

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL BERTHA CALDERÓN ROQUE**



Tesis monográfica para optar al título de “Especialista en Ginecología y Obstetricia”

**Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a
Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas
en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.**

AUTOR:

Dra. María Sonia Rodríguez Montenegro
Médico Residente de Ginecología

TUTOR:

Dr. Erick Bonilla Cruz
Médico Gineco-Obstetra

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Karen González Montenegro
Médico Gineco-Obstetra
Especialista en Medicina Materno Fetal

Febrero de 2020

RESUMEN

Con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad del esquema cíclico (21/7) de dienogest/ etinilestradiol en comparación al esquema cíclico (21/7) con levonorgestrel/ etinilestradiol, para el tratamiento de la endometriosis en mujeres atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón durante el 2019, se llevó a cabo un estudio cuasiexperimental donde se investigaron 15 mujeres con endometriosis asignadas al grupo de tratamiento con dienogest / etinilestradiol y 17 mujeres con endometriosis asignadas al grupo de tratamiento con levonorgestrel / etinilestradiol. Ambos grupos fueron seguidos durante 6 meses y se evaluó la intensidad del dolor con la escala visual análoga, se determinó el tamaño del endometrioma a través de ecografía transvaginal, se evaluó la regularización de los ciclos menstruales y la ocurrencia de reacciones adversas. A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio se concluyó que el esquema cíclico (21/7) de dienogest/ etinilestradiol es más eficaz que el esquema cíclico (21/7) con levonorgestrel/ etinilestradiol ya que se asocia una mayor disminución en la intensidad del dolor y mayor reducción del tamaño del endometrioma a los 6 meses de tratamiento, aunque la frecuencia de regularización de ciclos menstruales fue similar entre los grupos de tratamientos. Por otro lado el esquema cíclico (21/7) de dienogest/ etinilestradiol fue igual o más seguro que el esquema cíclico (21/7) con levonorgestrel/ etinilestradiol ya que se asocia a igual o menor frecuencia de reacciones adversas durante los 6 meses de tratamiento.

ÍNDICE

| | | |
|--------------|---|-----------|
| I. | INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. | ANTECEDENTES | 3 |
| III. | JUSTIFICACIÓN | 6 |
| IV. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 8 |
| | Caracterización | 8 |
| | Delimitación | 8 |
| | Formulación..... | 8 |
| | Sistematización..... | 9 |
| V. | OBJETIVOS | 10 |
| | Objetivo general..... | 10 |
| | Objetivos específicos | 10 |
| VI. | HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN | 11 |
| VII. | MARCO TEÓRICO | 12 |
| VIII. | DISEÑO METODOLÓGICO | 20 |
| | Tipo de estudio | 20 |
| | Área de estudio | 20 |
| | Universo..... | 20 |
| | Muestra | 21 |
| | Criterios de selección..... | 22 |
| | Variables | 22 |
| | Matriz de operacionalización de variables (MOVI) | 23 |
| | Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Información | 26 |
| | Plan de Tabulación y Análisis Estadístico..... | 27 |
| | Sesgo y su control..... | 28 |
| | Consideraciones éticas..... | 29 |
| IX. | RESULTADOS | 30 |
| X. | DISCUSIÓN | 57 |
| XI. | CONCLUSIONES | 61 |
| XII. | RECOMENDACIONES | 62 |
| | BIBLIOGRAFÍA | 63 |
| | ANEXOS 67 | |
| | Anexo 1. Hoja de recolección de datos | 67 |
| | Anexo2. Consentimiento Informado | 70 |

I. INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Se estima que la enfermedad afecta al 5–15% de las mujeres en edad reproductiva, hasta el 70% de las mujeres con dolor pélvico crónico refractario al tratamiento convencional y hasta el 48% de los casos de infertilidad. (Hansen K, 2010). Esta patología impacta negativamente la calidad de vida causando síntomas diversos como dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia y en muchos casos alteraciones de la fertilidad, con un alto costo personal, social y económico. Estos síntomas tienden a empeorar con la menstruación (Amalinei et al., 2018; Zondervan et al., 2018).

