICO (Población-Intervención-Comparación-Desenlace/outcome) fueron redactadas por el grupo metodológico basadas en la revisión de la bibliografía y puestas a consideración de las personas s expertas temáticas y luego presentadas al panel para su validación.

Para dicha elaboración se priorizó el escenario clínico de abordaje inicial y de los tratamientos farmacológicos del dolor en la endometriosis.

Fue decisión del grupo metodológico no abordar en esta guía preguntas relacionadas el diagnóstico, los tratamientos quirúrgicos y el manejo de la infertilidad asociada a la endometriosis.

Los desenlaces de cada pregunta clínica una vez validados fueron enviados al panel junto a un cuestionario para su identificación y categorización en: poco importantes, importantes y críticos.

Para esta guía se seleccionaron los desenlaces considerados importantes y críticos por el panel.

PREGUNTA PICO 1

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ¿es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Población: Mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis.

Intervención: Tratamiento con AINE.

Comparador: Placebo.

Desenlaces clínicos	Calificación de los desenlaces	
Calidad de vida	Críticos	
Alivio del dolor (por escala validada)	Críticos	
Dismenorrea	Críticos	
Seguridad (efectos adversos asociados al tratamiento)	Importantes	

PREGUNTA PICO 2

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con anovulatorios orales combinados (AOC) es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Población: Mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis.

Intervención: Tratamiento con anovulatorios orales combinados.

Comparador: Placebo y/o otros tratamientos hormonales.

PARTE 2: METODOLOGÍA

Desenlaces clínicos	Calificación de los desenlaces	
Calidad de vida	Críticos	
Alivio del dolor (por escala validada)	Críticos	
Dismenorrea	Críticos	
Seguridad (efectos adversos asociados al tratamiento)	Importantes	

PREGUNTA PICO 3

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con progestágenos es efectivo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis?

Población: Mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis.

Intervención: Tratamiento con progestágenos.

Comparador: Placebo y/o otros tratamientos hormonales.

Desenlaces clínicos	Calificación de los desenlaces	
Calidad de vida	Críticos	
Alivio del dolor (por escala validada)	Críticos	
Dismenorrea	Críticos	
Seguridad (efectos adversos asociados al tratamiento)	Importantes	

PREGUNTA PICO 4

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con sistema intrauterino liberador de progestágenos es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Población: Mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis.

Intervención: Tratamiento con sistema intrauterino liberador de progestágenos.

Comparador: Placebo y/o otros tratamientos hormonales.

Desenlaces clínicos	Calificación de los desenlaces	
Calidad de vida	Críticos	
Alivio del dolor (por escala validada)	Críticos	
Dismenorrea	Críticos	
Seguridad (efectos adversos asociados al tratamiento)	Importantes	

PREGUNTA PICO 5

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con análogos de GnRH es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Población: mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis.

Intervención: Tratamiento con análogos de GnRH.

Comparador: Placebo y/o otros tratamientos hormonales.

Desenlaces clínicos	Calificación de los desenlaces	
Calidad de vida	Críticos	
Alivio del dolor (por escala validada)	Críticos	
Dismenorrea	Críticos	
Seguridad (efectos adversos asociados al tratamiento)	Importantes	

PREGUNTA PICO 6

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con antagonistas de GnRH, ¿es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Población: Mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis.

Intervención: Tratamiento con antagonistas de GnRH.

Comparador: Placebo y/o otros tratamientos hormonales.

Desenlaces clínicos	Calificación de los desenlaces	
Calidad de vida	Críticos	
Alivio del dolor (por escala validada)	Críticos	
Dismenorrea	Críticos	
Seguridad (efectos adversos asociados al tratamiento)	Importantes	

PREGUNTA PICO 7

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con inhibidores de la aromatasa, ¿es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Población: Mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis.

Intervención: Tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Comparador: Placebo y/o otros tratamientos hormonales.

Desenlaces clínicos	Calificación de los desenlaces	
Calidad de vida	Críticos	
Alivio del dolor (por escala validada)	Críticos	
Dismenorrea	Críticos	
Seguridad (efectos adversos asociados al tratamiento)	Importantes	

SELECCIÓN DE LA GUÍA PARA ADAPTAR

Quedaron establecidas para esta Guía de práctica clínica sobre el abordaje inicial de la endometriosis, siete preguntas clínicas sobre manejo del dolor en la endometriosis.

Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica (GPC) sobre endometriosis que puedan adoptarse o adaptarse, con un correcto diseño metodológico. Para ello, durante abril del 2023 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: guías de práctica clínica con recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de personas con endometriosis publicadas en el país y en el extranjero, desarrolladas y/o publicadas por organizaciones académicas o departamentos profesionales, publicadas entre mayo 2016 hasta mayo 2023 en idioma, español, inglés y portugués.

La búsqueda de GPC se organizó en tres componentes:

- Bases de datos genéricas y metabuscadores como Google, Pubmed, Tripdatabase y Biblioteca Virtual de Salud (BVS) Epistemonikos.
- Registros o compiladores de guías clínicas: National Guideline Clearinghouse (NGC) de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Guías Salud España, Magic App Canadá, CMA Infobase, y GIN (Guidelines international Network).
- Organismos productores de guías de práctica clínica: National Institute of Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Organización Mundial de la Salud (OMS), Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada (SOGC), Royal Australian and New Zealand National College of Obstetricians and Gynecologists (RANZCOG), World Endometriosis Society (WES).

PARTE 2: METODOLOGÍA

En todos los casos teniendo en cuenta las características de cada componente, para el uso de palabras clave se utilizaron los términos MeSH (vocabulario médico controlado) y términos de texto libre con filtros de tipo de estudios y años de publicación. Algunos de los términos usados fueron “guideline”, “guidance”, “consensus” y “endometriosis”. Se elaboró una estrategia de búsqueda sensible, con la finalidad identificar el mayor número posible de guías sobre el tema. Se revisaron también referencias de todas las guías relacionadas para incluir más guías potenciales.

Las GPC fueron identificadas y seleccionadas por dos investigadoras (GM y GL) en forma independiente y luego consensuados los hallazgos.

Luego de eliminar los documentos duplicados se realizó la selección de guías que cumplieran los criterios de inclusión en dos pasos: screening de títulos y resúmenes, seguida de un screening de los textos completos potencialmente elegibles. Los resultados numéricos de la búsqueda se encuentran en la Tabla PRISMA del **ANEXO I**. En este proceso quedaron seleccionadas tres guías de práctica clínica de endometriosis que cumplieran con el requisito de reportar la evidencia con la metodología GRADE y que respondían a los criterios de inclusión y a las preguntas PICO planteadas.

Cada GPC, de las tres incluidas, fue evaluada por las dos investigadoras según la Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II (AGREE-II) para decidir objetivamente cuál de las tres sería la elegida para adaptar. Según las “Instrucciones para la investigación y evaluación de guías clínicas del sistema II” se evaluaron 23 ítems en los siguientes 6 campos, incluido el alcance y el propósito (3 ítems), la participación de las partes interesadas (3 ítems), la rigurosidad del desarrollo (8 ítems), la claridad de la presentación (3 ítems), la aplicabilidad (4 ítems) y la independencia editorial (2 ítems). Finalmente, se realizó una evaluación integral de acuerdo con las puntuaciones. Dos investigadores (GM-GL) calificaron cada ítem del 1 (muy en desacuerdo) al 7 (muy de acuerdo).

Un resumen de este proceso y sus resultados se presenta en los **ANEXOS I y II**.

CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE EVIDENCIA

La guía identificada y seleccionada para su adaptación considerada de alta calidad según el proceso descrito fue la de la European Society Human Reproduction and Embriology (ESHRE 2022), elaborada por el ESHRE Endometriosis Group y publicada en 2022.

Se plantearon los tres escenarios posibles en relación con las preguntas PICO de la futura guía elaboradas en la etapa anterior y las preguntas PICO de la guía de referencia para actualizar.

- a) Escenario 1: Se identificó un perfil de evidencia que responde a determinada pregunta que no necesita actualización y puede ser adaptado.
- b) Escenario 2: Se identificó un perfil de evidencia que responde a determinada pregunta, pero necesita actualización.
- c) Escenario 3: No se identifican perfiles de evidencia que respondan a la pregunta.

Para cada una de las preguntas clínicas que integran esta guía se realizó una búsqueda para localizar todos los estudios que pudieran haberse publicado desde la fecha en la que finalizó la búsqueda bibliográfica de la Guía ESHRE 2022 (diciembre 2020) a abril del 2023. Se revisaron las bases de datos Pubmed, Epistemonikos y la biblioteca Cochrane en búsqueda de únicamente trabajos trabajos aleatorizados y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis desde 2020 a 2023.

El equipo metodológico llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible explorando los sitios de búsqueda o bases de datos: Cochrane Library, Cochrane (Bases de Datos incluidas: PUBMED, CLINICALTRIALS; ICTRP), Pubmed, Epistemonikos, Biblioteca Virtual de Salud, Plos One, Medrxiv, Scielo. Se realizó asimismo una búsqueda manual complementaria y búsqueda de revisiones sistemáticas actualizadas a fin de identificar estudios primarios potencialmente relevantes.

Se utilizaron, como criterios generales de inclusión, los siguientes: fecha posterior a la búsqueda de las revisiones sistemáticas de la guía de referencia (ESHRE) tomadas como base, ensayos controlados aleatorizados en idiomas inglés, español o portugués.

Para cada pregunta se utilizaron, como estrategias de búsqueda, distintas combinaciones pertinentes de términos MESH y lenguaje no controlado, adaptando la estrategia a los requerimientos de las distintas bases de datos. Un resumen de esta búsqueda se detalla en el **ANEXO III**.

Para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas halladas, se utilizó la herramienta AMSTAR (Shea, 2017) y para valorar el riesgo de sesgo de los ensayos primarios la herramienta Cochrane RoB 2.0. (Sterne, 2019).

Una vez identificadas las publicaciones pertinentes, el equipo metodológico extractó y analizó la información provista por los distintos estudios. Los datos fueron separados según el desenlace evaluado y se actualizó, cuando fue necesario, la síntesis cuantitativa de los resultados (metaanálisis) proveniente de las revisiones sistemáticas de base, a fin de incluir en ella los resultados de nuevos estudios primarios recuperados.

La evidencia considerada relevante fue sintetizada en tablas de resumen de resultados de acuerdo con lo propuesto por la metodología GRADE (Guyatt, 2012).

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Se definió la certeza de la evidencia valorando los distintos aspectos propuestos por el grupo de trabajo GRADE: riesgo de sesgo, imprecisión, inconsistencia, información indirecta y riesgo de sesgo de publicación.

La evaluación fue realizada de manera independiente por el equipo metodológico y con los aportes del panel para la elaboración de esta GPC, por lo cual no coincide necesariamente con la presentada en las revisiones sistemáticas tomadas como base.

PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Para cumplir el proceso de desarrollo de los marcos de la Evidencia a la Decisión (EtD). Se enviaron en consulta al panel los perfiles de la evidencia relevada para la actualización de las recomendaciones de la guía de referencia.

Las personas integrantes del panel valoraron la síntesis de evidencia confeccionada por el equipo metodológico y emitieron de manera independiente sus juicios sobre todos los criterios considerados en el marco de la Evidencia a la Decisión.

La información recibida posconsulta respecto de los juicios del panel sobre los balances de riesgos y beneficio, la aceptabilidad, los costos, la equidad, la factibilidad en la implementación de la evidencia encontrada y valorada para cada pregunta clínica, se integró a la confección de los marcos de la Evidencia a la Decisión preliminares, para ser revisadas en una instancia sincrónica en la que se definieron las recomendaciones finales.

La fuerza y dirección de las recomendaciones fue valorada por el panel alcanzando consenso en todos los casos, sin que hubiera sido necesario utilizar la instancia de votación.

Para una recomendación puntual el panel acordó votar una recomendación condicional en contra, a pesar de que la evidencia muestra beneficios a favor de la intervención con certeza en la evidencia global baja, teniendo en cuenta que se refiere a tratamientos no disponibles en nuestro país al momento de emitir la recomendación. El panel acordó agregar dentro las consideraciones generales que estudios en curso podrían modificar la recomendación en el futuro.

INCORPORACIÓN DE CONSIDERACIONES RELACIONADAS CON LA ACEPTABILIDAD, EL IMPACTO SOBRE LOS COSTOS, LA EQUIDAD Y LA IMPLEMENTACIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica para cada pregunta clínica, a fin de identificar estudios que aportaran información relevante sobre los aspectos mencionados, la misma se resumió de manera narrativa e incluyó en los marcos de la evidencia a la decisión siendo valorada y contextualizada por el panel. Cuando no se presentó evidencia, los juicios sobre estos criterios se sustentaron enteramente en las estimaciones y experiencia de todos los integrantes del panel interdisciplinario.

REVISIÓN EXTERNA

Edgardo Ábalos: Investigador invitado de CEDES, consultor externo del departamento de Salud Materna, del Recién Nacido, Infantil, Adolescente y Curso de Vida de la OMS, Co-coordinador del Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva de la Argentina.

Sandra Formia: Médica especialista en Ginecología y Obstetricia. Asesora técnica de la Dirección Provincial de Salud Sexual y Reproductiva del Ministerio de Salud de Santa Fe. Docente de Grado y Posgrado Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Rosario.

PARTE 3:

Marco de la evidencia a las recomendaciones

PREGUNTA PICO 1

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ¿es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

<p>Recomendación condicional a favor</p>	<p>En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos, solos o asociados a otros tratamientos para la reducción del dolor asociado a la endometriosis</p>	<p>Certeza de la evidencia global muy baja</p>
---	--	---

Puntos de buena práctica:

- Analice los beneficios y riesgos del uso de los analgésicos, teniendo en cuenta las comorbilidades y las preferencias de la persona.
- Considere una prueba breve de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) solo o en combinación con otro tratamiento.
- Si una prueba de un AINE (solo o en combinación) no proporciona un alivio adecuado del dolor, considere otras formas de manejo del dolor y derivación para una evaluación adicional.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y DE LOS JUICIOS EMITIDOS POR EL PANEL

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS:

Para la valoración de la eficacia y seguridad se adaptó una RS Cochrane (Brown, 2017) que analiza dos ensayos controlados aleatorizados (ECA), solo uno aportó datos que fueron incluidos en el análisis (24 participantes). La intervención consistía en el uso de 275 mg de naproxeno, 4 veces al día durante dos ciclos menstruales y luego un cross over a placebo. Todos los resultados fueron auto informados mediante un cuestionario, que se completó inmediatamente después de cada ciclo menstrual. Se evaluó: alivio excelente a moderado del dolor causado por la endometriosis, medido después de cada ciclo menstrual (puntuación de 3 a -1); efectos no deseados del tratamiento (fatiga, aturdimiento, edema del párpado y dolor torácico (n = 4 mientras tomaba naproxeno sódico); hipomenorrea, diarrea, aumento de la diuresis, dolor de cabeza, dolor epigástrico, náuseas y vómitos, temblores y mareos (n = 7 mientras tomaba placebo) y requerimientos de medicación adicional.

No se reportaron calidad de vida, ni satisfacción de la persona participante con el tratamiento.

Mediante el método GRADE, la certeza de la evidencia se consideró muy baja. La evidencia se disminuyó por riesgo de sesgo y por imprecisión (intervalos de confianza amplios y evidencia basada en un único ensayo pequeño).

Resultados (Tabla SOF1)

Proporción de pacientes con alivio global del dolor: la evidencia es incierta respecto de la eficacia de los AINE (naproxeno) para el alivio del dolor comparado con placebo (certeza muy baja, ⊕○○○).

Necesidad de analgesia adicional: la evidencia es incierta respecto a la necesidad de usar analgesia adicional en personas que usan AINE para el alivio del dolor asociado a la endometriosis comparado con placebo (certeza muy baja, ⊕○○○).

Efectos secundarios: la evidencia es incierta respecto al riesgo del uso de AINE para el alivio del dolor asociado a la endometriosis comparado con placebo (certeza muy baja, ⊕○○○).

BALANCE RIESGO BENEFICIO

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria de evolución crónica, que produce dolor crónico, que no tiene hasta el momento una cura definitiva, cuyos tratamientos varían en sus formas de administración, tolerabilidad y perfil de efectos colaterales y adversos y cuyas opciones terapéuticas tienen una efectividad limitada (no proporcionan siempre un alivio sostenido o suficiente), existe un interés emergente y se vuelve crítico, conocer las preferencias de las pacientes e incluirlas en los balances de riesgo beneficio.

Los AINE solamente se indican para el alivio sintomático del dolor, pero no tienen influencia en la mejoría de la enfermedad en sí misma (Hansen, 2010). En principio el alivio temprano del dolor podría evitar tratamientos más invasivos y cronificación del dolor o sensibilización neuropática central o periférica (Oladosu, 2018). Otro de los beneficios es la posibilidad de asociar los AINE a otros tratamientos para la mejoría sintomática (ESHRE, 2022).

Algunos efectos colaterales de los AINE como el dolor epigástrico y las náuseas, entre otros leves, suelen ser tolerados para aliviar el dolor.

El panel considero beneficioso su uso en el desarrollo inicial de la enfermedad y asociado a tratamientos hormonales.

ACEPTABILIDAD

Los AINE son el primer escalón en el tratamiento de muchos tipos de dolor (OMS escala terapéutica del dolor) y, entre ellos, para el dolor menstrual (dismenorrea) que en la mayoría de los casos es el síntoma inicial marcador de endometriosis.

La aceptabilidad de estos deviene de su accesibilidad, aunque están asociados a un amplio espectro de efectos colaterales y a una efectividad con limitada calidad de evidencia. Ambas situaciones (efectos adversos y efectividad limitada) determinarían discontinuación de su uso (Marjoriebanks, 2015).

A pesar de esto, el manejo sintomático del dolor usando analgésicos accesibles como los AINE disponibles, es muy importante para las mujeres que padecen dolor asociado a endometriosis, porque se trata de un dolor recurrente y potencialmente crónico (NICE, 2017).

El panel consideró ampliamente aceptable el tratamiento con AINE.

COSTOS

No se encontró evidencia económica sobre el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en la endometriosis. Tampoco se encontró evidencia directa del uso de analgésicos AINE combinados con otros tratamientos (Simoens, 2007). Aunque estas drogas y su uso son muy conocidos, la dosificación, la forma de prescripción y los costos indirectos, generan incertidumbre acerca del verdadero costo de prescribir una droga sobre otra y a esto se suma que la mayoría de ellas en nuestro país son drogas de "venta libre". El panel coincide con los criterios de bajo costo y accesibilidad para el uso de AINE.

EQUIDAD

En general hay amplio acceso a los antiinflamatorios no esteroideos, por la venta libre y por la provisión por parte del estado. Son medicamentos de amplio acceso. El panel considero que el uso de AINE no presenta problemas de equidad.

FACTIBILIDAD EN LA IMPLEMENTACIÓN

En el contexto de la gestión integral de la endometriosis, los AINE representan una opción terapéutica factible. El panel acordó que es un tratamiento factible de implementar debido a la disponibilidad de estos fármacos en los botiquines de atención primaria en el sistema de salud.

JUSTIFICACIÓN DE LA DIRECCIÓN Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

El comité evaluó la posibilidad de utilizar antiinflamatorios no esteroides (AINE) en el tratamiento de la endometriosis, a pesar de la ausencia de evidencia directa que respalde su eficacia. Después de una cuidadosa evaluación, se concluyó que los beneficios potenciales de los AINE podrían superar los posibles riesgos, especialmente cuando se emplean para aliviar el dolor asociado con la endometriosis. Se tomaron en con-

PARTE 3: MARCO DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES

sideración factores significativos, como la equidad en el acceso al tratamiento y las diferentes opciones de AINE disponibles. Se ha decidido emitir una recomendación a favor de la utilización de antiinflamatorios no esteroides en períodos cortos, considerando las preferencias individuales de cada paciente.

Dado el nivel limitado de certeza de la evidencia disponible, la recomendación se presenta de manera condicional, lo que permite adaptar las decisiones clínicas según los valores y preferencias de cada paciente. Se reconoce que la aceptación de los AINE podría variar según la experiencia personal de cada paciente, lo que justifica esta formulación flexible de la recomendación.

PREGUNTA PICO 2

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con anovulatorios orales combinados (AOC) es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de anovulatorios orales combinados (AOC) para el tratamiento de la dismenorrea, la dispareunia y el dolor no menstrual asociados a la endometriosis	Certeza a de la evidencia global muy baja
--	---	--

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y DE LOS JUICIOS EMITIDOS POR EL PANEL

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

La evidencia proviene de una RS Cochrane (Brown, 2018) que analizó 5 ensayos aleatorizados (ECA). Solamente 3 de estos aportaron datos que fueron incluidos en el análisis (404 participantes). La intervención en los estudios incluidos consistía en el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) destinados a aliviar los síntomas del dolor asociado a la endometriosis. La intervención fue: estradiol 20 µg + drospirenona 3 mg o etinilestradiol 0,035 mg + noretisterona 1 mg. Se evaluaron como resultados finales: dolor auto reportado medido por escala visual análoga (EVA) del 0 al 100 para dismenorrea al final del tratamiento, dolor cíclico no menstrual y dispareunia, satisfacción de los participantes con el tratamiento, puntuaciones de calidad de vida, suspensión del tratamiento y efectos adversos. Los resultados se midieron cuando fue posible a los 6 y 12 meses.

Se incorporan dos ensayos para la comparación de AOC con otros tratamientos. Un ECA de 57 pacientes compara análogos de GnRH (goserelina 3,6 mg en depósito subcutánea mensual) con AOC monofásicos. Mide como resultado a los 6 meses, dismenorrea, dolor no menstrual con escala de dolor (EVA), abandono del tratamiento y efectos adversos.

Dos ECA compararon AOC con dienogest, uno de 197 participantes (Caruso, 2022) y otro de 70 participantes (El Taha, 2021). Los estudios incluidos fueron publicados entre 1993 y 2022.

Resultados AOC versus placebo (Tabla SoF2)

Dos ensayos compararon AOC con placebo. Estos estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo. Para los resultados GRADE la certeza de la evidencia fue muy baja. Se bajo la certeza en la evidencia por problemas en la secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación e imprecisión.

La evidencia acerca del tratamiento con AOC sobre la dismenorrea, reducción del dolor no menstrual, y nivel de satisfacción con el tratamiento comparados con placebo en mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis es incierta (certeza muy baja, ⊕○○○).

Eventos adversos:

En estos ensayos la evidencia acerca del tratamiento con AOC sobre el abandono del tratamiento, sangrado irregular o menorragia, náuseas en comparación con las mujeres tratadas con placebo fue incierta (certeza muy baja, ⊕○○○).

Se buscó evidencia complementaria de efectos adversos en población general tomando anovulatorios orales combinados.