La patogénesis es compleja; es una enfermedad inflamatoria crónica estrógeno dependiente por lo que sus manifestaciones clínicas mejoran después de la menopausia y durante la gestación. (Stefansson H, 2002)

El tratamiento de la endometriosis debe planificarse de acuerdo con los síntomas de los pacientes, con diferentes opciones relacionadas con el dolor pélvico y la infertilidad. Como en todas las enfermedades inflamatorias crónicas, la terapia clínica prolongada es imprescindible en la endometriosis, y debe estar dirigida a la optimización del tratamiento clínico, basado en la supresión y el control de las lesiones endometrióticas (Chapron, Marcellin, Borghese, & Santulli, 2019; Ferrero, Evangelisti, & Barra, 2018).

Los anticonceptivos orales combinados (AOC), bien tolerados y con poco impacto metabólico, se usan ampliamente en mujeres con dolor pélvico crónico y sospecha clínica de endometriosis. En países de recursos limitados se usa frecuentemente el levonorgestrel como esquema terapéutico de primera línea en endometriosis, a pesar de que la evidencia actual indica la existencia de alternativas terapéuticas más eficaces (Brown, Crawford, Datta, & Prentice, 2018; Muzii et al., 2019).

Evidencia reciente ha demostrado que Dienogest, una progestina de cuarta generación, mejora sustancialmente los síntomas asociados con la endometriosis, como el dolor pélvico crónico debilitante, se asocia a su vez con la regularización del ciclo menstrual e incluso con la reducción de los endometriomas (Andres Mde, Lopes, Baracat, & Podgaec, 2015; Barra, Scala, & Ferrero, 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Todo esto contribuye a mejorar la calidad de vida de las pacientes. Hasta la fecha, no hay investigaciones que exploren nuevas alternativas de tratamiento de la endometriosis en Nicaragua.

En este contexto, a través del presente estudio se pretende evaluar la eficacia y seguridad de la administración de un esquema cíclico (21/7) de dienogest / etiniestradiol para el tratamiento de la endometriosis, en comparación con el esquema convencional utilizado actualmente a nivel del Ministerio de Salud que consiste en un esquema cíclico (21/7) de levonorgestrel / etinilestradiol, haciendo énfasis en el efecto sobre la disminución del dolor, la reducción del tamaño del endometrioma asociado, la regularización del ciclo y la frecuencia de reacciones adversas, en un grupo de mujeres atendidas en el Hospital de referencia nacional Bertha Calderón, durante el 2019.

II. ANTECEDENTES

Estudios internacionales

Caruso et al (2016) publicaron los resultados de una investigación realizada en un hospital universitario en Italia, que tuvo como propósito evaluar los efectos de un régimen continuo combinado de anticonceptivos orales (AOC) que contiene 2 mg de dienogest y 30 µg de etinilestradiol (DNG / EE) en comparación con un régimen de 21/7 sobre el dolor asociados a endometriosis pélvica y calidad de vida. Sesenta y tres mujeres constituyeron el grupo de estudio tratado con régimen continuo de DNG / EE COC; 33 mujeres recibieron COC DNG / EE en un régimen de 21/7. Para definir el dolor pélvico asociado con la endometriosis, se utilizó la Escala Visual Analógica en una escala de 0 a 10. Los investigadores observaron que ambos esquemas redujeron el dolor de forma significativa, siendo mayor la reducción en los pacientes que recibieron un esquema continuo (de 7 puntos al inicio a 3 puntos a los 6 meses) en comparación con los que recibieron el esquema cíclico (de 7 puntos al inicio a 5 puntos a los 6 meses) (Caruso et al., 2016).

Un meta análisis realizado en el Instituto de México en 2017, donde se estudiaron a mujeres durante 26 semanas con dolor pélvico asociado a endometriosis y reportando de que la probabilidad de que la paciente no experimentara dolor con el tratamiento inicial fue del 87,91% con dienogest y del 84,93% con medroxiprogesterona (inyectable y oral). La probabilidad de que la paciente abandonara su tratamiento inicial fue del 9% con dienogest, y el 9,6 y el 6,75% con medroxiprogesterona inyectable y oral, respectivamente. Concluyendo así que dienogest es la alternativa más eficaz para tratar dolor pélvico por endometriosis. (Garcia Uranga- Romano J, 2017)

Xholli et al (2019) llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue evaluar si la terapia hormonal que contiene dienogest es efectiva para reducir el tamaño del endometrioma. Se realizó un estudio observacional retrospectivo en 116 mujeres con endometrioma que se evaluó después de 6 y 12 meses de ningún tratamiento (n = 46) o terapia hormonal con dienogest (n = 70), sin (DNG; n = 34) o con etinilestradiol (DNG / EE; n = 36).

La mediana (rango intercuartil) del diámetro del quiste (23.0 mm (21.0 mm)) y el volumen (9941.2 mm³ (14240.1 mm³)) de los no tratados fueron similares al diámetro del quiste (25.0 mm (14.5 mm) y el volumen (7587.7 mm³ (13806.2 mm³)) de mujeres tratadas. Después de 12 meses, el volumen del endometrioma no varió en las mujeres no tratadas (-34.0 mm³ (55595.0 mm³); -0.77% (93.9%)) mientras que disminuyó significativamente (-5400 mm³ (15378.7 mm³); -100.0% (27.7 %); p <0,0001) durante la terapia hormonal. La disminución del volumen se relacionó linealmente con el volumen del endometrioma ($y = 318: 8 0: 756x$; $R^2 = 0,899$, $p <0,0004$). La desaparición del quiste se observó en el 4,4% de los casos no tratados y en 57,1 % de casos en terapia hormonal ($p <0.0001$) (38.9% con DNG / EE y 76.5% con DNG; $p <0.03$). El diagnóstico temprano y el tratamiento del endometrioma con terapia hormonal basada en dienogest pueden ser efectivos para controlar el crecimiento del quiste y en reducir la necesidad de cirugía (Xholli, Filip, Previtera, & Cagnacci, 2019).

Angioni et al (2020) publicaron los resultados de un estudio multicéntrico realizado en 5 hospitales de tercer nivel en Italia, compararon la eficacia de dos esquemas de tratamiento hormonal para la reducción del dolor y el tamaño del endometrioma: dienogest solo (n=40) versus dienogest / etinilestradiol (n=41), en mujeres seguidas durante 6 meses, entre el 2012 y el 2015. Al comparar ambas ramas de tratamiento los investigadores observaron en cada grupo una reducción tanto del dolor como del tamaño del endometrioma, pero la reducción del tamaño fue significativamente mayor en el grupo que recibió dienogest solo, pasando de 65 ml (pretratamiento) a 16 ml (6 meses de tratamiento), mientras que el grupo que recibió dienogest / etinilestradiol hubo una reducción de 75 ml (pretratamiento) a 65 ml (6 meses). La reducción de dolor fue similar para ambos grupos, de un score basal entre 65 y 70 a un score a los 6 meses entre 18 y 19 puntos respecto una escala de 0 a 100 puntos (que es equivalente a una EVA de 0 a 10) (Angioni et al., 2020).

Estudios en Nicaragua

A nivel nacional, se ha realizado una revisión de la evidencia científica disponible sobre el manejo de la endometriosis, en primer lugar se ha realizado una revisión de las Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia científica, mediante una búsqueda genérica en los sitios Web de los principales productores y compiladores de estas guías como lo es: PubMed y en Dirección general de docencia del MINSA, observándose que no se cuenta con estudios previos en el Hospital Bertha Calderón de Managua ni en toda Nicaragua acerca de la evaluación de la efectividad comparativa del tratamiento con Dienogest/etinilestradiol frente a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis enfocándonos principalmente en el abordaje de los síntomas dolorosos asociados a ésta patología, es por eso que se recalca la importancia de este estudio debido a que es el primero que se realiza acerca de dicha problemática.

III. JUSTIFICACIÓN

Originalidad: Basado en la búsqueda exhaustiva de estudios similares, para lo cual se consultaron diferentes Bases de Datos en la bibliografía científica especializada, se encontró que en el país se carece de un estudio similar, lo que motivó a profundizar en esta temática y realizar la presente investigación. A nivel internacional incluso la temática es novedosa, los principales ensayos clínicos de mayor calidad que comparan la eficacia del dienogest con otras alternativas, se han publicado a nivel internacional hasta en el 2019, especialmente en países desarrollados.