Trombosis venosa (TV): Un RS incluyó nueve estudios de cohortes y 17 estudios de casos y controles. Dos estudios informaron el riesgo absoluto de trombosis venosa en las no usuarias: 0,19 y 0,37 por 1000 mujeres año. Según los datos de 15 estudios que incluyeron un grupo de no usuarias, se encontró que el uso de anticonceptivos orales combinados aumenta cuatro veces el riesgo de trombosis venosa (RR 3,5; IC 95 %: 2,9 a 4,3).

Infarto agudo de miocardio: Una RS de Cochrane incluye 24 estudios observacionales que evaluaron el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico en personas usuarias actuales versus no usuarias de AOC. Las usuarias de AOC estaban en mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico en comparación con los no usuarios: RR 1,6 (IC 95 % 1,3-1,9). Estos RR fueron similares para infarto de miocardio (1,6, IC del 95 %: 1,2 a 2,1) y accidente cerebrovascular isquémico (1,7; IC del 95 %: 1,5 a 1,9).

AOC versus análogos de GnRH (Tabla SoF3)

Un ensayo de escaso poder estadístico comparó AOC con otros análogos de GnRH (goserelina). El estudio tuvo un alto riesgo de sesgo; el ensayo no fue ciego y no hubo detalles suficientes para juzgar el ocultamiento de la asignación y la asignación al azar. Para los resultados GRADE la certeza de la evidencia varió de baja a muy baja.

La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los AOC con respecto a la mejoría de la dismenorrea a los 6 meses medida por escala visual análoga (EVA de 0 a 10), en la reducción del dolor de la mitad a cero a los 6 meses y el dolor no menstrual comparado con goserelina para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis (certeza muy baja, ⊕○○○).

Eventos adversos: no hubo certeza en la evidencia sobre la diferencia entre el grupo AOC y el grupo goserelina para el abandono del tratamiento, sofocos, insomnio, sangrado irregular, disminución de la libido y cualquiera de los otros efectos adversos informados en el ECA (certeza muy baja, ⊕○○○).

AOC versus Dienogest (Tabla SoF4)

Dos ensayos compararon el uso de AOC y dienogest. Los dos ensayos tienen riesgo de sesgo moderado y ambos tienen un número de pacientes pequeño. La certeza en la evidencia GRADE varía de baja a muy baja.

Dolor pélvico no cíclico medido por EVA de 0 a 10: La evidencia acerca del tratamiento con AOC sobre dolor asociado a endometriosis comparado con dienogest es incierta (certeza muy baja, ⊕○○○).

Calidad de vida medida por escala SF 36 a los 12 meses: El SF-36 es un cuestionario ampliamente utilizado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de las personas adultas. El SF-36 consta de 36 preguntas que abarcan ocho áreas de la salud física y mental. El puntaje máximo del SF-36 varía según las preguntas y las escalas dentro del cuestionario. Cada una de las ocho escalas tiene su propio rango de puntuación, y las puntuaciones se suman para obtener una puntuación general de calidad de vida. El puntaje en cada una de las ocho escalas va de 0 a 100, donde 0 es la peor puntuación y 100 es el mejor estado de salud. La diferencia mínima clínicamente importante (MCID) es útil para interpretar los cambios en las puntuaciones funcionales porque define el cambio más pequeño que cada paciente puede percibir. No se hallaron datos específicos para la endometriosis, pero para otras patologías la MCID mínima fue de 5 puntos.

Fue evaluado en un ECA de 197 pacientes. Los AOC podrían tener un resultado menor en la dimensión somática de calidad de vida a los 12 meses (DM 4 menor, desde 6.81 menos a 1.19 menos, certeza baja, ⊕⊕○○) comparado con dienogest en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis, sin embargo, no hubo diferencias en la dimensión de salud mental a los 12 meses (DM 2 menor, de 4.66 menos a 0.66 más alto, certeza baja, ⊕⊕○○).

Cuestionario EHP30 (Endometriosis Health Profile-30 questionnaire): Es un cuestionario específico de la enfermedad para medir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con endometriosis. La puntuación EHP-30 varía de 0 (mejor estado de salud) a 100 (peor estado de salud). La evidencia acerca del tratamiento con AOC sobre todas las dimensiones del cuestionario de calidad de vida EHP30 comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta (certeza muy baja, ⊕○○○).

PARTE 3: MARCO DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES

Eventos adversos:

Dolor o turgencia mamaria: El riesgo de presentar dolor o turgencia mamaria, derivado del tratamiento con AOC comparada con dienogest en mujeres y otras personas con endometriosis fue evaluada en 2 ECA (260 pacientes). El uso de AOC podría tener un impacto pequeño o ninguno en el riesgo de dolor o turgencia mamaria comparado con dienogest en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis (5 % más, desde 3,4 % menos a 19 % más, RR 1.31, IC 95% 0.79 a 2.17, certeza baja, ⊕⊕○○).

Sangrado anormal uterino: El riesgo de presentar sangrado uterino anormal, derivado del tratamiento con AOC comparada con dienogest en mujeres y otras personas con endometriosis fue evaluada en 2 ECA (260 pacientes). El uso de AOC podría tener un impacto pequeño o ninguno en el riesgo de sangrado anormal uterino comparado con dienogest en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis (4.7 % más, desde 4,1 % menos a 16,2 % más, RR 1.16, IC 95 % 0.86 a 1.55, certeza baja, ⊕⊕○○).

Náuseas y vómitos: El riesgo de presentar náuseas y vómitos, derivado del tratamiento con AOC comparada con dienogest en mujeres y otras personas con endometriosis fue evaluada en 2 ECA (260 pacientes). El uso de AOC podría aumentar 9.7 % más la aparición de náuseas y vómitos (desde 0.2 % más a 25.9 % más, RR 1.78, IC95 % 1.02 a 3.09, certeza baja, ⊕⊕○○).

Otros eventos adversos: La evidencia acerca del tratamiento con AOC sobre el riesgo de cefalea, disminución de la libido, desórdenes del sueño, fatiga, cambios de humor, disconfort abdominal y ganancia de peso comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta (certeza muy baja, ⊕○○○).

BALANCE RIESGO BENEFICIO

Aunque las evidencias acerca de la eficacia de los tratamientos hormonales no son suficientes para recomendar en particular alguno de ellos hay acuerdo en que los anovulatorios orales combinados junto a los progestágenos deberían ser la primera línea de tratamiento, porque su eficacia es aceptable y sus efectos colaterales típicos, son algo que las mujeres pueden tolerar (NICE, 2017).

Son la primera elección para los síntomas iniciales en mujeres que no desean embarazo en ese momento, sus efectos son reversibles y están ampliamente disponibles en sus diversas presentaciones en el mercado y pueden ser indicados desde el primer nivel de atención. Sus riesgos de eventos graves están ampliamente descritos, así como su elegibilidad y sus contraindicaciones (OPS, 2019; OMS/WHO, 2015; MSAL, 2023).

Su efectividad se balancea con la accesibilidad y la seguridad (ESHRE, 2022).

El panel no acuerda en su totalidad. Se hacen referencia a la certeza baja de la evidencia y los que están a favor respaldan el uso de AOC con progestágenos de 4ta generación (dienogest).

ACEPTABILIDAD

La endometriosis es una condición dependiente de estrógenos. La supresión de la actividad ovárica con hormonas es corrientemente ofrecida como alternativa terapéutica de primera opción. Ninguna de las hormonas usadas para este tratamiento está libre de efectos colaterales, pero la severidad y la tolerabilidad de estos efectos, pueden variar significativamente y determinar aceptabilidades dispares.

La efectividad de los tratamientos esta también profundamente ligada a la aceptabilidad y discontinuación de estos.

Un metaanálisis en red fue realizado en el contexto de la guía NICE para superar las dificultades interpretativas en cuanto a la falta de RCT con comparaciones directos con los tratamientos de interés en relación con las preferencias de las pacientes y los costos.

En este contexto el NMA evaluó la discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos con todos los tratamientos hormonales a saber: danazol/gestrinona, AOC, progestágenos, intramusculares, orales e intrauterinos, Análogos de GnRH inyectables o intranasales (NICE, 2017).

En el metaanálisis en red se incluyeron 36 estudios que estudiaron 15 tipos de tratamientos y evaluaron la discontinuación de estos, debido a efectos adversos el total de muestra incluyó 5319 mujeres.

Para el danazol/gestrinona, los progestágenos orales e intramusculares, los análogos de GnRH intranasales, intramusculares y los asociados a progestágenos, se encontraron significativamente más discontinuaciones por efectos adversos que el placebo.

Los anovulatorios orales combinados resultaron en significativamente menos discontinuaciones que dana-

zol/gestrinona, progestágenos solos, orales, intramusculares, e intrauterinos y análogos de GnRH intranasales, intramusculares, subcutáneos y asociados a progestágenos.

Los anovulatorios orales combinados fueron uno de los 3 mejores tratamientos en relación con la discontinuación por efectos adversos 87.7 % de probabilidad de no discontinuación y la próxima fue el Placebo/no tratamiento con 82.13 % de probabilidad de no discontinuación y los siguientes en orden (NICE, 2017).

Por otro lado, una revisión sistemática (Becker, 2017) evaluó las respuestas, las recidivas, las discontinuaciones y la satisfacción con los tratamientos del dolor asociado a endometriosis. En relación con la satisfacción general considero bienestar general, calidad de vida, algún efecto adverso y conveniencia del tratamiento, este desenlace fue reportado en solo 5 estudios de los 58 incluidos en la revisión sistemática.

Estos mostraron: una media de 43 % (rango 36-71 %) de las que recibían anovulatorios orales combinados y una media de 63 % (59-72 %) de las que recibían progestágenos mostraron satisfacción con el tratamiento. No reportaron datos de los demás tratamientos hormonales y si una frecuencia general de discontinuación de tratamientos hormonales por efectos colaterales o falta de efectividad del 5 al 9 %.

El panel considera que en su mayoría que el tratamiento sea probablemente aceptado por las personas pacientes.

COSTOS

Los anovulatorios orales combinados son fármacos de más bajo costo en relación con los progestágenos y los análogos de GnRH, aunque algunas de las preparaciones farmacéuticas son más costosas, no han demostrado ser mejores en su efectividad que las preparaciones clásicas.

El panel considero que el impacto en el costo podría ser moderado o bajo teniendo en cuenta que hay amplia variabilidad en el precio de acuerdo a las presentaciones disponibles en el mercado.

EQUIDAD

Su uso tiene bajo costo y amplia accesibilidad y son provistos en nuestro país por el estado.

En general el panel no acuerda con esto ya que dicen que se accede a AOC que no tienen las drogas adecuadas (progestágenos de 4ta. generación).

FACTIBILIDAD EN LA IMPLEMENTACIÓN

No se visualizan dificultades en la implementación.

JUSTIFICACIÓN DE LA DIRECCIÓN Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

El panel ha sopesado minuciosamente los aspectos tanto a favor como en contra del uso de anovulatorios orales combinados en el tratamiento del manejo inicial del dolor asociado a la endometriosis. Tras esta evaluación, ha llegado a la conclusión de que los posibles beneficios que estos tratamientos pueden aportar superan los eventuales riesgos asociados. En base a esta consideración ha optado por emitir una recomendación en apoyo de la utilización de este tratamiento.

Dada la combinación de estas circunstancias, el panel ha decidido emitir una recomendación condicional. Esta formulación refleja la necesidad de ejercer un enfoque más flexible y adaptable en la toma de decisiones clínicas en función de las circunstancias individuales de cada paciente.

PREGUNTA PICO 3

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con progestágenos es efectivo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de progestágenos para la reducción del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
--	--	--

Puntos de buena práctica

En el terreno de la práctica las personas profesionales deberán tomar en cuenta junto a las pacientes los diferentes perfiles de riesgo beneficio y aceptabilidad para elegir el tipo de progestágenos y la vía de administración

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y DE LOS JUICIOS EMITIDOS POR EL PANEL

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Para la valoración de la eficacia y seguridad se adaptó una RS Cochrane (Brown 2012) que evalúa la eficacia de los progestágenos (incluidos los anticonceptivos de progestágeno solo) en el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis. Las intervenciones incluidas en la revisión son acetato de medroxiprogesterona de depósito, acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, noretindrona/acetato de noretisterona, desogestrel y dienogest.

Progestágenos versus placebo (Tabla SoF5)

Solo un ensayo de la RS de Cochrane aporta información a este análisis. Este ECA es un ensayo de 51 participantes en tratamiento con progestina (acetato de medroxiprogesterona). Se incorporó evidencia nueva de un ECA (Lang, 2017) que compara la eficacia de dienogest con placebo.

Mediante el método GRADE, la certeza de la evidencia se consideró moderada y baja. La evidencia se disminuyó por riesgo de sesgo y por imprecisión (intervalos de confianza amplios y evidencia basada en un único ensayo pequeño).

Dolor asociado a la endometriosis a los 6 meses (medido por escala visual análoga continua de 0 a 100): La evidencia sugiere que los progestágenos en pacientes con endometriosis probablemente disminuyan el dolor asociado a la endometriosis a los 6 meses de tratamiento comparado con placebo (MD -25,8 mm; IC del 95 %: -31.33 a -20.27; 1 ECA n=255, certeza moderada, ⊕⊕⊕○).

Calidad de vida: El SF-36 es un cuestionario ampliamente utilizado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Las puntuaciones van de 0 a 100, donde 0 es la peor puntuación y 100 es el mejor estado de salud. La diferencia mínima clínicamente importante (MCID) es útil para interpretar los cambios en las puntuaciones funcionales porque define el cambio más pequeño que cada paciente puede percibir. No se hallaron datos específicos para la endometriosis, pero para otras patologías la MCID mínima fue de 5 puntos.

La evidencia sugiere que los progestágenos probablemente no tengan diferencias mínimamente importantes en la escala de calidad de vida (componente mental y somático) a los 6 meses de tratamiento comparado con placebo en pacientes con endometriosis (componente somático: MD de 4.01, IC95 % 2.59 a 5.43, certeza moderada, ⊕⊕⊕○; componente de salud mental MD 3.15, IC 95 % 0.92-5.38, certeza moderada, ⊕⊕⊕○, 1 ECA n=255).

Dolor pélvico auto reportado y suma de todos los síntomas a los 6 y 12 meses: La medroxiprogesterona podría disminuir el dolor pélvico auto reportado respecto al basal a los 6 meses de tratamiento (DM al final del tratamiento -1.3; IC del 95 %: -1.63 a -0.97, certeza baja, ⊕⊕○○, 1 ECA n=33).

Eventos adversos asociados al tratamiento: La evidencia sugiere que los progestágenos en pacientes con endometriosis podrían tener un aumento del riesgo de desarrollar eventos adversos relacionados al tratamiento comparado con placebo (OR 3.71, IC95 % 1.86 a 7.39, certeza moderada, ⊕⊕⊕○, 1 ECA n=255). Los eventos adversos más comunes considerados relacionados al tratamiento fueron la hemorragia vaginal. Los

efectos adversos informados con el uso de didrogesterona incluyeron dolores de cabeza intensos e irregularidad del ciclo, mientras que se informaron acné y edema con el uso de medroxiprogesterona, aunque la evidencia es muy incierta.

Progestágenos orales versus otros tratamientos hormonales (Tabla SoF6)

Se incluyó un total de 13 estudios de la revisión Cochrane. Se identificaron ocho ECAs que consideraron la función de los progestágenos solos en el tratamiento de la endometriosis. Se identificaron otros estudios, pero se excluyeron porque muchos participantes habían recibido tratamiento quirúrgico en el momento del ingreso al estudio, se desconocía la formulación del fármaco o los pacientes estudiados eran demasiado específicos.

Mejoría del dolor: La evidencia sugiere que los progestágenos orales podrían dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en la mejoría del dolor comparado con otros tratamientos a las 6 semanas en pacientes con endometriosis (OR 1.22, IC del 95 %: 0.32 a 4.65; certeza baja, ⊕⊕○○, 1 ECA n=252).

Dolor auto reportado a los 6 meses: La evidencia sugiere que los progestágenos orales podrían dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en eficacia reportada por pacientes con respecto a escala de dolor a los 6 meses comparado con otros tratamientos en pacientes con endometriosis (MD 0.1 más alto, IC 95 % 0.26 menor a 0.46 más alto, certeza baja, ⊕⊕○○, 1 ECA n=286)

Calidad de vida: meses: El SF-36 es un cuestionario ampliamente utilizado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Las puntuaciones van de 0 a 100, donde 0 es la peor puntuación y 100 es el mejor estado de salud. La diferencia mínima clínicamente importante (MCID) es útil para interpretar los cambios en las puntuaciones funcionales porque define el cambio más pequeño que cada paciente puede percibir. No se hallaron datos específicos para la endometriosis, pero para otras patologías la MCID mínima fue de 5 puntos.

La evidencia sugiere que los progestágenos orales podrían dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en la escala somática (MD 0.4 más alto, IC95 % 1.3 menor a 2.1 más alto, certeza baja, ⊕⊕○○, 1 ECA n=252) y mental (MD 0.5 menor, IC 95 % 3.29 menor a 2.29 más alto, certeza baja, ⊕⊕○○, 1 ECA n=252) de calidad de vida a los 6 meses comparado con otros tratamientos en pacientes con endometriosis.

Efectos adversos:

Cefalea: La evidencia sugiere que los progestágenos probablemente den como resultado una leve reducción del riesgo de cefalea comparado con otros tratamientos hormonales en pacientes con endometriosis (OR 0.58, IC 95 % 0.38 a 0.87, certeza moderada, ⊕⊕⊕○, 3ECA n=613).

Sofocos: La evidencia sugiere que los progestágenos orales probablemente den como resultado una leve reducción del riesgo de sofocos comparado con otros tratamientos hormonales en pacientes con endometriosis (OR 0.49, IC 95 % 0.31 a 0.76, certeza moderada ⊕⊕⊕○, 3ECA n=613).

Náusea: La evidencia sugiere que progestágenos orales podrían dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia sobre el riesgo de provocar náuseas comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis. (OR 0.10, IC 95 % 0.01 a 1.94, certeza baja, ⊕⊕○○. 1ECA n=90).

La evidencia es muy incierta respecto sobre el riesgo de los progestágenos orales en la incidencia de abandono de tratamiento debido a efectos adversos, sangrado genital, amenorrea, acné, edema, calambres musculares, aumento de presión, disminución de la libido, caída del cabello, migraña y sequedad vaginal (certeza muy baja, ⊕○○○).

BALANCE RIESGO BENEFICIO

La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los progestágenos orales en la incidencia de abandono de tratamientos por efectos adversos, sangrado genital, amenorrea, acné, edema, calambres musculares, aumento de peso, depresión, disminución de la libido, caída del cabello, migraña, trastorno del sueño, sequedad vaginal y spotting comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.

Los progestágenos orales continuos podrían ser efectivos para el tratamiento de los síntomas dolorosos asociados con la endometriosis. No hubo comparaciones directas de un progestágeno en comparación con otro por lo que no se puede establecer el beneficio de un progestágeno oral por sobre otro. Sin embargo,

PARTE 3: MARCO DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES

esta conclusión debe tomarse con cautela debido a la escasez de datos y la falta de estudios controlados con placebo.

El panel estableció un balance positivo de los probables beneficios (mejora del dolor y calidad de vida) por sobre los riesgos asociados al tratamiento. Se reportó que, en su experiencia, tanto los efectos adversos como los riesgos son escasos y no graves y los beneficios serían visibles en la práctica clínica.

ACEPTABILIDAD

La endometriosis es una condición dependiente de estrógenos. La supresión de la actividad ovárica con hormonas es corrientemente ofrecida como alternativa terapéutica de primera opción. Ninguna de las hormonas usadas para este tratamiento está libre de efectos colaterales, pero la severidad y la tolerabilidad de estos efectos, pueden variar significativamente y determinar aceptabilidades dispares.

La efectividad de los tratamientos esta también profundamente ligada a la aceptabilidad y discontinuación de estos.

Un metaanálisis en red (MAR) fue realizado en el contexto de la guía NICE para superar las dificultades interpretativas en cuanto a la falta de ECA con comparaciones directas con los tratamientos de interés en relación con las preferencias de las pacientes.

En este contexto el MAR evaluó la discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos con todos los tratamientos hormonales a saber: danazol/gestrinona, AOC, progestágenos, intramusculares, orales e intrauterinos, análogos de GnRH inyectables o intranasales (NICE, 2017).

En el metaanálisis en red se incluyeron 36 estudios que estudiaron 15 tipos de tratamientos y evaluaron la discontinuación de estos, debido a efectos adversos el total de la muestra incluyó 5319 mujeres.

Los progestágenos orales e intramusculares, se encontraron significativamente más discontinuaciones por efectos adversos que el placebo.

Los anovulatorios orales combinados resultaron en significativamente menos discontinuaciones que los progestágenos solos, orales, intramusculares, e intrauterinos.

En relación con la discontinuación por efectos adversos los progestágenos intrauterinos tuvieron un 14.69 % de posibilidades de ser discontinuados, los progestágenos intramusculares un 39,1 %. Y los orales 78 % El reporte de este resultado tiene riesgo de sesgo relacionado con las posibilidades de cumplimiento y la efectividad percibida en cuanto al dolor (NICE, 2017).

Por otro lado, una revisión sistemática (Becker, 2017) evaluó las respuestas, las recidivas, las discontinuaciones y la satisfacción con los tratamientos del dolor asociado a endometriosis. En relación con la satisfacción general considero bienestar general, calidad de vida, algún efecto adverso y conveniencia del tratamiento, este desenlace fue reportado en solo 5 estudios de los 58 incluidos en la revisión sistemática.

Estos mostraron: una media de 43 % (rango 36-71 %) de las que recibían anovulatorios orales combinados y una media de 63 % (59-72 %) de las que recibían progestágenos mostraron satisfacción con el tratamiento. No reportaron datos de los demás tratamientos hormonales y si una frecuencia general de discontinuación de tratamientos hormonales por efectos colaterales o falta de efectividad del 5 al 9 %.

El panel considero que en su experiencia los tratamientos con progestágenos son aceptables para las pacientes, aunque manifestaron que podría haber diferencias entre los distintos progestágenos.

COSTOS

Los costos de los tratamientos hormonales varían ampliamente dependiendo de las dosis, las vías de administración y las situaciones relacionadas con las discontinuaciones por efectos adversos.

El panel en general hubo acuerdo en que los progestágenos tienen un perfil favorable en cuanto a sus costos con relación a otros tratamientos hormonales más costosos como los análogos y antagonistas de GnRH. Algunas personas hicieron referencia en que aun los progestágenos más caros y no cubiertos por el estado podrían ser menos costosos que otros tratamientos hormonales.

El panel hizo referencia en varias ocasiones a la oportunidad que representa la provisión gratuita por parte del estado (DNSSR y Programa Remediar) de algunos de los progestágenos considerados en los estudios.

EQUIDAD

La recomendación sobre el tratamiento con progestágenos podría favorecer la equidad teniendo en cuenta que la DNSSR, a través del Programa Remediar provee gratuitamente en todas las provincias del país la mayoría de los progestágenos considerados en esta guía. A su vez algunos de ellos se encuentran contemplados en el PMO y deben ser cubiertos por las obras sociales y prepagas, aunque no todos ellos.

El panel considera en general que el uso de progestágenos en el tratamiento del dolor tendrá un impacto positivo en la equidad versus otros tratamientos, sobre todo por la provisión amplia en el país a través de la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva mediante botiquín exclusivo del Programa Remediar. Un solo progestágeno de los evaluados no estaría cubierto por el programa.

FACTIBILIDAD EN LA IMPLEMENTACIÓN

A través de la DNSSR estarían dadas las condiciones para la implementación del tratamiento con progestágenos en el dolor asociado a la endometriosis.

El panel en forma unánime considera factible la implementación de los tratamientos con progestágenos versus otros tratamientos menos accesibles y más caros como los comparadores usados en las evidencias proporcionadas.

JUSTIFICACIÓN DE LA DIRECCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN Y SU FUERZA

La recomendación a favor del uso de progestágenos en el tratamiento de la endometriosis surge a partir de un análisis equilibrado entre los riesgos y beneficios. Aunque la evidencia sobre los efectos y comparaciones entre distintos progestágenos es incierta, se ha considerado que los posibles beneficios en términos de alivio del dolor y mejora de la calidad de vida superan los eventuales riesgos y efectos adversos. La aceptabilidad de los tratamientos hormonales también se ha considerado, reconociendo que los progestágenos pueden ser aceptables para las pacientes, en especial en comparación con otras opciones. Sin embargo, la limitada certeza de la evidencia y la variabilidad en la respuesta individual respaldan la emisión de una recomendación condicional, brindando flexibilidad en la toma de decisiones clínicas basadas en las preferencias y necesidades de cada paciente.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

La recomendación a favor de los progestágenos en el tratamiento de la endometriosis se sustenta en una evaluación balanceada entre beneficios y riesgos, respaldada por la potencial mejora en la calidad de vida y el manejo del dolor. Dada la certeza en la evidencia y la variabilidad en la aceptabilidad y respuesta individual, se ha optado por una recomendación condicional, permitiendo una adaptación contextualizada en la práctica clínica.

PREGUNTA PICO 4

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con sistema intrauterino liberador de progestágenos es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción del dispositivo intrauterino liberador de progestágenos para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
--	---	--

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y DE LOS JUICIOS EMITIDOS POR EL PANEL

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Para la valoración de la eficacia y seguridad del sistema intrauterino liberador de progestágenos en pacientes con endometriosis se utilizó la evidencia disponible en la guía ESHRE. Se efectuó una adaptación de esta, incluyendo la búsqueda de ECR que hubieran sido publicados luego de 2020. La evidencia proviene de una revisión sistemática (Lan, 2013) que compara el Dispositivo intrauterino Liberador de progestágeno (LNG-IUS) vs. análogos de GnRH, incluye 5 ECA y 255 mujeres. En la búsqueda para actualizar los datos de esta pregunta no se encontraron estudios nuevos que contestaran la pregunta.

Sistema intrauterino liberador de progestágeno (Tabla SoF7)

Dolor crónico pélvico a los 6 meses: El efecto sobre el dolor crónico pélvico a los 6 meses del sistema intrauterino liberador de progestágenos comparado con análogos de GnRH en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis fue valorado con 3 ECA (126 pacientes). El tratamiento con un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no presenta diferencias en el manejo del dolor crónico pélvico a los 6 meses comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis (MD 0.03 más, de 0.53 menos a 0.59 más, certeza en la evidencia moderada, ⊕⊕⊕○, 3 ECA n =126).

Calidad de vida a los 6 meses: El efecto sobre calidad de vida a los 6 meses del sistema intrauterino liberador de progestágenos comparado con análogos de GnRH en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis fue valorado con 1 ECA (72 pacientes). Fue medido con el Psychological and General Well Being Index Questionnaire (PGWBI) scores. El PGWBI consta de 22 ítems autoadministrados, calificados en una escala de 6 puntos, que evalúan el bienestar psicológico y general de los encuestados en seis dominios de la: ansiedad, depresión, bienestar positivo, autocontrol, salud general y vitalidad. La puntuación global de PGWBI representa la suma de todos los elementos. Las puntuaciones más altas indican un mayor bienestar psicológico.

El tratamiento con un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel podría dar como resultado una diferencia pequeña en el score de calidad de vida respecto al basal comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis. (DM 1.5 más alto, de 6.19 menor a 9.19 más alto, certeza en la evidencia baja, ⊕⊕○○, 1 ECA n =72).

Eventos adversos:

Síntomas vasomotores: El riesgo de presentar síntomas vasomotores, derivado del tratamiento con sistema de intrauterino de liberación de progestágenos comparada análogos de GnRH fue evaluada en 1 ECA (40 pacientes). La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre los síntomas motores comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis (certeza en la evidencia muy baja, ⊕○○○).

Disminución en valores de colesterol total: La diferencia en los valores de colesterol total derivado del tratamiento con sistema de intrauterino de liberación de progestágenos comparada análogos de GnRH fue evaluada en 1 ECA (40 pacientes). La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de disminución de valores de colesterol total comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis, (certeza en la evidencia muy baja, ⊕○○○).

Disminución en valores de LDLc: La diferencia en los valores de LDLc derivado del tratamiento con sistema de intrauterino de liberación de progestágenos comparada análogos de GnRH fue evaluada en 1 ECA (40 pacientes). La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de disminución de los valores de LDLc comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis, (certeza en la evidencia muy baja, ⊕○○○).

Ganancia de peso: El riesgo de presentar amenorrea, derivado del tratamiento con sistema de intrauterino de liberación de progestágenos comparada análogos de GnRH fue evaluada en 1 ECA (40 pacientes). La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de provocar ganancia de peso comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis, (certeza en la evidencia muy baja, ⊕○○○).

Amenorrea: El riesgo de presentar amenorrea, derivado del tratamiento con sistema de intrauterino de liberación de progestágenos comparada análogos de GnRH fue evaluada en 1 ECA (40 pacientes). La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de amenorrea comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis, (certeza en la evidencia muy baja, ⊕○○○).

Sistema intrauterino liberador de progestágenos versus implante subdérmico (Tabla SoF 8)

La evidencia proviene de un ECA (Marghato, 2022), con 103 mujeres que fueron asignadas en forma aleatorizada a recibir SIU LNG o un implante subdérmico de Etogestrel y seguidas durante 6 y hasta 24 meses.

Dismenorrea a los 24 meses: La evidencia es muy incierta acerca del efecto del sistema intrauterino liberador de progestágenos en la dismenorrea asociada a la endometriosis comparado con el implante subdérmico liberador de etonogestrel (certeza en la evidencia muy baja, ⊕○○○).

BALANCE RIESGO BENEFICIO

El uso del dispositivo intrauterino liberador de progestágenos presenta un perfil de riesgo limitado y beneficios aceptables basados en su efectividad en el control del dolor asociado a la endometriosis. La evidencia disponible sobre los efectos adversos es pobre. En estudios observacionales se describe alteración de los patrones de sangrado menstrual que se reducen al final del primer año de uso y aumenta la prevalencia de amenorrea (hasta el 42 %) (Teal, 2019). Estos cambios en el sangrado son la primera causa de discontinuación, se reporta un 5 % entre 3 a 5 años de uso (French, 2004). Se reporta también acné, sensibilidad mamaria y cambios en el estado de ánimo sin embargo la evidencia es muy limitada para confirmar o excluir la relación causal. Estos síntomas aparecen en los primeros meses posinserción y decrecen con el tiempo (FSRH, 2023).

El panel en su mayoría apoya el balance positivo de riesgo beneficio a favor del uso del dispositivo.

ACEPTABILIDAD

Los progestágenos intrauterinos fueron evaluados en un metaanálisis en red (MAR) realizado en el contexto de la guía NICE para superar las dificultades interpretativas en cuanto a la falta de RCT con comparaciones directas con los tratamientos de interés en relación con las preferencias de las pacientes.

En este contexto el NMA evaluó la discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos con todos los tratamientos hormonales a saber: danazol/gestrinona, AOC, progestágenos, intramusculares, orales e intrauterinos, análogos de GnRH inyectables o intranasales (NICE, 2017).

En el metaanálisis en red se incluyeron 36 estudios que estudiaron 15 tipos de tratamientos y evaluaron la discontinuación de estos, debido a efectos adversos el total de la muestra incluyó 5319 mujeres. En relación con la discontinuación por efectos adversos los progestágenos intrauterinos tuvieron una probabilidad de 14.69 % ser 1 de 3 mejores tratamientos por sus posibilidades de discontinuación (NICE, 2017).

El panel considera al dispositivo liberador de progestágeno como altamente aceptable.

COSTOS

No se han encontrado estudios específicos de costo efectividad del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel para la endometriosis, solo uno que estudia el tratamiento para prevenir las recurrencias de endometriosis posquirugía (Shanghera, 2016). Cuyos resultados mostraron como poco costo efectivo al SIU como tratamiento posquirúrgico en relación con las recidivas de la enfermedad.

El dispositivo intrauterino liberador de progestágenos usado como contraceptivo reversible de larga duración y como tratamiento del sangrado menstrual abundante idiopático (heavy menstrual bleeding) es considerado la alternativa de tratamiento menos costosa y más efectiva opción terapéutica para esta situación clínica (Ganz, 2013).

En el caso de su uso contraceptivo, los estudios muestran que tiene un costo inicial mayor, que otros métodos como los anovulatorios orales combinados y los progestágenos orales, por el costo del dispositivo en sí mismo y por las maniobras de inserción que requiere, habilidades, tiempo e insumos en consulta ambulatoria. Sin embargo, su duración de 5 años hace que el gasto inicial se distribuya en ese periodo resultando en un costo menor si es bien tolerado y no se discontinúa (Trussell, 2014).

PARTE 3: MARCO DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES

El panel evalúa positivamente los costos del SIU, particularmente por su cobertura por obras sociales y la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva de la Secretaría de Salud del Ministerio de Salud.

EQUIDAD

La recomendación sobre el tratamiento con progestágenos intrauterinos podría influenciar favorablemente la equidad en el acceso.

La equidad podría verse influenciada por muchos factores, uno de ellos muy importante es el acceso al conocimiento que podrían tener las personas que padecen endometriosis de la existencia de este tratamiento, cuyo uso hasta el momento no está claramente establecido para el dolor asociado a la endometriosis. Otro de los factores es que el SIU estaría disponible para ofrecerlo a la discusión terapéutica con las pacientes, junto a otros tratamientos hormonales como los anovulatorios orales combinados y los progestágenos orales e inyectables, en el primer nivel de atención.

Es casi unánime la opinión del panel en cuanto a que el uso del SIU produciría un impacto positivo en la equidad basado en su acceso por el sistema de salud.

FACTIBILIDAD EN LA IMPLEMENTACIÓN

Se evalúa como factible la implementación del uso del progestágeno intrauterino ya que se encuentra entre los insumos que provee la DNSSR y se usa corrientemente como contraceptivo.

Es accesible desde el primer nivel de atención. Asimismo, requerirá posiblemente actividades de difusión sobre su uso en la endometriosis y capacitaciones en la inserción y uso.

El panel evaluó como muy factible la implementación.

JUSTIFICACIÓN DE LA DIRECCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN Y SU FUERZA

La recomendación condicional a favor sobre el uso del dispositivo intrauterino liberador de progestágenos en el tratamiento de la endometriosis se sustenta en que el panel realizó un análisis exhaustivo de los riesgos y beneficios asociados. La certeza en la evidencia sobre su eficacia comparado con otros tratamientos y es incierta sobre efectos adversos específicos, el panel ha considerado que el perfil de riesgo es limitado y los beneficios aceptables, especialmente en términos de alivio del dolor. Además, se valoró positivamente su aceptabilidad y su asequibilidad, lo que contribuye a la equidad en el acceso. La implementación se considera altamente factible, respaldada por su disponibilidad sin costo para las personas en el sistema de salud.

PREGUNTA PICO 5

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el uso de análogos de la GnRH es efectivo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional a favor	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, se sugiere la prescripción de análogos de GnRH para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
--	---	--

Puntos de buena práctica:

- Los análogos de GnRH deberían ser manejados por profesionales de la salud con experiencia en el manejo de este grupo de fármacos.
- Los análogos de GnRH se deberían utilizar siempre con terapia de respaldo hormonal para prevenir la pérdida de la densidad mineral ósea o los síntomas de hipoestrogenismos.
- Los análogos deberían ser considerados de segunda elección en el abordaje inicial del dolor en la endometriosis, en los casos en que anovulatorios orales combinados y progestágenos en cualquiera de sus formas hayan resultado inefectivos o no tolerados por sus efectos colaterales.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y DE LOS JUICIOS EMITIDOS POR EL PANEL

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Para la valoración de la eficacia y seguridad de los agonistas de GnRH en pacientes con endometriosis se utilizó la evidencia disponible en la guía ESHRE. Se efectuó una adaptación de la evidencia disponible en la misma, incluyendo la búsqueda de ECR que hubieran sido publicados luego de 2020. La evidencia proviene de una revisión sistema de Cochrane (Brown, 2010). En la búsqueda para actualizar los datos de esta pregunta no se encontraron estudios nuevos que contestaran la pregunta.

Agonistas de GnRH comparado con no tratamiento (Tabla SoF 9)

Solo hubo un estudio que comparó análogos de GnRH con ningún tratamiento para el resultado de alivio de los síntomas dolorosos (dismenorrea). La intervención fue acetato de buserelina 1200 mcg diarios intranasales comparado con conducta expectante. El efecto sobre dismenorrea a los 12 meses de los análogos de GnRH comparado con la conducta expectante en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis fue valorado con 1 ECA (35 pacientes). Existe incertidumbre sobre el efecto de los agonistas GnRH sobre el alivio de la dismenorrea comparado con la conducta expectante en pacientes con dolor asociado a la endometriosis. No se informaron datos en este ensayo sobre los efectos adversos (certeza muy baja, ⊕○○○).

Análogos/agonistas de GnRH comparado con placebo (Tabla SoF 10)

Se identificaron cinco estudios que compararon análogos de GnRH con placebo. Solo 2 ECA aportaron datos utilizables. Las intervenciones fueron: triptorelina 3,75 mg de depósito IM cada 4 semanas y leuprolide 3.75 mg intramuscular por 4 semanas.

Se reportaron diferencias entre los efectos de triptorelina comparado con placebo y leuprolide comparado con placebo.

Alivio del dolor, sensibilidad pélvica: El efecto sobre el alivio del dolor a los 6 meses de los análogos de GnRH comparado con placebo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis fue valorado con 1 ECA (49 pacientes). Existe incertidumbre sobre el efecto de los agonistas de GnRH (triptorelina) sobre el alivio de los síntomas dolorosos (sensibilidad pélvica) respecto al basal comparado con el placebo (certeza muy baja, ⊕○○○).

Dispareunia: El efecto sobre el alivio de la dispareunia a los 6 meses de los análogos de GnRH comparado con placebo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis fue valorado con 1 ECA (49 pacientes). La evidencia es incierta respecto al efecto sobre la dispareunia a los 6 meses de los análogos de GnRH comparado con placebo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis (certeza muy baja, ⊕○○○).

Dolor durante la fase de inducción (4 semanas): Un solo ECA de 120 pacientes evaluó el dolor mediante la Endometriosis Symptom Severity Score (ESSS) durante la fase de estimulación del tratamiento con análogos de GnRH.

La herramienta ESSS requería que los sujetos calificaran la dismenorrea, la dispareunia y el dolor no menstrual con 4 tipos diferentes, incluidos ausente, leve, moderado y severo. Varía de 0 a 9, con una puntuación más alta que indica síntomas más graves. El tratamiento con agonistas GnRH durante la fase de inducción (leuprolide) podría resultar en un incremento en escala de dolor respecto al basal comparado con placebo (DM 2,90; IC del 95 %: 2,11 a 3,69, certeza baja, ⊕⊕○○).

Calidad de vida a las dos semanas: Un solo ECA de 120 pacientes (Miller, 2000) evalúa la calidad de vida mediante SF 36. El SF-36 es un cuestionario ampliamente utilizado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Las puntuaciones van de 0 a 100, donde 0 es la peor puntuación y 100 es el mejor estado de salud. La diferencia mínima clínicamente importante (MCID) es útil para interpretar los cambios en las puntuaciones funcionales porque define el cambio más pequeño que cada paciente puede percibir. No se hallaron datos específicos para la endometriosis, pero para otras patologías la MCID mínima fue de 5 puntos. El tratamiento con agonistas GnRH durante la fase de inducción (leuprolide) podría no tener diferencias significativas en calidad de vida respecto al basal comparado con placebo a las dos semanas (certeza baja, ⊕⊕○○).

Eventos adversos:

Los efectos adversos de los agonistas de GnRH incluyen sequedad vaginal, sofocos, ganancia de peso y sobre todo pérdida de la densidad mineral ósea, que puede reducirse con la terapia de respaldo hormonal.

Trastornos del sueño: En los estudios se reportó únicamente trastornos del sueño y sofocos. El efecto sobre los trastornos del sueño a los 6 meses de los análogos de GnRH comparado con placebo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis fue valorado con 1 ECA (49 pacientes). Los antagonistas de GnRH podrían tener más riesgo de provocar trastornos del sueño a los 6 meses comparado con placebo podría aumentar 47.2 % más el riesgo de trastornos del sueño (desde 11.9 más a 108.7 más, RR 2.31, IC 95 % 1.33 a 4.02, certeza baja, ⊕⊕○○).

Sofocos: La evidencia es muy incierta en relación con la aparición de sofocos con triptorelina vs. placebo (certeza muy baja, ⊕○○○).

Comentarios de estudios no incluidos en las comparaciones anteriores (Brown, 2010)

Estudios sobre análogos de GnRH con y sin terapia hormonal de respaldo

Un ECA (Tang, 2017) compara dos dosis de leuprolide entre sí. Este ensayo reporta que la pérdida de la densidad mineral ósea fue mucho menor con la mitad de la dosis habitual. El uso de la llamada terapia "add back" o de respaldo hormonal, son distintos recursos farmacológicos con el fin de evitar la pérdida de la densidad mineral ósea con el uso de estos tratamientos y esta evaluación fue excluida de la revisión sistemática de Brown. Estos regímenes terapéuticos de respaldo incluyen, estrógenos solos, progestágenos solos como noretisterona, combinaciones estro-progestágenas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, bifosfonatos, tibolona y testosterona. Un metaanálisis del 2014 (Wu, 2014) que incluyó 13 RCT que incluyeron 945 pacientes, evaluó la efectividad y la seguridad del tratamiento con agonistas de GnRH con y sin terapia hormonal de protección ósea. El efecto de los análogos de GnRH sobre la densidad ósea de la columna lumbar luego del tratamiento podría tener un descenso mayor comparado con GnRH más terapia de respaldo (12 ECA, 932 pacientes, DM-0,03; IC del 95 %: -0,05 a -0,02, moderada certeza en la evidencia) y a los 6 meses de seguimiento (6 ECA, 431 pacientes DM -0,02; IC del 95 %: -0,03 a -0,01; 6 ECA, baja certeza en la evidencia).

La evidencia de moderada calidad muestra que el uso de agonistas con terapia de respaldo (add back) reduce la pérdida de la densidad mineral ósea sin afectar la efectividad del tratamiento del dolor asociado a endometriosis.

BALANCE RIESGO BENEFICIO

La evidencia disponible viene demostrando que el uso de tratamientos hormonales, es efectivo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis. Estos tratamientos varían en sus formas de administración, tolerabilidad y perfil de efectos colaterales y adversos y cuyas opciones terapéuticas tienen una efectividad limitada (no proporcionan siempre un alivio sostenido o suficiente), existe un interés emergente y se vuelve crítico conocer el perfil de riesgo/beneficio y las preferencias de las pacientes. Los efectos adversos encontrados en los estudios fueron muy variados, considerando todos los tipos hormonales, pero fueron muy específicos según el tipo de droga.

En el caso de los análogos de GnRH, estos deben ser prescritos por expertos, tiene un riesgo alto de discontinuación por efectos adversos y algunos de ellos son graves como la pérdida de la densidad mineral ósea, además están licenciados para su uso continuado solo por 6 meses por lo cual requiere controles para que no se usen indefinidamente (NICE, 2017).

Por estas razones la guía de referencia recomienda usarlos como segunda línea de tratamiento y usarlos con terapia de respaldo hormonal para limitar la pérdida ósea.

El panel particularmente los expertos coinciden con estos considerandos.

ACEPTABILIDAD

Con respecto a la aceptabilidad el NMA de NICE encontró que todos los agonistas de GnRH tuvieron una alta probabilidad de discontinuación. Los tratamientos que fueron considerados los tres peores por tener la más alta probabilidad de discontinuación por efectos adversos fueron: Análogos GnRH intranasales más progestágenos orales 78.8 de probabilidad de discontinuación y los análogos subcutáneos más progestágenos 38.8 % (NICE, 2017).

El panel hace hincapié que la aceptabilidad de los análogos de GnRH, puede depender de la consejería y acompañamiento y discusión de riesgos, beneficios y prioridades para su vida, como los deseos de fertilidad, posibilidad de cirugías etc. por parte de su médica/o de cabecera.

COSTOS

Los modelos económicos de la salud acuerdan en que los tratamientos hormonales probablemente sean el tratamiento de primera línea más costo/efectivos para la endometriosis. Algunos de ellos pueden prescribirse sin ninguna prueba de confirmación (NICE, 2017). Sin embargo, los análogos de GnRH representan los tratamientos más caros de los ampliamente disponibles y no tienen esta ventaja ya que deben ser recomendados y controlados por expertos (ESHRE, 2022).

Algunos discuten que podrían ser más efectivos que los tratamientos hormonales considerados de primera línea (ACO y progestágenos), pero los estudios MAR de NICE 2017 demuestran que es necesaria una mayor diferencia en su efectividad para considerarse más costo/efectivos.

El panel reconoce unánimemente que los costos son una barrera para su uso en nuestro país.

EQUIDAD

El acceso difícil su costo y la intervención de expertos en su uso genera inequidad.

El panel coincide ampliamente con que la no cobertura de esta medicación podría tener influencia en la equidad en el acceso.

FACTIBILIDAD EN LA IMPLEMENTACIÓN

Difícil la implementación de su cobertura y uso, debería contemplarse una cobertura discriminada según la indicación.

El panel muestra dudas aduciendo los altos costos, las diversas indicaciones y las discontinuaciones de tratamiento por efectos adversos.