Conveniencia institucional:

La presente investigación generará beneficios para el servicio de ginecología y para el hospital en general, ya que permitirá contar con información fiable y actual, de carácter local que permita a los médicos contar con una nueva alternativa de tratamiento de la endometriosis, con una potencial mayor efectividad, y por ende con un impacto considerable en los costos de atención en salud, debido a la probable disminución del número de consultas, de uso de recursos especializados y de la farmacoterapia necesaria. También motivará a la discusión sobre la necesidad de establecer protocolos actualizados de manejo al nivel del servicio. Por otro lado contribuirá a la identificación de un problema de salud de relevancia pública que posiblemente requiere mayor vigilancia de parte de las autoridades de salud.

Relevancia Social:

El enfoque de la presente investigación está dirigido a la demostración de la efectividad del tratamiento Dienogest/etinilestradiol para que posteriormente pueda ser tomado en cuenta en la lista básica del Ministerio de Salud como principal terapia para endometriosis. Esta investigación tiene trascendencia para toda la población femenina en riesgo, los resultados podrán beneficiar la salud y el bienestar de la mujer nicaragüense, contribuyendo de esta manera a mejorar el nivel y calidad de vida de la población. Estos resultados se podrán alcanzar si se valida la experiencia de estudio en otras unidades de salud y se amplía su implementación a nivel nacional.

Valor Teórico: por su aporte científico al mundo académico y de los servicios de salud y por consiguiente al desarrollo de la salud del país, ya que en Nicaragua la información es inexistente y a nivel internacional es limitada. Otro aporte teórico es identificar las tareas de conocimiento en las que se requiere mayor investigación.

Relevancia Metodológica: Este estudio sienta las bases holísticas y sistémicas, para mejorar la forma de investigar esta problemática compleja, empleando el diseño de mayor calidad y fortaleza para generación de evidencia como lo es un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Importancia e implicaciones prácticas económico, social y productiva: Esta investigación permitirá ampliar y profundizar los conocimientos sobre el manejo de la endometriosis, así como de la implementación y cambios en su Modelo de Atención en salud, hasta llegar a proponer Lineamientos Estratégicos que contribuyan al fortalecimiento en el manejo de esta problemática planteada y hasta llegar a proponer fármacos que contribuyan a fortalecer y mejorar la terapia de elección de ésta patología.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Caracterización

La endometriosis es una enfermedad benigna que afecta a las mujeres durante su vida reproductiva. Esta patología tiene un proceso de evolución imprevisible, algunas veces los implantes no se modifican y otras sufren regresión, sin embargo en la mayoría de casos su extensión es tal que produce una afectación importante en la calidad de vida de quienes la padecen. Si bien no tiene cura, existen diversos estudios internacionales que han demostrado que se dispone de diferentes esquemas de tratamiento que logran controlar la enfermedad con la consecuente mejoría de la calidad de vida de las mujeres.

Delimitación

En el Hospital Bertha Calderón Roque, y las demás unidades de salud del MINSA la endometriosis es manejada con el esquema convencional cíclico levonorgestrel / etinilestradiol, ya que es la combinación disponible en el sistema de salud nacional. A pesar que durante las consultas, hospitalizaciones y emergencias se realiza adecuada categorización de la enfermedad, y es un procedimiento frecuente en sala de Ginecología, que es la unidad de referencia nacional para esta especialidad no se encuentra documentado el cómo responden las pacientes que acuden a la consulta al manejo indicado con este problema y no se sabe si existen alternativas más eficaces y seguras que la alternativa convencional.

Formulación

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesto, se plantea la siguiente interrogante principal del presente estudio: ¿Cual es la eficacia y seguridad entre el esquema Dienogest/etinilestradiol (21/7) en comparación con el esquema de Levonorgestrel/etinilestradiol (21/7) en el tratamiento de la endometriosis en dos grupos de pacientes atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón durante el año 2019?

Sistematización

Las preguntas de sistematización correspondientes se presentan a continuación:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de las pacientes con diagnóstico de endometriosis atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón durante el año 2019?
2. ¿Cuál es la escala análoga del dolor, medidas ecográficas y regularidad menstrual en intervalos de tiempo en los dos grupos de estudio en el servicio de ginecología durante el período de Enero a Junio de 2019?
3. ¿Cuáles son las reacciones adversas presentadas en las pacientes tratadas con los dos tipos de fármacos en el servicio de ginecología durante el período de Enero a Junio de 2019?
4. ¿Cuál es la asociación entre la escala análoga del dolor, medidas ecográficas y regularidad menstrual según tipo de tratamiento en pacientes con endometriosis del servicio de ginecología en el servicio de ginecología durante el período de Enero a Junio de 2019?

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la efectividad y seguridad del esquema cíclico (21/7) de dienogest/etinilestradiol en comparación al esquema cíclico (21/7) de levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis en mujeres atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón durante el período de Enero a Junio de 2019.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de las pacientes que fueron diagnosticadas con endometriosis en el servicio de ginecología durante el período de Enero a Junio de 2019.
2. Identificar la escala análoga del dolor, medidas ecográficas y regularidad menstrual en intervalos de tiempo en los dos grupos de estudio en el servicio de ginecología durante el período de Enero a Junio de 2019.
3. Determinar las reacciones adversas presentadas en las pacientes tratadas con los dos tipos de fármacos en el servicio de ginecología durante el período de Enero a Junio de 2019.
4. Correlacionar la escala análoga del dolor, medidas ecográficas y regularidad menstrual según tipo de tratamiento en pacientes con endometriosis del servicio de ginecología en el servicio de ginecología durante el período de Enero a Junio de 2019.

VI. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El tratamiento con Dienogest/ etinilestradiol podría ser mas efectivo y seguro que Levonorgestrel/ etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología en el Hospital Bertha Calderón Roque, en el período de Enero a Junio de 2019, siempre y cuando las pacientes cumplan con el tratamiento según lo indicado.

VII. MARCO TEÓRICO

Generalidades de endometriosis

Definición y epidemiología

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y lesiones similares al estroma fuera del útero. Las lesiones pueden ser lesiones peritoneales, implantes superficiales o quistes en el ovario, o enfermedad infiltrante profunda (Alimi, Iwanaga, Loukas, & Tubbs, 2018; Amalinei et al., 2018; Zondervan et al., 2018).

Si bien no existe una etiología definitiva de la endometriosis, existen varias hipótesis sobre cómo se desarrollan las lesiones endometrióticas. Un posible mecanismo es la menstruación retrógrada, una característica del ciclo menstrual en mujeres y primates no humanos, que es un flujo de salida del revestimiento endometrial a través de las trompas de Falopio patentas hacia el espacio pélvico. Este flujo retrógrado, junto con la posible circulación hematogena o linfática, puede dar como resultado la siembra de tejido endometrial en sitios ectópicos. Sin embargo, la menstruación retrógrada es común (quizás universal entre las mujeres que menstrúan) mientras que la endometriosis es mucho menos común. Por lo tanto, otros factores, como el entorno hormonal, inflamatorio o inmunológico, pueden determinar si las lesiones depositadas en el implante de la cavidad pélvica persisten (Alimi et al., 2018; Amalinei et al., 2018; Zondervan et al., 2018).

Alternativamente, las lesiones de endometriosis pueden surgir de restos müllerianos que no se diferenciaron o migraron adecuadamente durante el desarrollo fetal o de las células sanguíneas circulantes que se diferenciaron en endometriosis. Del mismo modo, las características del entorno local influirían en el mantenimiento de estas lesiones endometrióticas. Al considerar estas hipótesis etiológicas, es importante reconocer que las lesiones endometrióticas son antigénicamente similares al endometrio eutópico pero no necesariamente al endometrio (Alimi et al., 2018; Amalinei et al., 2018).

La endometriosis afecta al 10-15% de todas las mujeres en edad reproductiva y al 70% de las mujeres con dolor pélvico crónico.

Desafortunadamente, para muchas de estas mujeres a menudo hay un retraso en el diagnóstico de endometriosis que resulta en sufrimiento innecesario y una calidad de vida reducida. En pacientes de 18 a 45 años, el retraso promedio es de 6.7 años (Zondervan et al., 2018).