JUSTIFICACIÓN DE LA DIRECCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN A FAVOR

La recomendación a favor del uso de tratamientos hormonales en el manejo del dolor asociado a la endometriosis se fundamenta en una cuidadosa evaluación del balance entre riesgos y beneficios. Aunque la efectividad de estos tratamientos puede variar y no siempre brindar un alivio sostenido, el panel acordó emitir una recomendación a favor teniendo en cuenta el perfil de riesgo/beneficio y las preferencias de las pacientes. Es crucial destacar que los efectos adversos pueden ser específicos según el tipo de preparación hormonal y que los análogos de GnRH, aunque potencialmente efectivos, presentan riesgos significativos como la pérdida de densidad mineral ósea, lo que motiva su recomendación como segunda línea de tratamiento. El panel señala que se debe enfatizar en la indicación y seguimiento por parte de profesionales experimentados.

La concordancia entre los expertos del panel refuerza la orientación hacia tratamientos hormonales, priorizando su uso consciente y adaptado al perfil individual de la paciente. El panel considero de suma importancia recomendar como puntos de buena práctica la necesidad de prescribir estos tratamientos en combinación con terapia de protección ósea, lo que resalta la importancia de indicaciones precisas por parte de profesionales expertos.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN CONDICIONAL

La recomendación condicional a favor se basa en un análisis detallado de múltiples aspectos. Los análogos de GnRH se destacan por su alta inversión económica y limitada cobertura, lo que puede generar inequidades en el acceso. La factibilidad de implementación se torna compleja debido a los altos costos, indicaciones variables y riesgo de discontinuación por efectos adversos. La unanimidad en las opiniones del panel sobre los obstáculos financieros y clínicos refleja la cautela en la adopción de esta opción terapéutica. En conjunto, aunque la recomendación apoya el uso de la calificación condicional reconoce la necesidad de tener en cuenta los diversos factores que pueden influir en su aplicación práctica.

PREGUNTA PICO 6

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con antagonistas de la GnRH es efectivo para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis?

Recomendación condicional en contra	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, no se recomienda el uso de antagonistas de GnRH en el abordaje inicial de la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja
-------------------------------------	--	-------------------------------------

Consideraciones adicionales:

- Estudios en curso podrían modificar la recomendación en el futuro.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y DE LOS JUICIOS EMITIDOS POR EL PANEL

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Antagonistas de GnRH versus placebo

Para la valoración de la eficacia y seguridad de los antagonistas de GnRH en pacientes con endometriosis se utilizó la evidencia disponible en la guía ESHRE. Se efectuó una adaptación, incluyendo la búsqueda de ECR que hubieran sido publicados luego de 2019. La evidencia proviene de 4 ECA (Donnez, 2020; Taylor, 2017; Osuga, 2020; Harada, 2021) que comparan los antagonistas de GnRH (relugolix, linzagolix y elagolix) con placebo.

Reducción clínica de la dismenorrea: El efecto sobre la dismenorrea a corto plazo comparado con placebo en mujeres y personas con útero en el tratamiento inicial de la endometriosis fue valorado con 2 ECA (725 pacientes). Los antagonistas GnRH probablemente tengan un efecto en la reducción clínica de la dismenorrea a los 3 meses comparado con placebo (RR 2.37, IC 95 % 1.90 a 2.94, certeza moderada, ⊕⊕⊕○) y a los 6 meses comparado con placebo (RR 1.83, IC 95 % 1.44 a 2.32, certeza moderada, ⊕⊕⊕○)

Reducción clínica del dolor pélvico: El efecto sobre el dolor pélvico a corto plazo comparado con placebo en mujeres y personas con útero en el tratamiento inicial de la endometriosis fue valorado con 2 ECA (724 pacientes). Los antagonistas GnRH probablemente tengan un efecto en la reducción clínica del dolor pélvico a los 3 meses comparado con placebo (RR 1.44, IC 95 % 1.21 a 1.70, certeza moderada, ⊕⊕⊕○) y a los 6 meses comparado con placebo (RR 1.31, IC 95 % 1.08 a 1.59, certeza moderada, ⊕⊕⊕○)

Seguridad efectos adversos

Metrorragia: El riesgo de presentar metrorragia, derivado del tratamiento con antagonistas GnRH comparada con placebo en mujeres y personas con útero con endometriosis fue evaluada en 1 ECA (200 pacientes). El uso antagonistas GnRH podría aumentar 16.1 % más la aparición de metrorragia (desde 3,8 % más a 34,6 % más, RR 2.95, IC95 % 1.46 a 5.20, certeza baja, ⊕⊕○○). **Hiperhidrosis:** El riesgo de presentar hiperhidrosis, derivado del tratamiento con antagonistas GnRH comparada con placebo en mujeres y personas con útero con endometriosis fue evaluada en 1 ECA (200 pacientes). El uso antagonistas GnRH podría aumentar 8.7 % más la aparición de hiperhidrosis (desde 0,3 % más a 45,1 % más, RR 9,42, IC95 % 1.30 a 44.76, certeza es baja, ⊕⊕○○).

Sofocos: El riesgo de presentar sofocos, derivado del tratamiento con antagonistas GnRH comparada con placebo en mujeres y personas con útero con endometriosis fue evaluada en 2 ECA (823 pacientes). El uso antagonistas GnRH probablemente aumente 23.5 % más la aparición de hiperhidrosis (desde 14 % más a 37 % más; RR 4.25, IC95 % 1.30 a 44.76; certeza es moderada ⊕⊕⊕○).

Insomnio: El riesgo de presentar insomnio, derivado del tratamiento con antagonistas GnRH comparada con placebo en mujeres y personas con útero con endometriosis fue evaluada en 1 ECA (623 pacientes). El uso antagonistas GnRH probablemente aumente 4 % más la aparición de hiperhidrosis (desde 0.5 % más a 11.19 % más; RR 2.67, IC 95 % 1.20 a 5.95; certeza moderada, ⊕⊕⊕○).

Porcentaje de mujeres LDL mayor 160 mg/d: El riesgo de aumentar los valores porcentaje de mujeres LDL mayor 160 mg/d, derivado del tratamiento con antagonistas GnRH comparada con placebo en mujeres y personas con útero con endometriosis fue evaluada en 1 ECA (589 pacientes). El uso antagonista GnRH probablemente aumente 5.3 % más el porcentaje de mujeres con LDL mayor de 160 mg/dL (desde 0.9 % más a 13.8 % más; RR 2.43, IC95 % 1.24 a 4.76; certeza moderada, ⊕⊕⊕○).

Porcentaje de mujeres con disminuciones de más del 5 % densidad mineral en la columna lumbar: El riesgo de disminuir más del 5 % densidad mineral en la columna lumbar, derivado del tratamiento con antagonistas GnRH comparada con placebo en mujeres y personas con útero con endometriosis fue evaluada en 1 ECA (468 pacientes). El uso antagonista GnRH podría aumentar 3.4 % más el riesgo de disminuir la densidad mineral de la columna en (desde 0.1 % más a 29.8 % más; RR 10.54, IC95 % 1.31 a 84.95; certeza baja, ⊕⊕○○). Es importante resaltar que este efecto adverso de clase es dosis dependiente en estos fármacos, en comparaciones con dosis mayores de elagolix se observa un incremento de riesgo del 20,9 %.

No se reportaron datos sobre calidad de vida.

Antagonistas de GnRH versus leuprorelina

Reducción del dolor pélvico asociado a la endometriosis a los 6 meses: El efecto sobre el dolor pélvico evaluado por escala visual análoga (EVA) de 0 a 100, donde 100 es el punto más grave de dolor. Los autores definieron una significancia clínica de un umbral menor a 30 en la EVA para definir la mejoría clínica. Ambos grupos luego del tratamiento disminuyen por debajo de este umbral, es decir que se alcanza el beneficio clínico en ambos. Este resultado fue valorado con 1 ECA (335 pacientes). Los antagonistas GnRH podrían tener una pequeña a ninguna diferencia en la escala de dolor a los 6 meses comparado con leuprorelina en pacientes con endometriosis certeza baja, ⊕⊕○○.

Calidad de vida: La calidad de vida se evalúa con el cuestionario The Endometriosis Health Profile (EHP 30), que es un cuestionario autoadministrado de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) del paciente, cada escala está estandarizada en una escala de 0 a 100, donde 0 indica el mejor estado de salud hasta 100 el peor estado de salud. La evidencia sugiere que los antagonistas GnRH podría tener como resultado una pequeña a ninguna diferencia en todos los dominios evaluados (dolor, auto percepción, soporte social, bienestar emocional y autocontrol) a los 6 meses comparado con leuprorelina en la mujeres y personas con útero con endometriosis (1 ECA, 321 pacientes, certeza baja, ⊕⊕○○, ver Tabla SoF. PICO 6. Tabla 2).

Efectos adversos:

Metrorragia: El riesgo de presentar metrorragia, derivado del tratamiento con antagonistas GnRH comparada con leuprorelina en mujeres y personas con útero con endometriosis fue evaluada en 2 ECA (518 pacientes). El uso antagonista GnRH baja podría disminuir 9 % menos la aparición de metrorragia (desde 15.3 % menos a 34,6 % menos, RR 0.76, IC 95 % 0.59 a 0.98, certeza baja, ⊕⊕○○).

La evidencia sugiere que los antagonistas GnRH podrían no presentar un perfil de riesgo diferente comparado con leuprorelina respecto a sofocos, hiperhidrosis, menstruación irregular diferencia de riesgo estadísticamente significativas de presentar sofocos a los 6 meses comparado con leuprorelina en pacientes con endometriosis (certeza baja, ⊕⊕○○).

Evidencia suplementaria

Dos metaanálisis en red comparan los antagonistas GnRH entre sí (Xin, 2023; Yan, 2022). Los autores concluyen que los antagonistas orales de la GnRH podrían ser efectivos en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis a las 12 semanas y que la eficacia y seguridad es dosis dependiente. Excepto con el linzagolix donde la dosis más favorable es la intermedia de 75 mg. Sin embargo, hace falta evidencia con ensayos de más número de pacientes y con comparaciones directas.

BALANCE RIESGO BENEFICIO

Todos los antagonistas fueron efectivos comparados con el placebo y en cuanto a la seguridad todos tuvieron más efectos colaterales que el placebo. La incidencia de efectos adversos más importantes son la disminución de la DMO (densidad mineral ósea) y los cambios en el perfil lipídico. Tanto la eficacia como la seguridad fueron dosis dependiente. Un solo estudio compara los antagonistas de GnRH con otros tratamientos disponibles para la endometriosis, pero la evidencia es limitada en cuantas diferencias en eficacia

PARTE 3: MARCO DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES

y seguridad. Elagolix diario, relugolix 40 mg y lizagolix 75 mg (se tomaron los datos de las dosis óptimas de tratamiento reportadas en la bibliografía).

La evidencia que sostiene su uso es emergente únicamente contra placebo y en circunstancias ideales. No ha sido establecida todavía su seguridad y aceptabilidad con estudios posmarketing.

Con los estudios evaluados no se ha establecido las dosis óptimas, la duración del tratamiento y la necesidad de terapia hormonal de respaldo para disminuir la pérdida ósea. No se comercializan en nuestro país hasta la fecha.

El panel se manifestó preocupado por los perfiles de riesgo y por la falta de evidencia.

ACEPTABILIDAD

Hay evidencias acerca de la aceptabilidad de estos fármacos. Alguna característica a favor de su aceptabilidad podría ser que la posología oral una vez por día. Y como característica en contra es que comparten la mayoría de los efectos adversos de los análogos de GnRH como los sofocos, sequedad vaginal y pérdida ósea. Por ahora los antagonistas no han demostrado superioridad respecto a los agonistas de GnRH y en todo caso deberían permanecer en su categoría de drogas de segunda elección respecto de los ACO y progestágenos (para aquellos casos en que los fármacos de primera línea no sean efectivos o no sean tolerados).

El panel las considera aceptables, aunque no hay experiencia de su uso en el país y hay dudas acerca de sus costos.

COSTOS

Acorde a la guía evaluada todos los tratamientos hormonales tienen una efectividad parecida en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, claramente las diferencias están dadas por los perfiles de riesgo beneficio y aceptabilidad, además de sus costos. En este sentido no hay datos de costos en nuestro país. La bibliografía los considera medicamentos costosos (Vercellini, 2019).

EQUIDAD

El panel en general considera un impacto negativo en la equidad.

FACTIBILIDAD EN LA IMPLEMENTACIÓN

El panel considera dificultosa la aplicabilidad ya que estos fármacos no están autorizados a comercializarse en el país.

Es necesaria más evidencia para pensar en implementar en nuestro país el uso de estos fármacos para el dolor en la endometriosis.

PREGUNTA PICO 7

En las mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de endometriosis, ¿el tratamiento con inhibidores de aromatasa ¿es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis?

Recomendación condicional en contra	En mujeres y otras personas con endometriosis y/o sospecha de esta, no se recomienda el uso de Inhibidores de la aromatasa en el abordaje inicial del dolor asociado a la endometriosis	Certeza de la evidencia global baja/muy baja
--	--	---

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y DE LOS JUICIOS EMITIDOS POR EL PANEL

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Para la valoración de la eficacia y seguridad se adaptó una RS (Ferrero, 2011) que evalúa la eficacia de los inhibidores de aromatasa en el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis. De esta RS solo 4 eran ECA, 3 investigaron el uso de inhibidores de aromatasa en el postoperatorio como terapia para prevenir la recurrencia del dolor luego del tratamiento quirúrgico, es decir que no abordaban el tratamiento en etapas iniciales. Las intervenciones fueron letrozol o anastrozol.

Mediante el método GRADE, la certeza de la evidencia se consideró muy baja. La evidencia se disminuyó por riesgo de sesgo y por imprecisión (intervalos de confianza amplios y evidencia basada en un único ensayo pequeño).

Letrozol versus placebo (Pico 7. Tabla 1)

Dos ensayos compararon letrozol 2.5 mg/día versus placebo en pacientes luego de cirugía por endometriosis. La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letrozol solo comparado con placebo para el tratamiento de la dismenorrea, el dolor pélvico a los 5 meses y la recurrencia a los 12 meses en mujeres y otras personas con endometriosis.

Letrozol más acetato de noretisterona comparado con letrozol más triptorelina (Pico 7. Tabla 2)

Un ECA (Ferrero, 2011) de 36 mujeres con endometriosis comparó el uso de letrozol más acetato de noretisterona comparado con letrozol más triptorelina. La evidencia es muy incierta acerca del efecto del letrozol más acetato de noretisterona en relación con el dolor pélvico comparado con letrozol más triptorelina en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.

Anastrozol más goserelina comparado con goserelina sola (Pico 7. Tabla 3)

Un ECA asignó al azar a 80 mujeres que se sometieron a tratamiento quirúrgico radical de endometriosis severa para recibir goserelina y anastrozol o goserelina sola durante 6 meses.

Recurrencia a los 12 meses: El riesgo de recurrencia a los 24 meses con anastrozol más goserelina comparada con goserelina en mujeres y otras personas con endometriosis podría disminuir a un 27.6 % menos (desde 32,5 menos a 10,9 menos, RR 0.21, IC 95 % 0.07 a 0.68, certeza baja, ⊕⊕○○).

Letrozol más anticonceptivos orales comparado con anticonceptivos solo (Pico 7. Tabla 4)

Un ECA aleatoriza 51 mujeres con endometriosis luego de una cirugía conservadora a letrozol más ACO comparado con ACO solo. El ensayo no mostró diferencia entre ambos grupos, aunque la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la dismenorrea y el dolor pélvico a los 4 meses para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.

Letrozol comparado con triptorelina

Un solo ECA aleatoriza a 144 mujeres infértiles en el postoperatorio de lesiones de endometriosis a tratar con letrozol (2,5 mg/día), triptorelina (3,75 mg/cada 4 semanas) o placebo durante 2 meses. La tasa de recurrencia de la endometriosis fue similar en los tres grupos, pero la evidencia fue muy incierta.

BALANCE RIESGO BENEFICIO

Los efectos colaterales de los inhibidores de la aromatasa incluyen severos efectos hipo estrogénicos como la sequedad vaginal, los sofocos y pérdida de la densidad mineral ósea. Debido a la reducción del efecto de retroalimentación negativo sobre el eje hipotálamo hipofisario son usado en fertilidad para la inducción de ovulación, es por ello por lo que el embarazo se considera una complicación potencial de estos tratamientos. Existen reportes de incremento del riesgo cardiovascular. En relación con su eficacia la certeza de la evidencia se consideró muy baja.

El panel resalto la falta de evidencia sobre efectividad y seguridad para el uso de este fármaco.

ACEPTABILIDAD

Los inhibidores de la aromatasa son usados corrientemente en el cáncer genitomamario, particularmente el cáncer de mama. Sus efectos colaterales son conocidos y determinan discontinuación de tratamiento por artralgias, mialgias, fatiga y síntomas vasomotores en aproximadamente un 7 % en un año y 21 % en tres años, en pacientes oncológicas. No se encontró evidencia de su aceptabilidad en el uso en el dolor asociado a endometriosis (Bell, 2020).

COSTOS

Se encontraron estudios de costo efectividad para otros usos de los inhibidoras de la aromatasa (cáncer de mama) pero no para su uso en la endometriosis (Davies, 2022).

En una comparación de los costos directos en nuestro país, los costos son superiores a los anovulatorios orales combinados, y los progestágenos orales, intramusculares Intrauterinos, subdérmicos.

El panel hace alusión a los mayores costos en relación con otros fármacos.

EQUIDAD

En nuestro país esta licenciada para su uso en el cáncer de mama. Podría haber problemas en el acceso.

FACTIBILIDAD EN LA IMPLEMENTACIÓN

Podría implementarse en caso de ser recomendado.

BIBLIOGRAFÍA

- Ambacher, K., Secter, M., & Sanders, A. P. (2022). The use of progestin subdermal implants in the management of endometriosis-related pain symptoms and quality of life: a systematic review. *Current medical research and opinion*, 38(3), 479-486.
- Andres, M. D. P., Lopes, L. A., Baracat, E. C., & Podgaec, S. (2015). Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 292, 523-529.
- Bell, S. G., Dalton, L., McNeish, B. L., Fang, F., Henry, N. L., Kidwell, K. M., & McLean, K. (2020). Aromatase inhibitor use, side effects and discontinuation rates in gynecologic oncology patients. *Gynecologic oncology*, 159(2), 509-514.
- Brown, J., Pan, A., & Hart, R. J. (2010). Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- Brown, J., Kives, S., & Akhtar, M. (2012). Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Brown, J., Crawford, T. J., Allen, C., Hopewell, S., & Prentice, A. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Brown, J., Crawford, T. J., Datta, S., & Prentice, A. (2018). Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Caruso, S., Cianci, A., Iraci Sareri, M., Panella, M., Caruso, G., & Cianci, S. (2022). Randomized study on the effectiveness of norgestrel acetate plus 17 β -estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. *BMC Women's Health*, 22(1), 146.
- Cosson, M., Querleu, D., Donnez, J., Madelenat, P., Konincks, P., Audebert, A., & Manhes, H. (2002). Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertility and sterility*, 77(4), 684-692.
- Culley, L., Law, C., Hudson, N., Denny, E., Mitchell, H., Baumgarten, M., & Raine-Fenning, N. (2013). The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Human reproduction update*, 19(6), 625-639.
- Davies, S., & Voutsadakis, I. A. (2022). Adherence to adjuvant hormonal therapy in localised breast cancer. *European Journal of Cancer Care*, e13729.
- De Graaff, A. A., D'hooghe, T. M., Dunselman, G. A. J., Dirksen, C. D., Hummelshoj, L., WERF EndoCost Consortium, ... & Wullschlegel, M. (2013). The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Human reproduction*, 28(10), 2677-2685.
- Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, Ministerio de Salud de la Nación (2023). Métodos anticonceptivos. Guía Práctica para profesionales de la Salud. Actualización 2023. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/metodos-anticonceptivos-guia-practica-para-profesionales-de-la-salud>
- Donnez J., Taylor H.S., Taylor R.N., Akin M.D., Tatarchuk T.F., Wilk K., Gotteland J.P., Lecomte V., Bestel E. (2020). *Fertil Steril*. 114(1):44-55. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.114. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32505383. Clinical Trial.
- El Taha, L., Musa, A. A., Khalifeh, D., Khalil, A., Abbasi, S., & Nassif, J. (2021). Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 267, 205-212.
- Eskenazi, B., & Warner, M. L. (1997). Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 24(2), 235-258.
- Ferrero, S., Gillott, D. J., Venturini, P. L., & Remorgida, V. (2011). Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reproductive biology and endocrinology*, 9, 1-10.
- French R., Sorhaindo A.M., Van-Vliet-Huib A.A.M., et al (2004). Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*; 3:CD001776.
- Garzon, S., Laganà, A. S., Barra, F., Casarin, J., Cromi, A., Raffaelli, R., ... & Ferrero, S. (2020). Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis: a systematic review about efficacy, safety and early clinical develop-

BIBLIOGRAFÍA

- ment. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 29(12), 1377-1388.
- Ganz, M. L., Shah, D., Gidwani, R., Filonenko, A., Su, W., Pocoski, J., & Law, A. (2013). The cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of idiopathic heavy menstrual bleeding in the United States. *Value in health*, 16(2), 325-333.
- Ghai, V., Jan, H., Shakir, F., Haines, P., & Kent, A. (2020). Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(1), 83-89.
- Giudice, L. C., As-Sanie, S., Ferreira, J. C. A., Becker, C. M., Abrao, M. S., Lessey, B. A., ... & Johnson, N. P. (2022). Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *The Lancet*, 399(10343), 2267-2279.
- Grandi, G., Barra, F., Ferrero, S., Sileo, F. G., Bertucci, E., Napolitano, A., & Facchinetti, F. (2019). Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 24(1), 61-70.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Santesso, N., Helfand, M., Vist, G., Kunz, R., ... & Schünemann, H. J. (2013). GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *Journal of clinical epidemiology*, 66(2), 158-172
- Handbook, G. R. A. D. E. (2019). Introduction to GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Edited by H. Schünemann, J. Brozek, G. Guyatt and A. Oxman. 55p.
- Hansen, K. A., Chalpe, A., & Eyster, K. M. (2010). Management of endometriosis-associated pain. *Clinical obstetrics and gynecology*, 53(2), 439-448.
- Harada T., Kosaka S., Elliesen J., Yasuda M., Ito M., Momoeda M. (2017). Ethinylestradiol 20 mug/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril [Internet]*;108(5):798–805.
- Harada, T., Osuga, Y., Suzuki, Y., Fujisawa, M., Fukui, M., & Kitawaki, J. (2022). 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*, 117(3), 583-592.
- Hudelist, G., Fritzer, N., Thomas, A., Niehues, C., Oppelt, P., Haas, D., ... & Salzer, H. (2012). Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human reproduction*, 27(12), 3412-3416.
- Hummelshoj, L. (2017). Endometriosis: an old problem without a current solution. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(6), 779-782.
- Intrauterine contraception FRH guideline 2023. Disponible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidanceintrauterinecontraception/>
- Jensen, J. T., Schlaff, W., & Gordon, K. (2018). Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*, 110(1), 137-152.
- Johnson, N. P., Hummelshoj, L., World Endometriosis Society Montpellier Consortium, Abrao, M. S., Adamson, G. D., Allaire, C., ... & Vercellini, P. (2013). Consensus on current management of endometriosis. *Human reproduction*, 28(6), 1552-1568.
- Kistner, R. W. (1959). The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovarian hormones: a report of fifty-eight cases. *Fertility and Sterility*, 10(6), 539-556.
- Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health*
- Lan, S., Ling, L., Jianhong, Z., Xijing, J., & Lihui, W. (2013). Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *Journal of international medical research*, 41(3), 548-558.
- Leonardi, M., Armour, M., Gibbons, T., Cave, A. E., As-Sanie, S., Condous, G., & Cheong, Y. C. (2021). Surgical interventions for the management of chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).