Como la mayoría de las mujeres con endometriosis informan la aparición de síntomas durante la adolescencia, la derivación temprana, el diagnóstico, la identificación de la enfermedad y el tratamiento pueden mitigar el dolor, prevenir la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, preservar la fertilidad. Las barreras para el diagnóstico temprano incluyen el alto costo del diagnóstico y el tratamiento en pacientes adolescentes y la presentación de síntomas de confusión como el dolor cíclico y acíclico. Por lo tanto, una herramienta no invasiva para diagnosticar la endometriosis podría facilitar un diagnóstico e intervención más tempranos que podrían mejorar la calidad de vida y preservar la fertilidad (Zondervan et al., 2018).

Los marcadores inmunológicos, genéticos y séricos propuestos hasta la fecha para el diagnóstico de endometriosis no son lo suficientemente sensibles y específicos como para justificar su uso como prueba de detección (Zondervan et al., 2018).

Presentación y curso clínico de la endometriosis.

La presentación clínica de la endometriosis varía en las mujeres. Los pacientes a menudo presentan síntomas como sangrado intermenstrual, períodos dolorosos (dismenorrea), relaciones sexuales dolorosas (dispareunia), defecación dolorosa (disquecia) y micción dolorosa (disuria). El dolor pélvico puede presentarse antes de que comience la menstruación. A menudo, la endometriosis puede ser asintomática y solo llama la atención del médico durante la evaluación de infertilidad (Amalinei et al., 2018; Rolla, 2019; Zondervan et al., 2018).

La clasificación de los síntomas de dolor asociados con la endometriosis ha sido establecida por la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) en función de la morfología de los implantes peritoneales y pélvicos, como las lesiones rojas, blancas y negras, se debe incluir el porcentaje de afectación de cada lesión. La pelvis se inspecciona en sentido horario o antihorario (Amalinei et al., 2018; Rolla, 2019; Zondervan et al., 2018).

Se debe tener en cuenta el número, el tamaño y la ubicación de los implantes endometriales, las placas, los endometriomas y las adherencias. La endometriosis en el intestino, el tracto urinario, las trompas de Falopio, la vagina, el cuello uterino, la piel u otros lugares deben documentarse según las pautas de la ASRM (Amalinei et al., 2018; Rolla, 2019; Zondervan et al., 2018).

Las etapas de la endometriosis de acuerdo con las pautas de la ASRM son etapas I, II, III y IV determinadas en función de las puntuaciones y corresponden a endometriosis mínima, leve, moderada y grave (Amalinei et al., 2018; Rolla, 2019; Zondervan et al., 2018).

Generalidades sobre el tratamiento

El tratamiento de pacientes con endometriosis es de suma importancia, ya que si no se trata, la enfermedad puede conducir a una reducción significativa en la calidad de vida de la mujer que la desarrolla, con consecuencias como la incapacidad para trabajar, la disfunción sexual secundaria al dolor y la posible pérdida de ser madre. El tipo de tratamiento recomendado dependerá, fundamentalmente, de dos factores relacionados con la enfermedad y las necesidades del paciente: el síntoma predominante y el deseo de procrear (Chapron et al., 2019; Ferrero, Barra, & Leone Roberti Maggiore, 2018; Ferrero, Evangelisti, et al., 2018; Muzii et al., 2019).

En general, el enfoque terapéutico es diferente en los casos en que el síntoma predominante es el dolor, con respecto a aquellos pacientes que consultaron debido a problemas de fertilidad. Además, en los casos de pacientes que consultan por dolor, se debe distinguir entre quienes buscan un embarazo a corto plazo y quienes no lo hacen (Chapron et al., 2019; Ferrero, Barra, et al., 2018; Ferrero, Evangelisti, et al., 2018; Muzii et al., 2019).

En general, podemos decir que el tratamiento médico es la primera línea terapéutica para esta enfermedad, y que el tratamiento quirúrgico debe reservarse para cuando esta primera opción falla y el paciente continúa sintiendo dolor o cuando la endometriosis produce obstrucción ureteral o intestinal (Chapron et al., 2019; Ferrero, Barra, et al., 2018; Ferrero, Evangelisti, et al., 2018; Muzii et al., 2019).

La reducción del dolor después del tratamiento quirúrgico conservador suele ser temporal, y se estima que el 25% de los pacientes serán operados nuevamente dentro de los cuatro años y el 50% tendrá síntomas nuevamente dentro de los siete años (Chapron et al., 2019; Ferrero, Barra, et al., 2018; Ferrero, Evangelisti, et al., 2018; Muzii et al., 2019).

Tratamiento médico

La endometriosis debe considerarse una enfermedad crónica que seguirá afectando a la mujer que la padece durante toda su vida fértil (Chapron et al., 2019; Ferrero, Barra, et al., 2018; Ferrero, Evangelisti, et al., 2018; Muzii et al., 2019).

Los tratamientos médicos para la endometriosis ejercen su efecto mientras se usan y, una vez que se retiran, reaparecen los síntomas. Por lo tanto, los tratamientos deben ser bien tolerados, efectivos y eficientes (Chapron et al., 2019; Ferrero, Barra, et al., 2018; Ferrero, Evangelisti, et al., 2018; Muzii et al., 2019).

Hay una variedad de opciones terapéuticas, algunas de las cuales se basan en evidencia más o menos establecida, mientras que otras se consideran tratamientos más experimentales (inhibidores de la aromatasa, antioxidantes, SPERM).

Entre las alternativas terapéuticas médicas están las siguientes:

1. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
2. Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina
 2. Anticoncepción hormonal combinada (AHC)
 3. Gestágenos solo
 4. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel
 5. Danazol
 6. Inhibidores de aromatasa
 7. Antioxidantes
 8. Moduladores selectivos de receptores de progesterona.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis debe considerarse un tratamiento de segunda línea cuando el tratamiento médico no es efectivo o los pacientes no lo toleran. Aunque el tratamiento estándar de los endometriomas ováricos es la cistectomía, existen dudas razonables sobre el impacto de esta técnica quirúrgica en la reserva folicular del ovario. Además, un enfoque quirúrgico para la endometriosis profunda no está exento de riesgos y existe la posibilidad de dañar órganos o estructuras cerca del tracto genital, de modo que la decisión de realizar intervenciones quirúrgicas debe considerarse junto con el paciente. Tradicionalmente, el tratamiento quirúrgico se ha considerado la primera opción terapéutica en casos de compromiso ureteral o intestinal o compromiso con suboclusión. Incluso en estas situaciones, el tratamiento médico ha demostrado ser efectivo (Chapron et al., 2019; Ferrero, Barra, et al., 2018; Ferrero, Evangelisti, et al., 2018; Muzii et al., 2019).

Generalidades sobre la el uso de anticoncepción hormonal combinada (AHC)

Las guías de práctica clínica de las sociedades de ginecología, como el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología o ESHRE, recomiendan el uso de anticonceptivos hormonales combinados (CHC) como la primera línea terapéutica en pacientes con endometriosis (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

El mecanismo de acción por el cual los AHC son efectivos en el control del dolor pélvico asociado a endometriosis, incluye la atrofia endometrial y la consiguiente disminución en la cantidad de sangrado menstrual e inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Cabe señalar que los AHC actuales contienen dosis bajas de estrógeno (etinilestradiol o estradiol) y tiene un efecto progestacional más marcado que el los AHC de la generación anterior (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Los AHC reducen la cantidad de sangrado menstrual y disminuye la cantidad de sangrado retrógrado, reduciendo el estrés oxidativo que se produce en la cavidad pélvica como resultado de la presencia excesiva de hierro y grupo hemo (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 100 pacientes con endometriosis, que usaron un anticonceptivo oral de baja dosis o placebo, encontró una reducción del 50% en la dismenorrea en pacientes tratados con el anticonceptivo (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Existe un consenso considerable sobre la conveniencia de administrar AHC continuamente porque es más eficaz en el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis, especialmente la dismenorrea. Dos revisiones sistemáticas recientes concluyeron que la administración continua es más efectiva que cíclica para el control del dolor pélvico asociado a endometriosis (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Generalidades sobre la el uso de gestágenos solos en endometriosis

Los gestágenos pueden inhibir la ovulación e inducir amenorrea, que puede prevenir la dismenorrea. Se han realizado ensayos clínicos comparativos de diferentes progestinas versus placebo para el control de DPAE (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Tanto el acetato de medroxiprogesterona como el acetato de noretisterona han demostrado su capacidad para eliminar el dolor. Un estudio comparativo mostró que la noretindrona es más efectiva que la cirugía para mejorar la dispareunia profunda en 154 pacientes con endometriosis profunda que también se presentó con dispareunia (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Debido a su perfil androgénico y los efectos secundarios que puede presentar (acné, hirsutismo, etc.), también se han investigado otras progestinas que podrían usarse en el tratamiento médico de la endometriosis (Barra et al., 2018; Legendre et al., 2018; Tosti et al., 2017; Vercellini et al., 2018).