- Margatho, D., Carvalho, N. M., & Bahamondes, L. (2020). Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 25(2), 133-140.
- Marjoribanks, J., Ayeleke, R. O., Farquhar, C., Proctor, M., & Cochrane Gynaecology and Fertility Group. (1996). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7).
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. (2019). Guía para la adaptación de guías de la práctica clínica. IF-2019-55867729-APN-DNCSSYRS#MSYDS. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia-adaptacion-gpc.pdf>
- NICE - National Institute of Clinical Excellence. (2017) Endometriosis Full Guideline. NG73. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>
- Nisenblat, V., Bossuyt, P. M., Farquhar, C., Johnson, N., & Hull, M. L. (2016). Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Oladosu, F. A., Tu, F. F., & Hellman, K. M. (2018). Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(4), 390-400.
- OPS - Organización Panamericana de la Salud (2019). Planificación Familiar Manual Mundial para Proveedores de Salud. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51918>
- OMS/WHO. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, 5ta Edición 2015. Resumen ejecutivo. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205016>
- Osuga, Y., Seki, Y., Tanimoto, M., Kusumoto, T., Kudou, K., & Terakawa, N. (2021). Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility*, 115(2), 397-405.
- Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 33-37.
- Samy, A., Taher, A., Sileem, S. A., Abdelhakim, A. M., Fathi, M., Haggag, H., ... & Elsherbini, M. (2021). Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 50(1), 101798.
- Sanghera, S., Barton, P., Bhattacharya, S., Horne, A. W., & Roberts, T. E. (2016). Pharmaceutical treatments to prevent recurrence of endometriosis following surgery: a model-based economic evaluation. *BMJ open*, 6(4), e010580.
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., ... & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358.
- Simoens, S., Hummelshoj, L., & D'Hooghe, T. (2007). Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Human reproduction update*, 13(4), 395-404.
- Simoens, S., Dunselman, G., Dirksen, C., Hummelshoj, L., Bokor, A., Brandes, I., ... & D'Hooghe, T. (2012). The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human Reproduction*, 27(5), 1292-1299.
- Staal, A. H. J., Van Der Zanden, M., & Nap, A. W. (2016). Diagnostic delay of endometriosis in the Netherlands. *Gynecologic and obstetric investigation*, 81(4), 321-324.
- Sterne, J. A., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., ... & Higgins, J. P. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*, 366.
- Stowitzki, T., Marr, J., Gerlinger, C., Faustmann, T., & Seitz, C. (2010). Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human Reproduction*, 25(3), 633-641.
- Stowitzki, T., Marr, J., Gerlinger, C., Faustmann, T., & Seitz, C. (2012). Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 117(3), 228-233.

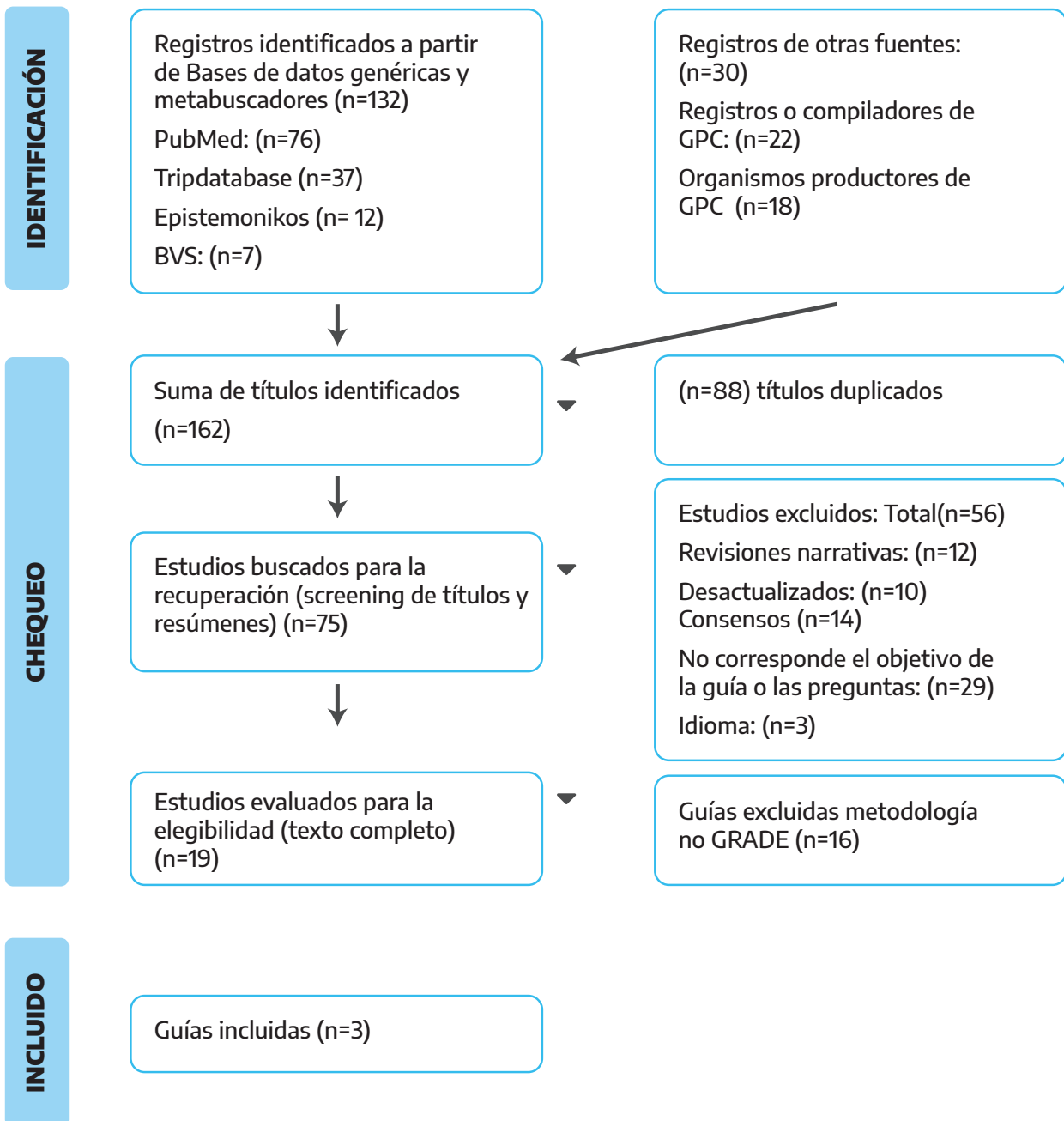
BIBLIOGRAFÍA

- Tang, H., Wu, R., Li, X., Zhou, Y., Liu, Z., Wang, C., ... & Zhang, F. (2017). Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III–IV endometriosis: Randomized controlled study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(10), 1550-1554.
- Teal, S.B., Turok D.K., Chen B.A., et al (2019). Five-year contraceptive efficacy, and safety of a levonorgestrel 52-mg intrauterine system. *Obstet Gynecol*; 133:63–70.
- Trussell, J., Hassan, F., Henry, N., Pocoski, J., Law, A., & Filonenko, A. (2014). Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) 13.5 mg in contraception. *Contraception*, 89(5), 451-459.
- Van der Zanden, M., & Nap, A. W. (2016). Knowledge of, and treatment strategies for, endometriosis among general practitioners. *Reproductive biomedicine online*, 32(5), 527-531.
- Vercellini, P., Viganò, P., Barbara, G., Buggio, L., & Somigliana, E. (2019). Elagolix for endometriosis: all that glitters is not gold. *Human Reproduction*, 34(2), 193-199
- Wu, D., Hu, M., Hong, L., Hong, S., Ding, W., Min, J., ... & Guo, W. (2014). Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290, 513-523.
- Xin, L., Ma, Y., Ye, M., Chen, L., Liu, F., & Hou, Q. (2023). Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 1-10.
- Yan, H., Shi, J., Li, X., Dai, Y., Wu, Y., Zhang, J., ... & Leng, J. (2022). Oral gonadotropin-releasing hormone antagonists for treating endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Fertility and Sterility*.

ANEXOS

ANEXO I: DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ENDOMETRIOSIS

IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS A TRAVÉS DE BASES DE DATOS Y REGISTROS



ANEXO II: RESUMEN DE TRABAJO CON AGREE

Evaluadora 1 (GL)

GUIA	Alcance y objetivos	Participación de los implicados	Rigor	Claridad	Aplicabilidad	Independencia	Eval. Global Recomendada	TOTAL
NICE	21	20	50	21	20	14	no	146
PERU	17	15	52	29	8	6	no	127
ESHRE	20	21	54	21	10	13	sí	139

Evaluadora 2 (GM)

GUIA	Alcance y objetivos	Participación de los implicados	Rigor	Claridad	Aplicabilidad	Independencia	Eval. Global Recomendada	TOTAL
NICE	21	20	50	21	20	13	sí	145
PERU	17	12	46	21	8	6	no	110
ESHRE	21	15	51	21	14	13	sí	135

Debido a su fecha de elaboración y a que abordaba los tópicos priorizados trabajados con el panel se decidió, junto al equipo metodológico, utilizar los perfiles de evidencia de la guía ESHRE 2022 y actualizarlos. Se utilizó la metodología sugerida para el escenario 2 (adaptación con actualización de guías de práctica clínica) del documento "Guía de adaptación de Guías de práctica clínica del Ministerio de Salud de la Nación". Otras guías se utilizaron para complementar información de factibilidad y aceptabilidad de las intervenciones evaluadas.

ANEXO III: ACTUALIZACIÓN. DESCRIPCIÓN DE LAS BÚSQUEDAS

RESUMEN ACTUALIZACIÓN DE LA BÚSQUEDA: PREGUNTA CLÍNICA 1

Revision 2020-2023

((("Endometriosis"[Mesh]) AND "Endometriosis/drug therapy"[Mesh]) AND "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) AND ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])

Se buscaron únicamente revisiones sistemáticas y trabajos aleatorizados controlados.

Se identificaron 30 estudios 15 duplicados y de los 15 restantes luego de la lectura de títulos y resúmenes se excluyeron 9, 8 no contestaban la pregunta clínica o no respondían a los requerimientos del diseño, se incluye la revisión sistemática con metaanálisis en red de Sami A. et al del 2022 aunque no aporta evidencia nueva.

Referencias	N.º de RCT	Fecha de la búsqueda	Población	Intervención comparación	hallazgos
Brown (2017)	1 RCT 24 participantes	2016	endometriosis	Placebo	El NSAID no fue significativamente mejor que placebo (naproxeno) Evidencia de muy baja calidad
Samy (2021)	36 RCT 7942 participantes	Marzo 2019	Mujeres con endometriosis	Tratamientos médicos que incluyen NSAIDs en comparación con tratamientos hormonales	Para el dolor COCs, progestágenos y GnRH antagonistas fueron más efectivos que los NSAIDs

RESUMEN ACTUALIZACIÓN BÚSQUEDA: PREGUNTA CLÍNICA 2

Revisión 2020-2023

("Endometriosis"[Mesh]) AND "Contraceptives, Oral, Combined"[Mesh])

Se buscaron únicamente revisiones sistemáticas y trabajos aleatorizados controlados.

Se identificaron 20 referencias se excluyeron 14 duplicados y de los 6 restantes luego de la lectura de títulos y resúmenes se excluyeron 4 porque no respondían a la pregunta se incluyen dos estudios aleatorizados controlados.

Se deja constancia que para esta pregunta también se incluyó el metaanálisis en red de Samy A que fuera localizado en la búsqueda anterior, pero resulta útil para la evaluación de los anovulatorios orales combinados.

Revisiones sistemáticas

Referencias	N.º de RCT	Fecha de la búsqueda	población	Intervención comparación	Hallazgos
Brown (2018)	5 RCT, 612 participantes	Oct 2017	Mujeres con endometriosis	COCs versus placebo COCs versus goserelin	AOC versus placebo reducción del dolor: (2CTs), 327 pacientes. Muy baja calidad de evidencia AOC versus goserelin. Reducción del dolor RCTs, 50 pacientes. Muy baja calidad de evidencia
Samy (2021) NMA	36 RCT 7942 participantes	Marzo 2019	Mujeres con endometriosis	Tratamientos médicos entre los que se encuentra la comparación con anovulatorios orales combinados	Para el dolor AOC, progestágenos y GNRh antagonistas fueron más efectivos que los NSAIDs

Trabajos aleatorizados controlados

Referencia	N.º participantes	Población	Intervención	Seguimiento	Comparación	Desenlace	Hallazgos
EL Taha 2021	70	Endometriosis	dienogest	24 semanas	AOC-Drospirona/EE	Dolor Calidad de Vida	No diferencias
Caruso 2022	197	Endometriosis	dienogest	3,6,12 meses	EE/nomegestrol	Dolor y calidad de vida	No hubo diferencias

RESUMEN ACTUALIZACIÓN BÚSQUEDA: PREGUNTA CLÍNICA 3

Revisión 2020-2023

Se revisaron las siguientes bases de datos Pubmed, Epistemonikos y, la biblioteca Cochrane. Se buscaron únicamente revisiones sistemáticas y trabajos aleatorizados controlados.

((("Endometriosis"[Mesh]) AND "Endometriosis/drug therapy"[Mesh]) AND "Progestins" [Pharmacological Action]) AND "Quality of Life"[Mesh]) AND "Pain"[Mesh].

Se identificaron 23 referencias se excluyeron 14 duplicados y de los 9 restantes luego de la lectura de títulos y resúmenes se excluyeron 6 porque no respondían a la pregunta se incluyen tres estudios 2 aleatorizados controlados y una revisión sistemática.

Revisiones sistemáticas incluidas

Referencias	N.º de RCT	Fecha de la búsqueda	Población	Intervención comparación	Hallazgos
Brown (2012)	13 RCT	Agosto 2011	Mujeres con endometriosis	Progestágenos vs. placebo progestágenos vs. otros tratamientos	No hubo diferencias entre los distintos progestágenos en su efectividad manejo del dolor asociado a endometriosis
Samy (2021)	36 RCT 7942 participantes	Marzo 2019	Mujeres con endometriosis	Tratamientos médicos entre los que se encuentra la comparación con progestágenos	Para el dolor AOC, progestágenos y GnRH antagonistas fueron más efectivos que los NSAID
Ambacher (2022)	3 RCT 8 observacionales 335 pacientes	Dic 2020	Mujeres con endometriosis	Implantes subdérmicos con etogestrel vs. (otros tratamientos) LNG-IUS o Medroxiprogesterona	Dolor cíclico/no cíclico/ y calidad de vida (SF-36) mejoría. Efectos comparables al LNG-IUS y la MPA. Efectos colaterales usuales-No efectos adversos graves

Trabajos aleatorizados controlados

Referencia	N.º participantes	Población	Intervención	Seguimiento	Comparación	Desenlace	Hallazgos
EL Taha 2021	70	Endometriosis	Dienogest	24 semanas	AOC-Drospirona/EE	Dolor y Calidad de Vida	No diferencias
Caruso 2022	197	Endometriosis	Dienogest	3,6,12 meses	EE/nomegestrol	Dolor y calidad de vida	No hubo diferencias

RESUMEN ACTUALIZACIÓN BÚSQUEDA: PREGUNTA CLÍNICA 4**Revisión 2020-2023**

Se revisaron las siguientes bases de datos Pubmed, Epistemonikos y la biblioteca, Cochrane. Se buscaron únicamente revisiones sistemáticas y trabajos aleatorizados controlados

((("Endometriosis/drug therapy"[Mesh] OR "Endometriosis/therapy"[Mesh])) AND "Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh])

Se identificaron 8 referencias se excluyó 1 duplicado y de los 7 restantes luego de la lectura de títulos y resúmenes se excluyeron 6 porque no respondían a la pregunta, se incluye 1 estudio aleatorizado controlado.

Trabajos aleatorizados controlados

Referencia	N.º participantes	Población	Intervención	Seguimiento	Comparación	Desenlace	Hallazgos
Marghato 2020	103	Endometriosis	LNG-DIU	6 a 24 meses	Implante con Etogestrel	Dolor VAS score	Ambos reducción significativa del dolor

RESUMEN ACTUALIZACIÓN BÚSQUEDA: PREGUNTA CLÍNICA 5**Revisión 2020-2023**

Se revisaron las siguientes bases de datos Pubmed, Epistemonikos y la biblioteca, Cochrane. Se buscaron únicamente revisiones sistemáticas y trabajos aleatorizados controlados.

((("Endometriosis"[Mesh]) AND ("Endometriosis/drug therapy"[Mesh] OR "Endometriosis/therapy"[Mesh])) AND "Gonadotropin-Releasing Hormone/agonists"[Mesh])

Se identificaron 15 referencias se excluyeron las 15 por no coincidir con el diseño y no contestar la pregunta clínica.

RESUMEN ACTUALIZACIÓN BÚSQUEDA: PREGUNTA CLÍNICA 6**Revisión 2020-2023**

Se revisaron las siguientes bases de datos Pubmed, Epistemonikos y la biblioteca, Cochrane. Se buscaron únicamente revisiones sistemáticas y trabajos aleatorizados controlados.

((("Endometriosis/drug therapy"[Mesh] OR "Endometriosis/therapy"[Mesh])) AND ("Gonadotropin-Releasing Hormone/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone/therapeutic use"[Mesh]))

Se identificaron 9 referencias de las cuales se excluyeron 5 por no contestar la pregunta clínica de los 4 restantes se excluyeron 3 por ser trabajos en fase III y estar incluidas en la revisión sistemática con metaanálisis en Red que sí se incluyó.

Referencia	N.º participante en el RCT	Fecha de la búsqueda	Población	Intervención comparación	Hallazgos
XIN 2022-RS+ meta análisis en red	2732 en 6 RCT	abril 2022	endometriosis	Varios tipos y dosis de GnRH antagonistas Placebo Cambios Enel dolor menstrual B6B para dispareumnia y dismenorrea.Efectos adversos HotF y DMO	No son efectivos en el tratamiento del dolor a las 12 semanas Su seguridad es dosis dependiente
Yan 2022 RS + Meta-análisis en red	2796 mujeres en RCT 5	Abril 2022	endometriosis	Antagonistas vs. placebo	

RESUMEN ACTUALIZACIÓN BÚSQUEDA: PREGUNTA CLÍNICA 7

Revisión 2020-2023

Se revisaron las siguientes bases de datos Pubmed, Epistemonikos y la biblioteca, Cochrane. Se buscaron únicamente revisiones sistemáticas y trabajos aleatorizados controlados.

((("Endometriosis/drug therapy"[Mesh] OR "Endometriosis/therapy"[Mesh])) AND "Aromatase Inhibitors"[Mesh]) AND "Aromatase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]

Se identificaron 3 referencias de las cuales se excluyeron 1 por no contestar la pregunta clínica y se incluyó una Revisión sistemática y un trabajo aleatorizado controlado.

ECA

Referencia	N.º participantes	Población	Intervención	Seguimiento	Comparación	Desenlace	Hallazgos
Zaho 2021	820	endometriosis	letrozole	12 meses	Anovulatorios Orales combinados Desogestrel/ee	Cambios en el dlo x vas score	Cambios significativos en el dolor Escasos efectos colaterales

Referencia	N.º participantes	Población	Intervención	Seguimiento	Comparación	Desenlace	Hallazgos
Garzón S 2020	16 RCT	Endometriosis	Inhibidores de la aromatasa	6 meses	Placebo	Cambios en los síntomas dolorosos	reducción significativa del dolor Con gran cantidad de abandonos por efectos colaterales

ANEXO IV: TABLAS SOF

Tabla SoF1. PICO 1						
AINE comparados con placebo para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis						
Paciente o población: Paciente con diagnóstico de endometriosis. Intervención: Antiinflamatorios no esteroideos. Comparador: Placebo. Bibliografía: Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 23;1(1):CD004753. doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub4. PMID: 28114727; PMCID: PMC6464974.						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	AINE	Diferencia		
Alivio del dolor ¹ seguimiento: 2 meses N.º de participantes: 24 (1 ECA)	OR 3.27 (0.61 a 17.69)	50.0 %	76.6 % (37.9 a 94.6)	26.6 % más (12,1 menos a 44,6 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los AINE en alivio del dolor comparado con el placebo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis
Necesidad de medi- cación adicional seguimiento: 2 meses N.º de participantes: 24 (1 ECA)	OR 0.12 (0.01 a 1.29)	83.3 %	37.5 % (4.8 a 86.6)	45.8 % menos (78,6 menos a 3,2 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los AINE sobre la necesidad de medicación adicional comparado con el placebo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis
Eventos adversos relacionados al tratamiento seguimiento: 2 meses N.º de participantes: 24 (1 ECA)	OR 0.46 (0.09 a 2.47)	58.3 %	39.2 % (11.2 a 77.6)	19.2 % menos (47,1 menos a 19,2 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre la incidencia de eventos adversos relacionados con AINE comparado con placebo en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %). CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios.						
Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto. Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.						

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas del estudio incluido: Aleatorización y enmascaramiento poco claro.

b. Imprecisión: Se descendieron dos niveles por imprecisión. Amplitud de los intervalos de confianza y la evidencia se basó en un solo ensayo de un número pequeño de pacientes.

1 Alivio global del dolor a los 2 meses. El dolor fue evaluado por una escala de 0 a 3, autorreportado al final de cada ciclo.

Tabla SoF2. PICO 2

Anticonceptivos orales (AOC) comparado con placebo/no tratamiento para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.
Intervención: Anticonceptivos orales (AOC).
Comparación: Placebo / no tratamiento.
Bibliografía: Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3. Accessed 30 April 2023.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	ACO	Diferencia		
Dismenorrea al final del tratamiento: EVA, escala de 0 a 100 ³ N.º de participantes: 327 (2 ECA)	-	La media dolor autor-reportado (dismenorrea) al final del tratamiento -: (EVA) era 46,2	La media dolor autor-reportado (dismenorrea) al final del tratamiento - (EVA) era 27,6	MD 23.68 menor (28.75 menor a 18.62 menor)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la dismenorrea al final del tratamiento comparados con placebo en personas con endometriosis es incierta
Reducción del dolor menstrual desde el basal al final del tratamiento ⁴ N.º de participantes: 169 (1 ECA)	-	La media de reducción del dolor menstrual desde el basal al final del tratamiento fue de 0,9	La media de reducción del dolor menstrual desde el basal al final del tratamiento fue de 3	MD 2.1 más reducción. (1.38 más a 2.82 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el dolor menstrual respecto al basal comparado con placebo en personas con endometriosis
Reducción del dolor no menstrual desde el inicio al final del tratamiento: EVA N.º de participantes: 212 (1 ECA)	-	La media de reducción del dolor cíclico (no menstrual) desde el inicio al final del tratamiento: era 0,4	La media de reducción del dolor cíclico (no menstrual) desde el inicio al final del tratamiento: era 1,4	MD 1 más reducción. (0.3 más a 1.7 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta acerca del tratamiento con ACO sobre el dolor no menstrual desde el inicio al final del tratamiento comparado con placebo
Satisfacción (muy alta/altamente satisfecha) N.º de participantes: 258 (1 ECA)	RR 4.24 (2.44 a 7.37)	10.2 %	43.1 % (24.8 a 74.9)	32.9 % más (14,6 más a 64,7 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta acerca del tratamiento con ACO sobre la satisfacción con el tratamiento comparado con placebo en personas con endometriosis
Abandono del tratamiento N.º de participantes: 354 (2 ECA)	RR 1.34 (0.83 a 2.18)	13.7 %	18.4 % (11.4 a 29.9)	4.7 % más (2,3 menos a 16,2 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del abandono del tratamiento con ACO comparado con placebo en personas con endometriosis es incierta
Spotting/sangrado irregular/menorragia N.º de participantes: 354 (2 ECA)	RR 2.44 (1.44 a 4.15)	7.4 %	18.1 % (10.7 a 30.8)	10.7 % más (3,3 más a 23,4 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de spotting y sangrado irregular comparado con placebo en personas con endometriosis es incierta
Nausea N.º de participantes: 354 (2 ECA)	RR 4.14 (1.79 a 9.54)	3.4 %	14.2 % (6.1 a 32.7)	10.8 % más (2,7 más a 29,3 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de presentar nauseas comparado con placebo en personas con endometriosis es incierta

2 A las 24 semanas.
 3 EVA: de 0 a 100.
 4 EVA: 0 a 10.

Tabla SoF2. PICO 2

Anticonceptivos orales (AOC) comparado con placebo/no tratamiento para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (AOC).

Comparación: Placebo / no tratamiento.

Bibliografía: Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3. Accessed 30 April 2023.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	ACO	Diferencia		
Cualquier evento adverso asociado al tratamiento N.º de participantes: 258 (1 ECA)	RR 1.17 (1.00 a 1.36)	67.2 %	78.6 % (67.2 a 91.4)	11.4 % más (0 menos a 24,2 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los eventos adversos asociados al tratamiento en personas con endometriosis es incierta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo.

Grados de Certeza GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

- Riesgo de sesgos muy serio (generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la asignación,)
- Imprecisión: evidencia basada en dos ensayos con amplios intervalos de confianza.
- Imprecisión: la evidencia se basó en un único ensayo pequeño, con amplios intervalos de confianza

Tabla SoF3. PICO 2

Anticonceptivos orales (ACO) comparado con análogos de GnRH (goserelin) para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (ACO).

Comparación: Goserelin.

Bibliografía: Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3. , Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility* 1993; **60**(1):75-9.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Goserelin	ACO	Diferencia		
Dismenorrea a los 6 meses: (EVA) ⁵ N.º de participantes: 50 (1 ECA)	-	La media de dolor a los 6 meses fue 7,5	La media de dolor a los 6 meses fue 7,4	MD 0.1 menor (1.28 menor a 1.08 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO para disminuir la dismenorrea a los 6 meses de tratamiento comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Dismenorrea: EVA Reducción del dolor de la mitad a cero a los 6 meses N.º de participantes: 50 (1 ECA)	RR 0.90 (0.32 a 2.58)	23.1 %	20.8 % (7.4 a 59.5)	2.3 % menos (15,7 menos a 36,5 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO para disminuir la dismenorrea a los 6 meses de tratamiento comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Dolor cíclico (dolor no menstrual). Reducción del dolor de la mitad a cero al final del tratamiento: EVA N.º de participantes: 50 (1 ECA)	RR 0.99 (0.81 a 1.21)	88.5 %	87.6 % (71.7 a 100)	0.9 % menos (16,8 menos a 18,6 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO para disminuir el dolor cíclico no menstrual al final del tratamiento comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Dispareunia Reducción del dolor a leve o cero al final del tratamiento: EVA N.º de participantes: 43 (1 ECA)	RR 0.73 (0.53 a 1.02)	90.9 %	66.4 % (48.2 a 92.7)	24.5 % menos (42,7 menos a 1,8 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO para disminuir la dispareunia al final del tratamiento comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Abandono del tratamiento N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 1.38 (0.34 a 5.62)	10.3 %	14.3 % (3.5 a 58.1)	3.9 % más (6,8 menos a 47,8 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el abandono al tratamiento comparado análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Sofocos N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 0.04 (0.01 a 0.30)	82.8 %	3.3 % (0.8 a 24.8)	79.4 % menos (81,9 menos a 57,9 menos)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de sofocos comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Insomnio N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 0.07 (0.00 a 1.15)	24.1 %	1.7 % (0 a 27.8)	22.4 % menos (24,1 menos a 3,6 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el insomnio comparado análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta

5 EVA: de 1 a 10.

Tabla SoF3. PICO 2

Anticonceptivos orales (ACO) comparado con análogos de GnRH (goserelin) para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis**Paciente o población:** Personas con sospecha de endometriosis.**Intervención:** Anticonceptivos orales (ACO).**Comparación:** Goserelin.**Bibliografía:** Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3. , Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility* 1993; **60**(1):75–9.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Goserelin	ACO	Diferencia		
- Spotting/sangrado irregular N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 1.21 (0.46 a 3.15)	20.7 %	25.0 % (9.5 a 65.2)	4.3 % más (11,2 menos a 44,5 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre él la aparición de sangrado irregular comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Disminución de la libido N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 0.69 (0.22 a 2.19)	20.7 %	14.3 % (4.6 a 45.3)	6.4 % menos (16,1 menos a 24,6 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la disminución de la libido comparada con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Sequedad vaginal N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 0.09 (0.01 a 1.63)	17.2 %	1.6 % (0.2 a 28.1)	15.7 % menos (17,1 menos a 10,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la sequedad vaginal comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Cambios de humor N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 1.04 (0.34 a 3.19)	17.2 %	17.9 % (5.9 a 55)	0.7 % más (11,4 menos a 37,8 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los cambios de humor comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Cefalea N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 1.55 (0.49 a 4.92)	13.8 %	21.4 % (6.8 a 67.9)	7.6 % más (7 menos a 54,1 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la cefalea comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Parestesias N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 0.35 (0.04 a 3.12)	10.3 %	3.6 % (0.4 a 32.3)	6.7 % menos (9,9 menos a 21,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre las parestesias comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Turgencia mamaria N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 1.73 (0.45 a 6.55)	10.3 %	17.9 % (4.7 a 67.8)	7.6 % más (5,7 menos a 57,4 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la turgencia mamaria comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Ganancia de peso N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 2.07 (0.41 a 10.43)	6.9 %	14.3 % (2.8 a 71.9)	7.4 % más (4,1 menos a 65 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la ganancia de peso comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Edema periférico N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 1.04 (0.07 a 15.77)	3.4 %	3.6 % (0.2 a 54.4)	0.1 % más (3,2 menos a 50,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el edema periférico comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta
Dolor articular N.º de participantes: 57 (1 ECA)	RR 0.34 (0.01 a 8.12)	3.4 %	1.2 % (0 a 28)	2.3 % menos (3,4 menos a 24,6 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre dolor articular comparado con análogos GnRH en personas con endometriosis es incierta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo.

Tabla SoF3. PICO 2

Anticonceptivos orales (ACO) comparado con análogos de GnRH (goserelin) para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (ACO).

Comparación: Goserelin.

Bibliografía: Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3. , Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility* 1993; **60**(1):75–9.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Goserelin	ACO	Diferencia		

Grados de Certeza GRADE Working Grupo

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: El estudio tiene limitaciones metodológicas (aleatorización, enmascaramiento poco claro).
- b. Imprecisión muy seria: amplios intervalos de confianza que cruzan la línea de no efecto, pocos pacientes. Se bajaron dos niveles.
- c. Imprecisión. Un solo estudio con poco número de pacientes.

Tabla SoF4. PICO 2

Anticonceptivos orales monofásicos comparado con dienogest para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (AOC).

Comparación: Dienogest.

Bibliografía: Caruso S, Cianci A, Iraci S, Sileri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17beta-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. *BMC Womens Health* [Internet]. 2022;22(1):146.

El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021; 267:205–12.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Dienogest	ACO	Diferencia		
Dolor pélvico no cíclico (EVA) a los 6 meses N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media dolor pélvico no cíclico (EVA 1a 10) a la semana 24 era 2,44	La media dolor pélvico no cíclico (EVA 1a 10) a la semana 24 era 3.38	MD 0.94 más alto. (0.32 menor a 2.2 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre dolor articular comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
SF 36 somática a los 12 meses N.º de participantes: 197 (1 ECA)	-	La media SF 36 Somática a los 12 meses en una escala de 0 a 100 era 84	La media SF 36 Somática a los 12 meses en una escala de 0 a 100 era 80	MD 4 menor (6.81 menor a 1.19 menor)	⊕⊕○○ Baja ^a	Los ACO podrían tener un resultado menor en la escala de calidad de vida somática a los 12 meses comparado con dienogest en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis
SF 36 somática a los 6 meses N.º de participantes: 197 (1 ECA)	-	La media SF 36 Sometida a los 6 meses era 80	La media SF 36 Sometida a los 6 meses era 75	MD 5 menor (9.08 menor a 0.92 menor)	⊕⊕○○ Baja ^a	Los ACO podrían tener un impacto menor en la escala de calidad de vida somática a los 6 meses comparado con dienogest en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis

Tabla SoF4. PICO 2

Anticonceptivos orales monofásicos comparado con dienogest para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (AOC).

Comparación: Dienogest.

Bibliografía: Caruso S, Cianci A, Iraci Sileri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17beta-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. BMC Womens Health [Internet]. 2022;22(1):146.

El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2021; 267:205–12.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Dienogest	ACO	Diferencia		
SF36 mental a los 12 meses N.º de participantes: 197 (1 ECA)	-	La media SF 36 mental a los 12 meses en una escala de 0 a 100 era 90	La media SF 36 mental a los 12 meses en una escala de 0 a 100 era 88	MD 2 menor (4.66 menor a 0.66 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^a	Los ACO podrían tener un impacto menor o más alto en la escala de calidad de vida mental a los 12 meses comparado con dienogest en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis
SF36 mental a los 6 meses N.º de participantes: 197 (1 ECA)	-	La media SF 36 mental a los 6 meses era 86	La media SF 36 mental a los 6 meses era 84	MD 2 menor (4.38 menor a 0.38 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^a	Los ACO podrían tener un impacto menor o más alto en la escala de calidad de vida mental a los 6 meses comparado con dienogest en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- Falta de control e impotencia N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) - Falta de control era 18.5	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) - Falta de control era 36.2	MD 17.7 más alto. (5.17 más alto. a 30.23 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la falta de control o impotencia comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- - Bienestar emocional N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Bienestar emocional era 32.1	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Bienestar emocional era 52.2	MD 20.1 más alto. (4.35 más alto. a 35.85 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el bienestar emocional comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- - Soporte social N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Soporte social era 22.7	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Soporte social era 48.8	MD 26.1 más alto. (11.02 más alto. a 41.18 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el soporte emocional con dienogest en personas con endometriosis es incierta
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- Autoimagen N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - auto imagen era 17.9	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - auto imagen era 31.7	MD 13.8 más alto. (1.6 más alto. a 26 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre la autoimagen comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta

Tabla SoF4. PICO 2

Anticonceptivos orales monofásicos comparado con dienogest para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (AOC).

Comparación: Dienogest.

Bibliografía: Caruso S, Cianci A, Iraci Sareri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17beta-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. BMC Womens Health [Internet]. 2022;22(1):146.

El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2021; 267:205–12.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Dienogest	ACO	Diferencia		
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- Efectos de la endometriosis sobre el trabajo N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Efectos de la endometriosis sobre el trabajo era 15.9	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Efectos de la endometriosis sobre el trabajo era 35	MD 19.1 más alto. (5.93 más alto. a 32.27 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los efectos de la endometriosis sobre el trabajo comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- Efectos sobre relaciones sexuales N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Relaciones sexuales era 40	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Relaciones sexuales era 39.5	MD 0.5 menor (13 menor a 12 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los efectos de la endometriosis sobre las relaciones sexuales comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- Efectos sobre Relación con los niños N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Relación con los niños era 17.9	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Relación con los niños era 25	MD 7.1 más alto. (5.56 menor a 19.76 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los efectos de la endometriosis sobre la relación con los niños comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- Sentimientos sobre el profesional médico N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Sentimientos sobre el profesional médico era 7	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Sentimientos sobre el profesional médico era 11.1	MD 4.1 más alto. (2.46 menor a 10.66 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los efectos de la endometriosis sobre los sentimientos sobre el profesional médico comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- - Sentimientos sobre el tratamiento N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Sentimientos sobre el tratamiento era 22,6	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Sentimientos sobre el tratamiento era 34.3	MD 11.7 más alto. (0.34 menor a 23.74 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los efectos de la endometriosis sobre los sentimientos acerca del tratamiento comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta

Tabla SoF4. PICO 2

Anticonceptivos orales monofásicos comparado con dienogest para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (AOC).

Comparación: Dienogest.

Bibliografía: Caruso S, Cianci A, Iraci Sareri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17beta-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. BMC Womens Health [Internet]. 2022;22(1):146.

El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2021; 267:205–12.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Dienogest	ACO	Diferencia		
HRQoL (cuestionario EHP 30) al final 6 meses- Sentimientos sobre la posibilidad de infertilidad N.º de participantes: 67 (1 ECA)	-	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Sentimientos sobre la posibilidad de infertilidad era 35	La media hRQoL (cuestionario EHP 30) al final de la semana 24 - Sentimientos sobre la posibilidad de infertilidad era 66.1	MD 31.1 más alto. (16.1 más alto. a 46.1 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre los efectos de la endometriosis sobre los sentimientos sobre la infertilidad comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
Efectos adversos - Dolor o turgencia mamaria N.º de participantes: 260 (2 ECA)	RR 1.31 (0.79 a 2.17)	16.3 %	21.3 % (12.9 a 35.3)	5.0 % más (3,4 menos a 19 más)	⊕⊕○○ Baja ^b	Los ACO podrían tener un impacto pequeño o ninguno en el riesgo de dolor o turgencia mamaria comparado con dienogest en el tratamiento de la endometriosis
Efectos adversos - Náuseas y vómitos N.º de participantes: 260 (2 ECA)	RR 1.78 (1.02 a 3.09)	12.4 %	22.1 % (12.7 a 38.3)	9.7 % más (0,2 más a 25,9 más)	⊕⊕○○ Baja ^b	Los ACO podrían tener poco efecto sobre el riesgo de sufrir náuseas y vómitos comparado con dienogest en el tratamiento de la endometriosis
Efectos adversos - Sangrado anormal uterino N.º de participantes: 260 (2 ECA)	RR 1.16 (0.86 a 1.55)	29.5 %	34.2 % (25.3 a 45.7)	4.7 % más (4,1 menos a 16,2 más)	⊕⊕○○ Baja ^b	Los ACO podrían tener poco efecto o ninguno sobre el riesgo de presentar sangrado uterino anormal comparado con dienogest en el tratamiento de la endometriosis
Efectos adversos - Cefalea N.º de participantes: 63 (1 ECA)	RR 1.84 (1.03 a 3.30)	32.3 %	59.4 % (33.2 a 100)	27.1 % más (1 más a 74,2 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de cefalea comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
Efectos adversos - Disminución De la libido N.º de participantes: 63 (1 ECA)	RR 2.91 (0.32 a 26.46)	3.2 %	9.4 % (1 a 85.4)	6.2 % más (2,2 menos a 82,1 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de sufrir disminución de la libido comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta

Tabla SoF4. PICO 2

Anticonceptivos orales monofásicos comparado con dienogest para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Personas con sospecha de endometriosis.

Intervención: Anticonceptivos orales (AOC).

Comparación: Dienogest.

Bibliografía: Caruso S, Cianci A, Iraci Sareri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17beta-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. BMC Womens Health [Internet]. 2022;22(1):146.

El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2021; 267:205–12.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Dienogest	ACO	Diferencia		
Efectos adversos - Desórdenes del sueño N.º de partici- pantes: 63 (1 ECA)	RR 2.91 (0.87 a 9.74)	9.7 %	28.2 % (8.4 a 94.3)	18.5 % más (1,3 menos a 84,6 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de desórdenes del sueño comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
Efectos adversos - Fatiga N.º de partici- pantes: 63 (1 ECA)	RR 2.91 (0.87 a 9.74)	9.7 %	28.2 % (8.4 a 94.3)	18.5 % más (1,3 menos a 84,6 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de fatiga comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
Efectos adversos - Cambios de humor N.º de partici- pantes: 63 (1 ECA)	RR 1.66 (1.07 a 2.57)	45.2 %	75.0 % (48.3 a 100)	29.8 % más (3,2 más a 70,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de sufrir cambios de humor comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
Efectos adver- sos - Disconfort abdominal N.º de partici- pantes: 63 (1 ECA)	RR 2.33 (0.93 a 5.83)	16.1 %	37.6 % (15 a 94)	21.5 % más (1,1 menos a 77,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de Disconfort abdominal comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta
Efectos adversos - Ganancia de peso N.º de partici- pantes: 63 (1 ECA)	RR 3.55 (1.09 a 11.53)	9.7 %	34.4 % (10.5 a 100)	24.7 % más (0,9 más a 101,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia acerca del tratamiento con ACO sobre el riesgo de ganancia de peso comparado con dienogest en personas con endometriosis es incierta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo.

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas, no está bien especificado el cegamiento y hay pérdidas de seguimiento.

b. Imprecisión muy seria: Amplios intervalos de confianza que cruzan la línea de no efecto, pocos pacientes. Se bajaron dos niveles.

Tabla SoF5. PICO 3

Progestágenos comparados con placebo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis**Paciente o población:** Personas con diagnóstico de endometriosis.**Intervención:** Progestágenos.**Comparación:** Placebo / no tratamiento.**Bibliografía:**

Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.

Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind. Phase 3 Study. J Womens Health (Larchmt) [Internet]. 2018;27(2):148–55.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Progestágenos	Diferencia		
Dolor pélvico asociado a la endometriosis EVA 0 a 100 6 meses N.º de partici- pantes: 255 (1 ECA)	-	La media EVA 0 a 100 semana 24 era 44.7	La media EVA 0 a 100 semana 24 era 18.9	MD 25.8 menos (31.33 menos a 20.27 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La evidencia sugiere que los proges- tágenos en pacientes con endometriosis probablemente disminuyan el dolor a los 6 meses de tratamiento comparado con placebo
SF36 (compo- nente mental) 6 meses N.º de partici- pantes: 255 (1 ECA)	-	La media SF36 (componente mental) 24 semanas era 44.66	La media SF36 (componente mental) 24 sema- nas era 47.81	MD 3.15 más alto. (0.92 más alto. a 5.38 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La evidencia sugiere que los proges- tágenos probablemente no tengan difer- encias mínimamente importantes en la escala de calidad de vida (componente mental) a los 6 meses de tratamiento comparado con placebo en pacientes con endometriosis
SF36 (compo- nente somático) 6 meses N.º de partici- pantes: 255 (1 ECA)	-	La media SF36 (componente físico) 24 sema- nas era 47.47	La media SF36 (componente físi- co) 24 semanas era 51,48	MD 4.01 más alto. (2.59 más alto. a 5.43 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La evidencia sugiere que los proges- tágenos probablemente no tengan difer- encias mínimamente importantes en la escala de calidad de vida (componente somático) a los 6 meses de tratamiento comparado con placebo en pacientes con endometriosis
Reporte de efica- cia de pacien- tes. Escala verbal de 4 puntos (6 meses) Dolor pélvico N.º de partici- pantes: 33 (1 ECA)	-	La media de eficacia reporta- da por paciente de dolor pélvico era 1.8	La media de eficacia reportada por paciente de dolor pélvico era 0.5	MD 1.3 menor (1.63 menor a 0.97 menor)	⊕⊕○○ Baja ^{ba}	La evidencia sugiere que los proges- tágenos en pacientes con endometriosis podrían disminuir el dolor respecto al basal a los 6 meses de tratamiento comparado con placebo
Eventos adversos relacionados al tratamiento N.º de partici- pantes: 255 (1 ECA)	OR 3.71 (1.86 a 7.39)	10.1 %	29.4 % (17.2 a 45.3)	19.3 % más (7,2 más a 35,2 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	La evidencia sugiere que los proges- tágenos en pacientes con endometriosis podrían tener impacto moderado en el riesgo de desarrollar eventos adversos relacionados al tratamiento comparado con placebo
Efectos adversos. ACNE N.º de partici- pantes: 33 (1 ECA)	OR 9.60 (1.00 a 91.96)	5.9 %	37.5 % (5.9 a 85.2)	31.6 % más (0 menos a 79,3 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,d}	La evidencia sugiere que los proges- tágenos en pacientes con endometriosis podrían tener un impacto moderado o ninguno en el riesgo de desarrollar acné comparado con placebo
Edema N.º de partici- pantes: 33 (1 ECA)	OR 35.20 (3.60 a 344.19)	5.9 %	68.8 % (18.4 a 95.6)	62.9 % más (12,5 más a 89,7 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,d}	La evidencia sugiere que los proges- tágenos en pacientes con endometriosis podrían tener impacto en el riesgo de desarrollar edema comparado con placebo

Tabla SoF5. PICO 3						
Progestágenos comparados con placebo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis						
<p>Paciente o población: Personas con diagnóstico de endometriosis. Intervención: Progestágenos. Comparación: Placebo / no tratamiento. Bibliografía: Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2. Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. J Womens Health (Larchmt) [Internet]. 2018;27(2):148–55.</p>						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Progestágenos	Diferencia		
Eventos adversos relacionados al tratamiento N.º de participantes: 255 (1 ECA)	OR 3.71 (1.86 a 7.39)	10.1 %	29.4 % (17.2 a 45.3)	19.3 % más (7,2 más a 35,2 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	La evidencia sugiere que los progestágenos en pacientes con endometriosis podrían tener impacto moderado en el riesgo de desarrollar eventos adversos relacionados al tratamiento comparado con placebo
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).</p> <p>CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios</p>						
<p>Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto</p>						

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas, el sponsor participa del diseño, análisis y reporte de resultados.
- b. Riesgo de sesgo: Los datos provienen de un solo ECA con limitaciones metodológicas: secuencia de aleatorización, enmascaramiento y ciegos.
- c. imprecisión seria. : Dicotómico incluye daño y beneficio.
- d. Imprecisión seria: desenlace continuo, no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI)

Tabla SoF6. PICO 3

Progesterágenos orales comparado con otros tratamientos hormonales para dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Mujeres y otras personas con endometriosis y sospecha de endometriosis.

Intervención: Progesterágenos

Comparación: Otros tratamientos

Bibliografía:

Brown J, Kives S, Akhtar M. Progesteragens and anti-progesteragens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Otros Tratamientos	progesterágenos orales	Diferencia		
Mejoría dolor. evaluado con : Di- cotómico seguimiento: 6 se- manas N.º de participantes: 252 (1 ECA)	OR 1.22 (0.32 a 4.65)	96.1 %	96.8 % (88.7 a 99.1)	0.7 % más (7,4 menos a 3 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}	La evidencia sugiere que los pro- gestágenos orales podrían dar como resultado una pequeña a ninguna dife- rencia en mejoría la mejoría del dolor comparado con otros tratamientos a los 6 semanas en pacientes con endome- triosis
Dolor autoreportado a los 6 meses EVA de 0 a 100 N.º de participantes: 286 pacientes (2 ECA)				MD 0.1 más alto. (0.26 menor a 0.46 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{b,e}	La evidencia sugiere que los proges- tágenos orales podrían dar como re- sultado una pequeña a ninguna diferen- cia en eficacia reportada por pacientes con respecto a escala de dolor a los 6 meses comparado con otros tratamien- tos en pacientes con endometriosis
Disminución de todos los síntomas autorreportados. Escala de 0 a 4 a los 6 meses N.º de participantes: 34 (1 ECA)	-	La media eficacia re- portada por pacientes (6 meses) - Todos los síntomas era 0.9	La media efica- cia reportada por pacientes (6 meses) - Todos los síntomas era 1.4	MD 0.5 más alto. (1.1 menor a 2.1 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,e}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de los progesterágenos orales en la eficacia reportada por pacientes sobre todos los síntomas respecto a los basales comparado con otros tratami- entos a los 6 meses en pacientes con endometriosis
Eficacia reportada por pacientes- Dolor evaluado con : Es- cala verbal seguimiento: 12 meses N.º de participantes: 32 (1 ECA) ^f	-	La media eficacia re- portada por pacientes- Dolor era 0.72	La media efica- cia reportada por pacientes- Dolor era 0.95	MD 0.23 más alto. (0.11 menor a 0.57 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,e}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de los progesterágenos orales en la eficacia reportada por pacientes sobre el dolor respecto a al basal com- parado con otros tratamientos a los 12 meses en pacientes con endometriosis.
Calidad de Vida. SF 36. Escala somática seguimiento: 6 meses N.º de participantes: 252 (1 ECA)	-	La media calidad de Vida. Escala somática era 51.2	La media cali- dad de Vida. Escala somática era 51.6	MD 0.4 más alto. (1.3 menor a 2.1 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}	La evidencia sugiere que los pro- gestágenos orales podrían dar como resultado una pequeña a ninguna dife- rencia en la escala somática de calidad de vida a los 6 meses comparado con otros tratamientos en pacientes con endometriosis
Calidad de vida. SF 36 Escala mental seguimiento: 6 meses N.º de participantes: 252 (1 ECA)	-	La media calidad de vida. Escala mental era 45.9	La media cali- dad de vida. Escala mental era 45.4	MD 0.5 menor (3.29 menor a 2.29 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}	La evidencia sugiere que los pro- gestágenos orales podrían dar como resultado una pequeña a ninguna dife- rencia en la escala mental de calidad de vida respecto a la basal comparado con otros tratamientos a los 6 meses en pacientes con endometriosis

Tabla SoF6. PICO 3						
Progestágenos orales comparado con otros tratamientos hormonales para dolor asociado a la endometriosis						
Paciente o población: Mujeres y otras personas con endometriosis y sospecha de endometriosis.						
Intervención: Progestágenos						
Comparación: Otros tratamientos						
Bibliografía:						
Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Otros Tratamientos	progestágenos orales	Diferencia		
Cefalea N.º de participantes: 613 (3 ECA)	OR 0.58 (0.38 a 0.87)	24.4 %	15.8 % (10.9 a 22)	8.6 % menos (13,5 menos a 2,5 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,e}	La evidencia sugiere que progestágenos orales probablemente den como resultado una leve reducción del riesgo de cefalea. comparado con otros tratamientos hormonales en pacientes con endometriosis
Sofocos N.º de participantes: 613 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	OR 0.49 (0.31 a 0.76)	30.6 %	17.8 % (12 a 25.1)	12.8 % menos (18,6 menos a 5,5 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,e}	La evidencia sugiere que los progestágenos orales probablemente den como resultado una leve reducción del riesgo de sofocos. comparado con otros tratamientos hormonales en pacientes con endometriosis
Abandono de tratamiento por EA N.º de participantes: 252 (1 ECA)	OR 1.25 (0.37 a 4.21)	3.9 %	4.8 % (1.5 a 14.6)	0.9 % más (2,4 menos a 10,7 más)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,e}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales en la incidencia de abandono del tratamiento comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Sangrado genital N.º de participantes: 271 (1 ECA)	OR 4.69 (2.47 a 8.90)	63.4 %	89.1 % (81.1 a 93.9)	25.6 % más (17,6 más a 30,5 más)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,e}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales en la incidencia de sangrado genital comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Amenorrea N.º de participantes: 252 (1 ECA))	OR 4.95 (2.88 a 8.52)	38.7 %	75.8 % (64.5 a 84.3)	37.1 % más (25,8 más a 45,6 más)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,e}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales en la incidencia de amenorrea comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Nausea N.º de participantes: 90 (1 ECA))	OR 0.10 (0.01 a 1.94)	8.9 %	1.0 % (0.1 a 15.9)	7.9 % menos (8,8 menos a 7 más)	⊕⊕○○ Baja ^a	La evidencia sugiere que progestágenos orales podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia sobre el riesgo de provocar nauseas comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Acné N.º de participantes: 286 (2 ECA)	OR 0.60 (0.24 a 1.49)	11.6 %	7.3 % (3.1 a 16.4)	4.3 % menos (8,6 menos a 4,8 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales en la incidencia de acné comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Edema N.º de participantes: 34 (1 ECA)	OR 2.75 (0.67 a 11.24)	44.4 %	68.8 % (34.9 a 90)	24.3 % más (9,5 menos a 45,5 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar edema comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.

Tabla SoF6. PICO 3

Progestágenos orales comparado con otros tratamientos hormonales para dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Mujeres y otras personas con endometriosis y sospecha de endometriosis.

Intervención: Progestágenos

Comparación: Otros tratamientos

Bibliografía:

Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Otros Tratamientos	progestágenos orales	Diferencia		
Calambres musculares N.º de participantes: 34 (1 ECA)	OR 0.46 (0.09 a 2.27)	33.3 %	18.7 % (4.3 a 53.2)	14.6 % menos (29 menos a 19,8 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar calambres musculares comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Spotting N.º de participantes: 124 (2 ECA)	OR 0.73 (0.35 a 1.54)	36.5 %	29.6 % (16.8 a 47)	6.9 % menos (19,8 menos a 10,5 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar spotting o sangrados comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Aumento de peso N.º de participantes: 342 (2 ECA)	OR 1.09 (0.51 a 2.33)	8.7 %	9.4 % (4.6 a 18.1)	0.7 % más (4,1 menos a 9,4 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar aumento de peso comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Depresión N.º de participantes: 342 (2 ECA)	OR 0.86 (0.37 a 1.97)	7.5 %	6.5 % (2.9 a 13.8)	1.0 % menos (4,6 menos a 6,3 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar depresión comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Disminución de la libido N.º de participantes: 342 (2 ECA)	OR 1.24 (0.52 a 2.94)	5.8 %	7.1 % (3.1 a 15.3)	1.3 % más (2,7 menos a 9,5 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar disminución de la libido comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Caída del cabello N.º de participantes: 252 (1 ECA)	OR 0.58 (0.16 a 2.02)	5.5 %	3.2 % (0.9 a 10.5)	2.2 % menos (4,6 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar caída del cabello comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Migraña N.º de participantes: 252 (1 ECA)	OR 0.50 (0.12 a 2.06)	4.7 %	2.4 % (0.6 a 9.2)	2.3 % menos (4,1 menos a 4,5 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar migraña comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Trastornos del sueño N.º de participantes: 252 (1 ECA))	OR 0.19 (0.04 a 0.90)	7.8 %	1.6 % (0.3 a 7.1)	6.2 % menos (7,5 menos a 0,7 menos)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar trastornos del sueño comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.
Sequedad Vaginal N.º de participantes: 342 (2 ECA)	OR 0.47 (0.15 a 1.48)	5.2 %	2.5 % (0.8 a 7.5)	2.7 % menos (4,4 menos a 2,3 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a, c}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de los de progestágenos orales de provocar sequedad vaginal comparado con otros tratamientos hormonales en los pacientes con endometriosis.

Tabla SoF6. PICO 3						
Progestágenos orales comparado con otros tratamientos hormonales para dolor asociado a la endometriosis						
<p>Paciente o población: Mujeres y otras personas con endometriosis y sospecha de endometriosis. Intervención: Progestágenos Comparación: Otros tratamientos Bibliografía: Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.</p>						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Otros Tratamientos	progestágenos orales	Diferencia		
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).</p> <p>CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios</p>						
<p>Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto</p>						

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas: aleatorización, enmascaramiento, ciegos.
- b. Uno de los ECA incluidos no aporta suficientes explicaciones sobre aleatorización, enmascaramientos ciegos. El otro ensayo es de marco abierto.
- c.. Imprecisión seria: Incluye daño y beneficio
- e. Imprecisión seria: desenlace continuo, no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI)

Tabla SoF7. PICO 4						
SIU comparado con GnRHa para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis						
Paciente o población: Mujeres y otras personas con endometriosis y sospecha de endometriosis						
Intervención: Sistema intrauterino con liberación de levonorgestrel						
Comparación: Análogos de GnRH						
Bibliografía: Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. <i>J Int Med Res</i> 2013;41: 548-558.						
Desenlace N.º de partici- pantes (estudios)	Efecto relati- vo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		GnRH a		Diferencia		
Dolor crónico pélvico a los 6 meses: EVA N.º de partici- pantes: 126 (3 ECA)	-	La media dolor crónico pélvico era 4,3 en una EVA de 0 a 10	La media dolor crónico pélvico era 4,7 en una EVA de 0 a 10	MD 0.03 más (0.53 menos a 0.59 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	El tratamiento con un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel probablemente no presente diferencias en el manejo del dolor en manejo del dolor crónico pélvico comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis.
Calidad de Vida HRQoL 6 meses N.º de partici- pantes: 72 (1 ECA)	-	La media HRQoL era 6,8	La media HRQoL era 8,3	MD 1.5 más alto. (6.19 menor a 9.19 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^b	El tratamiento con un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel podría dar como resultado una diferencia pequeña a ninguna diferencia en el score de calidad de vida respecto al basal comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).						
CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media.						
Grados de evidencia del GRADE Working Group						
Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.						
Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.						
Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.						
Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.						

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: Ensayos pequeños con limitaciones metodológicas en el diseño (cegamiento), uno es de marco abierto.

b. Imprecisión: Un solo ensayo con 70 pacientes. Amplio intervalo de confianza.

Tabla SoF7. PICO 4						
SIU comparado con GnRHa para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis						
Paciente o población: Personas con diagnóstico de endometriosis Intervención: Sistema intrauterino con liberación de levonorgestrel Comparación: Análogos de GnRH Bibliografía: Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. <i>J Int Med Res</i> 2013;41: 548-558.						
Desenlace N.º de partici- pantes (estudios)	Efecto relati- vo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Eventos adver- sos - Ganancia de peso N.º de partici- pantes: 40 (1 ECA)	RR 0.33 (0.08 a 1.46)	30.0 %	9.9 % (2.4 a 43.8)	20.1 % menos (27,6 menos a 13,8 más)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre la ganancia de peso comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis
Eventos adver- sos - Amenorrea N.º de partici- pantes: 40 (1 ECA)	RR 0.08 (0.00 a 1.28)	30.0 %	2.4 % (0 a 38.4)	27.6 % menos (30 menos a 8,4 más)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de amenorrea comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis
Eventos adver- sos - síntomas vasomotores N.º de partici- pantes: 40 (1 ECA)	RR 0.05 (0.00 a 0.76)	50.0 %	2.5 % (0 a 38)	47.5 % menos (50 menos a 12 menos)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de síntomas vasomotores comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis
Eventos adver- sos – Reducción en colesterol total N.º de partici- pantes: 40 (1 ECA)	-	La media de reducción de colesterol en el control fue 5.6	La media de reducción de colesterol en el control fue 61.5	MD 55.9 más re- ducción. (12.85 más a 98.95 alto.)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b,c}	La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de disminución en los niveles de colesterol total comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis
Eventos adver- sos - LDL c N.º de partici- pantes: 40 (1 ECA)	-	La media de reducción de LDL c fue 3.8	La media de reducción de LDL c fue 43.1	MD 39.3 más re- ducción. (6.74 más a 71.86 más.)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	La evidencia es incierta sobre el efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre el riesgo de disminución en los niveles de LDLc comparado con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).						
CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo						
Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto						

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: limitaciones metodológicas (cegamiento)
- b. Imprecisión muy seria : Dicotómico, incluye daño y beneficio.
- c. Imprecisión: Un solo ensayo con un pequeño

Tabla SoF8. PICO 4						
Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU LNG) comparado con Implante subdérmico liberador de etonogestrel para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis						
<p>Paciente o población: Mujeres y personas con endometriosis y sospecha de endometriosis</p> <p>Intervención: Sistema intrauterino con liberación de progestágenos</p> <p>Comparación: Implante subdérmico liberador de etonogestrel</p> <p>Bibliografía: Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. Eur J Contracept Reprod Health Care 2020;25: 133-140.</p>						
Desenlace N.º de partici- pantes (estudios)	Efecto relati- vo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Implante	SIU	Diferencia		
Dismenorrea evaluado con : EVA de 0 a 10 seguimiento: 24 meses N.º de partici- pantes: 103 (1 ECA)	-	La media dis- menorrea medida por EVA (de 0 a 10) fue de 4.3	La media dis- menorrea medida por EVA (de 0 a 10) fue de 4,4	0.1 más (1 menos a 1.2 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que el sistema intra-uterino liberador de progestágenos podría dar como resultado una pequeña o ninguna diferencia en la dismenorrea asociada a la endometriosis comparado con el implante subdérmico liberador de etonogestrel.
Dolor pélvi- co crónico (DPC) evaluado con : EVA de 0 a 10 seguimiento: 24 meses N.º de partici- pantes: 103 (1 ECA)	-	La media de dolor pélvico crónico medida por EVA (de 0 a 10) fue 4,3	La media de dolor pélvico crónico medida por EVA (de 0 a 10) fue 4,2	0.1 más (0.7 menos a 0.27 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que el sistema intra-uterino liberador de progestágenos podría dar como resultado una pequeña o ninguna diferencia en el tratamiento del dolor pélvico crónico asociado a la endometriosis comparado con el implante subdérmico liberador de etonogestrel.
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).</p> <p>CI: Intervalo de confianza</p> <p>Grados de evidencia del GRADE Working Group</p> <p>Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto</p> <p>Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente</p> <p>Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.</p> <p>Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto</p>						

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas, pérdida de seguimiento del 63 % en el grupo SIU y 65 % en el grupo Implante subdérmico

b. Imprecisión: Un solo estudio con 130 pacientes

Tabla SoF 9. PICO 5						
Agonistas GnRH comparado con no tratamiento para tratamiento del dolor asociado a la endometriosis						
Paciente o población: Mujeres y otras Personas con endometriosis y sospecha de endometriosis						
Intervención: Agonistas GnRH (Burserelein intranasal)						
Comparación: No tratamiento						
Bibliografía: Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2.						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Conducta expectante	Burserelein	Diferencia		
Alivio del dolor - Dismenorrea evaluado con escala de dolor 12 meses N.º de participantes: 35 (1 ECA)	RR 3.93 (1.37 a 11.28)	18.8 %	73.7 % (25.7 a 100)	54.9 % más (6,9 más a 192,7 más)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	Existe incertidumbre sobre el efecto de los agonistas GnRH sobre el alivio de la dismenorrea comparado con la conducta expectante en pacientes con dolor asociado a la endometriosis
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).						
CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo						
Grados de evidencia del GRADE Working Group						
Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto						
Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente						
Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.						
Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto						

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas: No se aclara método de aleatorización. Al estar comparado con NO tratamiento hay alto riesgo de sesgo en el cegamiento de pacientes e investigadores.

b. Imprecisión muy seria: no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI)

Tabla SoF 10. PICO 5						
Agonistas GnRH comparado con placebo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis						
Paciente o población: Mujeres y personas con sospecha de endometriosis y endometriosis						
Intervención: Agonistas GnRH						
Comparación: Placebo						
Bibliografía: Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2.						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	GnRH agonistas	Diferencia		
Alivio de los síntomas dolorosos - Sensibilidad pélvica Seguimiento: 6 meses N.º de participantes: 49 (1 ECA)	RR 4.17 (1.62 a 10.68)	16.0 %	66.7 % (25.9 a 100)	50.7 % más (9,9 más a 154,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Existe incertidumbre sobre el efecto de los agonistas de GnRH (Triptorelina) sobre el alivio de los síntomas dolorosos (sensibilidad pélvica) respecto al basal comparado con el placebo.
Dispareunia seguimiento: 6 meses N.º de participantes: 49 (1 ECA)	RR 1.16 (0.57 a 2.34)	36.0 %	41.8 % (20.5 a 84.2)	5.8 % más (15,5 menos a 48,2 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Los agonistas de GnRH (Triptorelina) podrían tener poco o ningún efecto sobre la dispareunia respecto al basal comparado con el placebo.

Tabla SoF 10. PICO 5

Agonistas GnRH comparado con placebo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis**Paciente o población:** Mujeres y personas con sospecha de endometriosis y endometriosis**Intervención:** Agonistas GnRH**Comparación:** Placebo**Bibliografía:** Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	GnRH agonistas	Diferencia		
Fase de inducción: Escala de dolor - evaluado con : ESSS 4 semanas N.º de partici- pantes: 120 (1 ECA)	-	La media en la escala de dolor de 0 a 9 fue 4,32	La media en la escala de dolor de 0 a 9 fue 7,22	MD 2.9 más alto. (2.11 más alto. a 3.69 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a, c}	El tratamiento con Agonistas GnRH durante la fase de inducción (leuprolide) podría resultar en un incremento en escala de dolor comparado con placebo
Fase de inducción Dolor evaluado con : EVA seguimiento: 4 semanas N.º de partici- pantes: 120 (1 ECA)	-	La media en la esca- la de dolor de 0 a 100 fue 9,5	La media en la escala de dolor de 0 a 100 fue 18,91	MD 9.41 más (2.95 más a 9.57 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, c}	El tratamiento con Agonistas GnRH durante la fase de inducción (leuprolide) podría resultar en un incremento en escala de dolor comparado con placebo
Calidad de vida evaluado con : SF 36 seguimiento: 2 semanas N.º de partici- pantes: 120 (1 ECA)	-	La diferen- cia de media calidad de vida era -0,12	La diferencia de media de calidad de vida era -0,58	0.46 menor (0.48 menor a 0.44 menor)	⊕⊕○○ Baja ^{a, c}	El tratamiento con Agonistas GnRH durante la fase de inducción (leuprolide) podría no tener diferencias significativas en calidad de vida respecto al basal comparado con placebo
Sofocos seguimiento: 6 meses N.º de partici- pantes: 49 (1 ECA)	RR 1.62 (0.87 a 3.02)	36.0 %	58.3 % (31.3 a 100)	22.3 % más (4,7 menos a 72,7 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de los agonistas de GnRH (Triptorelina) sobre la aparición de sofocos comparado con el placebo.
Trastornos del sueño seguimiento: 6 N.º de partici- pantes: 49 (1 ECA)	RR 2.31 (1.33 a 4.02)	36.0 %	83.2 % (47.9 a 100)	47.2 % más (11,9 más a 108,7 más)	⊕⊕○○ Baja ^a	Los agonistas GnRH (triptorelina) podrían incrementar los trastornos del sueño comparado con placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas: Cegamiento de pacientes e investigadores poco claro

b. imprecisión muy seria: Un solo ensayo con pocos pacientes, intervalo de confianza incluye la línea de no efecto.

c imprecisión muy seria: no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI)

Tabla SoF 11. PICO 6						
Antagonistas GnRH comparado con Placebo						
Paciente o población : Mujeres y otras personas con sospecha de endometriosis y diagnóstico de endometriosis						
Intervención: Antagonistas GnRH						
Comparador: Placebo						
Bibliografía:						
Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, Gallagher JC, Simon JA, Carr BR, Dmowski WP, Leyland N, Rowan JP, Duan WR, Ng J, Schwefel B, Thomas JW, Jain RI, Chwalisz K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):28-40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089. Epub 2017 May 19. PMID: 28525302.						
Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, Gotteland JP, Lecomte V, Bestel E. Fertil Steril. 2020 Jul;114(1):44-55. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.114. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32505383 . Clinical Trial.						
Osuga, Y., Seki, Y., Tanimoto, M., Kusumoto, T., Kudou, K., & Terakawa, N. (2021). Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Fertility and Sterility, 115(2), 397-405.						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Antagonistas GnRH	Diferencia		
Reducción clínica de la dismenorrea a los 3 meses N.º de participantes: 725 (2 ECA)	RR 2.37 (1.90 a 2.94)	20.7 %	49.1 % (39.3 a 60.9)	28.4 % más (18,6 más a 40,2 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los antagonistas GnRH probablemente tengan una reducción clínica de la dismenorrea a los 3 meses comparado con placebo en personas con endometriosis
Reducción del dolor pélvico 3 meses N.º de participantes: 724 (2 ECA)	RR 1.44 (1.21 a 1.70)	36.2 %	52.2 % (43.8 a 61.6)	15.9 % más (7,6 más a 25,4 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los antagonistas GnRH probablemente tengan una reducción clínica del dolor pélvico a los 3 meses comparado con placebo en personas con endometriosis
Reducción clínica de la dismenorrea a los 6 meses N.º de participantes: 619 (1 ECA)	RR 1.83 (1.44 a 2.32)	22.8 %	41.8 % (32.9 a 53)	19.0 % más (10,1 más a 30,2 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los antagonistas GnRH probablemente tengan una reducción clínica de la dismenorrea los 6 meses comparado con placebo en personas con endometriosis
Reducción del dolor pélvico 6 meses N.º de participantes: 619 (1 ECA)	RR 1.31 (1.08 a 1.59)	34.9 %	45.8 % (37.7 a 55.6)	10.8 % más (2,8 más a 20,6 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los antagonistas GnRH probablemente tengan una reducción clínica de la dismenorrea los 6 meses comparado con placebo en personas con endometriosis
Metrorragia N.º de participantes: 200 (1 ECA)	RR 2.95 (1.46 a 5.20)	8.2 %	24.3 % (12 a 42.9)	16.1 % más (3,8 más a 34,6 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Los antagonistas GnRH podrían aumentar el riesgo de producir metrorragia comparado con placebo en personas con endometriosis
Hiperhidrosis N.º de participantes: 200 (1 ECA)	RR 9.42 (1.30 a 44.76)	1.0 %	9.7 % (1.3 a 46.1)	8.7 % más (0,3 más a 45,1 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Los antagonistas GnRH podrían aumentar el riesgo de producir hiperhidrosis comparado con placebo en personas con endometriosis
Sofocos N.º de participantes: 823 (2 ECA)	RR 4.25 (2.94 a 6.12)	7.2 %	30.7 % (21.2 a 44.2)	23.5 % más (14 más a 37 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los antagonistas GnRH probablemente que aumenten el riesgo de producir sofocos comparado con placebo en personas con endometriosis
Insomnio N.º de participantes: 623 (1 ECA)	RR 2.67 (1.20 a 5.95)	2.4 %	6.4 % (2.9 a 14.3)	4.0 % más (0,5 más a 11,9 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los antagonistas GnRH es probable que aumente el riesgo de producir insomnio comparado con placebo en personas con endometriosis

Tabla SoF 11. PICO 6

Antagonistas GnRH comparado con Placebo**Paciente o población :** Mujeres y otras personas con sospecha de endometriosis y diagnóstico de endometriosis**Intervención:** Antagonistas GnRH**Comparador:** Placebo**Bibliografía:**

Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, Gallagher JC, Simon JA, Carr BR, Dmowski WP, Leyland N, Rowan JP, Duan WR, Ng J, Schwefel B, Thomas JW, Jain RI, Chwalisz K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):28-40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089. Epub 2017 May 19. PMID: 28525302.

Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, Gotteland JP, Lecomte V, Bestel E. Fertil Steril. 2020 Jul;114(1):44-55. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.114. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32505383 . Clinical Trial.

Osuga, Y., Seki, Y., Tanimoto, M., Kusumoto, T., Kudou, K., & Terakawa, N. (2021). Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility*, 115(2), 397-405.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Antagonis- tas GnRH	Diferencia		
Porcentaje de mujeres LDL mayor 160 mg/d N.º de participantes: 589 (1 ECA)	RR 2.43 (1.24 a 4.76)	3.7 %	8.9 % (4.6 a 17.5)	5.3 % más (0,9 más a 13,8 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los antagonistas GnRH es probable aumente el porcentaje de mujeres con valores de LDL mayor 160 mg/d comparado con placebo en personas con endometriosis
Porcentaje de mujeres con disminuciones de más del 5 % densidad mineral en la columna lumbar seguimiento: 6 meses N.º de participantes: 468 (1 ECA)	RR 10.54 (1.31 a 84.95)	0.4 %	3.7 % (0.5 a 30.1)	3.4 % más (0,1 más a 29,8 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Los antagonistas GnRH podrían incrementar el porcentaje de mujeres con disminuciones de más del 5 % en el hueso de densidad mineral en la columna lumbar comparado con placebo en personas con endometriosis.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo; **SMD:** Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

0. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas, no se aclara el cegamiento de pacientes e investigadores
0. Imprecisión muy seria: Resultado dicotómico., IC muy amplio.
0. Gradiente dosis respuesta: en el mismo ensayo con dosis mayores se observa un incremento del 20,9 % en el tratamiento con dosis más alta de elagolix

Tabla SoF 12. PICO 6						
Antagonistas GnRH comparado con otros tratamientos						
Paciente o población : Pacientes con endometriosis Intervención: Antagonistas GnRH Comparador: Leuprorelina Bibliografía: Harada, T., Osuga, Y., Suzuki, Y., Fujisawa, M., Fukui, M., & Kitawaki, J. (2022). 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. <i>Fertility and Sterility</i> , 117(3), 583-592.						
Desenlace N.º de partici- pantes (estudios)	Efecto rel- ativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Leuprorelina	Antagonistas GnRH	Diferencia		
Dolor Pélvico EVA ⁶ a los 6 meses seguimiento. N.º de partici- pantes: 335 (1 ECA)	-	La media de dolor pélvico EVA a los 6 meses fue 8.9	La media de dolor pélvico EVA a los 6 meses fue 13.7	MD 4.80 más alto. (1.06 más alto. a 8.54 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los an- tagonistas GnRH podría dar como resultado una pequeña diferencia (sin importancia clínica) en la escala de dolor a los 6 meses comparado con leuprorelina en pacientes con endo- metriosis
EHP 30. ⁷ Dolor N.º de partici- pantes: 335 (1 ECA)	-	La media en la escala en el dominio de dolor fue -32.01	La media en la escala en el do- minio de dolor fue -28.61	MD 3.40 (3.09 más alto a 3.71 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los an- tagonistas GnRH podría dar como resultado una pequeña diferencia en el dominio de dolor de la escala de calidad de vida EHP 30 los 6 meses comparado con leuprorelina en pa- cientes con endometriosis
EHP 30. au- topercepción N.º de partici- pantes: 321 (1 ECA)	-	La media en la escala en el dominio de autopercep- ción era -7.19	La media en la es- cala en el domi- nio de autopercep- ción era -8.51	MD 1.32 menor (1.58 menor a 1.06 menor)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los an- tagonistas GnRH podría dar como resultado una pequeña diferencia en el dominio de autopercepción de la escala de calidad de vida EHP 30 los 6 meses comparado con leuprorelina en pacientes con endometriosis
EHP 30. Soporte social N.º de partici- pantes: 321 (1 ECA)	-	La media en la escala en el dominio de Soporte social era -7.42	La media en la escala en el do- minio de Soporte social era -7.38	MD 0.04 más alto. (0.22 menor a 0.3 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los an- tagonistas GnRH podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia (sin importancia clínica) en el dominio de soporte social de la escala de calidad de vida EHP 30 los 6 meses comparado con leuprorelina en pacientes con endometriosis
EHP 30. Bienestar emocional N.º de partici- pantes: 321 (1 ECA)	-	La media en la escala en el dominio de Bienestar emocional era -15.28	La media en la escala en el domi- nio de Bienestar emocional era -16.39	MD 1.11 menor (1.41 menor a 0.81 menor)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los antag- onistas GnRH podría dar como re- sultado una pequeña diferencia en el dominio de bienestar emocional de la escala de calidad de vida EHP 30 los 6 meses comparado con leuprorelina en pacientes con endometriosis

6 Escala Visual análoga de 0 a 100 puntos

7 The Endometriosis Health Profile (EHP 30), que es un cuestionario autoadministrado de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) del paciente, cada escala está estandarizada en una escala de 0 a 100, donde 0 indica el mejor estado de salud hasta 100 el peor estado de salud

Tabla SoF 12. PICO 6

Antagonistas GnRH comparado con otros tratamientos

Paciente o población : Pacientes con endometriosis
Intervención: Antagonistas GnRH

Comparador: Leuporelina

Bibliografía: Harada, T., Osuga, Y., Suzuki, Y., Fujisawa, M., Fukui, M., & Kitawaki, J. (2022). Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuporelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertility and Sterility*, 117(3), 583-592.

Desenlace N.º de partici- pantes (estudios)	Efecto rel- ativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Leuporelina	Antagonistas GnRH	Diferencia		
EHP 30. Autocontrol N.º de partici- pantes: 321 (1 ECA)	-	La media en la escala en el dominio de Autocontrol era -20.42	La media en la escala en el domi- nio de Autocontrol era -17.71	MD 2.71 más alto. (2.42 más alto. a 3 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los anta- gonistas GnRH podría dar como resultado una pequeña diferencia en el dominio de autocontrol de la escala de calidad de vida EHP 30 los 6 meses comparado con leuporelina en pacientes con endometriosis
Sofocos N.º de partici- pantes: 535 (2 ECA)	RR 0.91 (0.59 a 1.08)	51.0 %	46.3 % (38 a 55)	4.6 % menos (12.7 menos a 4.1 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a .	La evidencia sugiere que los antago- nistas GnRH probablemente tengan el mismo riesgo de sofocos a los 6 meses comparado con leuporelina en pacientes con endometriosis
Hiperhidrosis N.º de partici- pantes: 200 (1 ECA)	RR 1.34 (0.52 a 3.15)	7.2 %	9.7 % (3.8 a 22.7)	2.5 % más (3,5 menos a 15,6 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los antago- nistas GnRH podría tener el mismo riesgo de hiperhidrosis a los 6 meses comparado con leuporelina en pa- cientes con endometriosis
Menstruación irregular N.º de partici- pantes: 183 (1 ECA)	RR 0.47 (0.11 a 1.83)	6.3 %	2.9 % (0.7 a 11.5)	3.3 % menos (5,6 menos a 5,2 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que los antago- nistas GnRH podrían tener el mismo riesgo de menstruación irregular a los 6 meses comparado con leuporelina en pacientes con endometriosis
Metrorragia N.º de partici- pantes: 518 (2 ECA)	RR 0.76 (0.59 a 0.98)	37.3 %	28.5 % (21.8 a 36.6)	9 % menos (15,4 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a .	La evidencia sugiere que los antago- nistas GnRH probablemente tengan menos riesgo de metrorragia a los 6 meses comparado con leuporelina en pacientes con endometriosis

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: limitaciones metodológicas de. ECA, el cegamiento de los investigadores no está claro

b. Imprecisión: Intervalo de confianza amplio.

Tabla SoF 13. PICO 7						
Letrozol comparado con placebo para dolor asociado a la endometriosis						
<p>Paciente o población: Mujeres o personas con endometriosis Intervención: Letrozol Comparación: placebo Bibliografía: Ferrero et al.: Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reproductive Biology and Endocrinology 2011 9:89. Roghaei MA, Tehrani HG, Taherian A, Koleini N: Effects of Letrozole compared with Danazol on patients with confirmed endometriosis: A randomized clinical trial. IJFS 2010, 4:67-72.</p>						
Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Letrozol	Diferencia		
Dismenorrea evaluado con : EVA seguimiento: 5 meses N.º de participantes: 69 (1 ECA)	-	La media de la escala dismenorrea fue 1.24	La media de la escala de dismenorrea fue 0.83	MD -0.41 menor (0.89 menor a 0.07 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letrozol solo comparado con placebo para el tratamiento de la dismenorrea en mujeres y otras personas con endometriosis a los 5 meses.
Dolor pélvico a los 5 meses evaluado con : EVA seguimiento: 5 meses N.º de participantes: 69 (1 ECA)	-	La media de la escala de dolor pélvico a los 5 meses fue 1.1	La media de la escala de dolor pélvico a los 5 meses fue 0.8	MD -0.3 menor (0.59 menor a 0.01 menor)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letrozol solo comparado con placebo para el tratamiento del dolor pélvico en mujeres y otras personas con endometriosis a los 5 meses.
Recurrencia seguimiento: 12 meses N.º de participantes: 104 (1 ECA)	RR 1.21 (0.26 a 5.73)	5.3 %	6.4 % (1.4 a 30.2)	1.1 % más (3,9 menos a 24,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letrozol solo comparado con placebo en el riesgo de recurrencia a los 12 meses en mujeres y otras personas con endometriosis
Sofocos seguimiento: 5 meses N.º de participantes: 69 (1 ECA)	RR 8.97 (3.04 a 26.49)	9.7 %	86.8 % (29.4 a 100)	77.1 % más (19,7 más a 246,7 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de presentar sofocos con el tratamiento con letrozol solo comparado con placebo en mujeres y otras personas con endometriosis
Cefalea seguimiento: 6 meses N.º de participantes: 69 (1 ECA)	RR 1.63 (0.98 a 2.70)	38.7 %	63.1 % (37.9 a 100)	24.4 % más (0,8 menos a 65,8 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de presentar cefalea con el tratamiento con letrozol solo comparado con placebo en mujeres y otras personas con endometriosis
Spotting seguimiento: 5 meses N.º de participantes: 69 (1 ECA)	RR 1.40 (1.00 a 1.96)	58.1 %	81.3 % (58.1 a 100)	23.2 % más (0 menos a 55,7 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el riesgo de presentar spotting con el tratamiento con letrozol solo comparado con placebo en mujeres y otras personas con endometriosis

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo.

Tabla SoF 13. PICO 7

Letrozol comparado con placebo para dolor asociado a la endometriosis**Paciente o población:** Mujeres o personas con endometriosis**Intervención:** Letrozol**Comparación:** placebo**Bibliografía:** Ferrero et al.: Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reproductive Biology and Endocrinology 2011 9:89.

Roghaei MA, Taherian HG, Taherian A, Koleini N: Effects of Letrozole compared with Danazol on patients with confirmed endometriosis: A randomized clinical trial. IJFS 2010, 4:67-72.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Letrozol	Diferencia		

Grados de evidencia del GRADE Corning Group**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.**Explicaciones**

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas de un solo ECA, no está clara la cegamiento, importante pérdida de seguimiento en el grupo placebo.

b. Imprecisión: no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI).

Tabla SoF 14. PICO 7

Letrozol más Acetato de noretisterona comparado con Letrozol más triptorelina para dolor asociado a la endometriosis**Paciente o población:** Mujeres o personas con endometriosis**Intervención:** Letrozol más acetato de noretisterona**Comparación:** letrozol más triptorelina**Bibliografía:** Ferrero et al.: Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reproductive Biology and Endocrinology 2011 9:89.

Roghaei MA, Taherian HG, Taherian A, Koleini N: Effects of Letrozole compared with Danazol on patients with confirmed endometriosis: A randomized clinical trial. IJFS 2010, 4:67-72.

Desenlace N.º de participantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Letrozol más triptorelina	Letrozol más noretisterona	Diferencia		
Dolor pélvico evaluado con EVA N.º de participantes: 23 (1 ECA)	-	La media dolor pélvico en EVA de 0 a 10 fue de 1.2	-	MD 0.8 más alto. (0.47 menor a 2.07 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del Letrozol más Acetato de noretisterona en relación al dolor pélvico comparado con letrozol más triptorelina en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis
Eventos adversos N.º de participantes: 35 (1 ECA)	RR 0.45 (0.23 a 0.90)	77.8 %	35.0 % (17.9 a 70)	42.8 % menos (59,9 menos a 7,8 menos)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del Letrozol más Acetato de noretisterona en relación al riesgo de efectos adversos comparado con letrozol más triptorelina en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto**Explicaciones**

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas de un solo ensayo aleatorización, enmascaramiento y cegamiento

b. Imprecisión: no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI)

Tabla SoF 14. PICO 7						
Anastrozole más goserelin comparado con goserelin para dolor asociado a la endometriosis						
<p>Paciente o población: Mujeres y otras personas con endometriosis y sospecha de endometriosis</p> <p>Intervención: Anastrozol más goserelin</p> <p>Comparación: Goserelin</p> <p>Bibliografía: Ferrero et al.: Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reproductive Biology and Endocrinology 2011 9:89. Roghaei MA, Tehrani HG, Taherian A, Koleini N: Effects of Letrozole compared with Danazol on patients with confirmed endometriosis: A randomized clinical trial. IJFS 2010, 4:67-72.</p>						
Desenlace N.º de partici- pantes (estudios)	Efecto relati- vo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		Goserelin	anastrozol más goserelin	Diferencia		
TPSS evaluado con : seguimiento: 6 meses N.º de partici- pantes: 80 (1 ECA)	-	La media TPSS era 4.4	La media TPSS era 3.5	MD 0.9 menor (1.44 menor a 0.36 menor)	⊕⊕○○ Baja ^a	La evidencia sugiere que anastrozole más goserelin podría dar como resultado una leve reducción en TPSS. comparado con goserelin solo en el puntaje de síntomas pélvicos a los 6 meses en personas con endometriosis
Dismenorrea evaluado con : EVA seguimiento: 3 meses N.º de partici- pantes: 80 (1 ECA)	-	La media dis- menorrea medido con EVA al final del tratamiento fue de 1.1	La media dis- menorrea medido con EVA al final del tratamiento fue de 0.9	MD 0.2 menor (0.42 menor a 0.02 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^a	La evidencia sugiere que anastrozole más goserelin podría tener poco o ningún efecto sobre la mejoría de la dismenorrea a los 3 meses comparado con goserelin solo en personas con endometriosis.
Recurrencia evaluado con : Un TPSS may- or o igual a 7 seguimiento: 24 meses N.º de partici- pantes: 80 (1 ECA)	RR 0.21 (0.07 a 0.69)	35.0 %	7.3 % (2.5 a 24.1)	27.6 % menos (32,5 menos a 10,9 menos)	⊕⊕○○ Baja ^a	La evidencia sugiere que anastrozole más goserelin podría disminuir el riesgo de recurrencia a los 24 meses comparado con goserelin solo en personas con endometriosis.
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).</p> <p>CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo.</p>						
<p>Grados de evidencia del GRADE Working Group</p> <p>Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.</p> <p>Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.</p> <p>Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.</p> <p>Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.</p>						

Explicaciones

- a. Imprecisión: no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI).

Tabla SoF 15. PICO 7

Letrozol más ACO comparado con ACO para dolor asociado a la endometriosis

Paciente o población: Mujeres o personas con endometriosis.

Intervención: Letrozol más ACO.

Comparación: ACO.

Bibliografía: Ferrero et al.: Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reproductive Biology and Endocrinology 2011 9:89.

Roghaei MA, Tehrani HG, Taherian A, Koleini N: Effects of Letrozole compared with Danazol on patients with confirmed endometriosis: A randomized clinical trial. IJFS 2010, 4:67-72.

Desenlace N.º de partici- pantes (estudios)	Efecto relativo (95 % CI)	Efectos absolutos anticipados (95 % CI)			Certeza	Qué pasa
		ACO	ACO más letrozol	Diferencia		
Dolor pélvico a los 4 meses N.º de partici- pantes: 51 (1 ECA)	-	La media dolor pélvico a los 4 meses fue 3.07	La media dolor pélvico a los 4 meses fue 4.37	MD 1.3 más alto. (0.11 más alto. a 2.49 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letrozol más ACO comparado con ACO solo sobre el dolor pélvico a los 4 meses para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.
Dismenorrea a los 4 meses N.º de partici- pantes: 51 (1 ECA)	-	La media dis- menorrea a los 4 meses fue 6.11	La media dis- menorrea a los 4 meses fue 6.08	MD 0.03 menor (1.06 menor a 1 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de letrozol más ACO comparado con ACO solo sobre la dismenorrea a los 4 meses para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: Limitaciones metodológicas de un solo ensayo aleatorización, enmascaramiento y cegamiento

b. Imprecisión: no cumple criterio de tamaño óptimo de la información (TOI)

ANEXO V: VALORACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICAS PARA EL ABORDAJE INICIAL DE LA ENDOMETRIOSIS

Todos los expertos que participan en la elaboración del presente documento deben declarar cualquier circunstancia que pudiera representar un potencial conflicto de interés. Entendiendo esto como cualquier interés financiero o de otra naturaleza, que pueda afectar (o sea razonable pensar que pudiera afectar) el juicio, objetividad o independencia del experto en cuanto a sus aportes para la elaboración del protocolo y/o los resultados del mismo.

Deben declararse no sólo los potenciales conflictos de interés del experto, sino también los de las personas con relación cercana al mismo o con quienes comparta importantes intereses comunes, institución para la cual trabaja, etc.; cuando el experto tenga conocimiento de tales circunstancias.

Cada uno de los integrantes del grupo debe señalar explícitamente si existen o no conflictos potenciales.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

1. En los últimos cinco años, ha aceptado de alguna organización que pueda verse afectada financieramente por los resultados del Documento de Consenso:

- Reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema del Documento de Consenso. **Sí** **No**
- Honorario para dictar una conferencia o charla relacionado con el tema del Documento de Consenso. **Sí** **No**
- Honorario para brindar capacitación dentro de una organización relacionada con el tema del Documento de Consenso. **Sí** **No**
- Fondos/ beca / subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema del Documento de Consenso. **Sí** **No**

2. En los últimos cinco años ha sido Ud. contratado por alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones del Documento de Consenso: **Sí** **No**

3. Posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones del Documento de Consenso: **Sí** **No**

4. Posee Ud. propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ejemplo: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a éste. **Sí** **No**

5. En los últimos cinco años ha actuado como experto/consultor/director u otra posición, remunerado o no, en entidades comerciales que tengan intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación: **Sí** **No**

6. ¿Tiene Ud. otros intereses financieros relevantes? **Sí** **No**

Si ha contestado "sí" a alguna de las preguntas antedichas, consideramos que Ud tiene algún conflicto de interés, que deberá ser declarado. Rogamos redactar una descripción de la naturaleza del/os mismos.

ANEXOS

Tipo de interés (patente, beca, remuneración)	Nombre de la Entidad	¿Le pertenece a Ud?	¿Interés actual? (o año de cese del interés)

Si Ud. respondió negativamente a todas las preguntas mencionadas, recomendamos leer el siguiente párrafo:

Las preguntas han sido dirigidas directamente a los intereses financieros, pero puede ser que deba declarar otra clase de conflictos de intereses. La lista siguiente da algunos ejemplos:

- Una relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
- Una relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
- Ser miembro de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
- Una convicción personal o religiosa profunda que pueda haber afectado la publicación del estudio o revisión.

¿Existe alguna otra circunstancia que pudiera afectar su objetividad e independencia en la tarea a desempeñar o que pudiera afectar la percepción que otros tienen de su objetividad e independencia?

.....

.....

.....

.....

.....

Declaro que la información expuesta es correcta y que no estoy en conocimiento de ninguna otra situación de conflicto de interés real, potencial o aparente. Me comprometo a informar cualquier cambio en estas circunstancias, incluyendo si el mismo se produjera durante las actividades del presente trabajo.

FIRMA

FECHA

ACLARACIÓN

*primero
la gente*



Ministerio de Salud
Argentina