Por lo tanto, la FDA y la EMA aprobaron recientemente el progenitor dienogest para el tratamiento de la endometriosis (Andres Mde et al., 2015; Bedaiwy, Allaire, & Alfaraj, 2017; Ferrero, Remorgida, Venturini, & Bizzarri, 2015; Garcia Uranga-Romano, Hernandez-Valencia, Zarate, & Basavilvazo-Rodriguez, 2017; Grandi et al., 2016).

Dienogest es un gestageno derivado de la 19-nortestosterona que ha mostrado una alta selectividad para los receptores de progesterona endometrial y que reduce la expresión de aromatasa, ciclooxigenasa-2 y prostaglandina en las células endometriales (Andres Mde et al., 2015; Bedaiwy et al., 2017; Ferrero et al., 2015; Garcia Uranga-Romano et al., 2017; Grandi et al., 2016).

Dienogest se ha comparado con análogos de GnRH en el tratamiento de la endometriosis después de la cirugía y ha mostrado una efectividad similar (Andres Mde et al., 2015; Bedaiwy et al., 2017; Ferrero et al., 2015; Garcia Uranga-Romano et al., 2017; Grandi et al., 2016).

En 2015, una revisión sistemática de ocho ensayos clínicos y 1273 pacientes con endometriosis sintomática encontraron que dienogest es superior al placebo y similar al análogo de GnRH en el control de DPAAE (Andres Mde et al., 2015; Bedaiwy et al., 2017; Ferrero et al., 2015; Garcia Uranga-Romano et al., 2017; Grandi et al., 2016).

Otra revisión sistemática que incluyó 15 estudios clínicos concluyó que el dienogest tiene un efecto antiinflamatorio sobre las lesiones endometriósicas, mediado por su acción sobre la producción y el metabolismo de las prostaglandinas (Andres Mde et al., 2015; Bedaiwy et al., 2017; Ferrero et al., 2015; Garcia Uranga-Romano et al., 2017; Grandi et al., 2016).

En resumen, se ha demostrado que dienogest es tan efectivo como los análogos de GnRH en el tratamiento y control de DPAAE.

El tratamiento con progestinas se asocia con dos límites fundamentales. La primera es la posibilidad de experimentar efectos secundarios, que generalmente conducen al abandono del tratamiento (Andres Mde et al., 2015; Bedaiwy et al., 2017; Ferrero et al., 2015; Garcia Uranga-Romano et al., 2017; Grandi et al., 2016).

La segunda limitación es que, en sentido estricto, no son válidos como anticonceptivos. Por lo tanto, los pacientes que deseen prevenir el embarazo deben acompañar este medicamento con otro método anticonceptivo, generalmente condones.

Aunque la mayor parte de la evidencia sobre los tratamientos anticonceptivos hormonales o progestágenos orales se limita a la endometriosis peritoneal, una revisión sistemática del tratamiento médico de la endometriosis infiltrativa del recto y el recto sigma, que incluyó 14 estudios retrospectivos y prospectivos, concluyó que los anticonceptivos hormonales orales de dosis y las progestinas reducen los síntomas intestinales en aproximadamente 2/3 de los pacientes con endometriosis colorrectal suboclusiva, y los autores de la revisión recomiendan el uso de progestinas durante mucho tiempo (Andres Mde et al., 2015; Bedaiwy et al., 2017; Ferrero et al., 2015; Garcia Uranga-Romano et al., 2017; Grandi et al., 2016)

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es experimental y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2006). De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es correlacional. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es prospectivo, por el período y secuencia del estudio es longitudinal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico (Canales, Alvarado y Pineda, 1996). De acuerdo a sus características particulares, el presente estudio fue establecido por medio de un diseño quasiexperimental (Pedroza, 2017).

Área de estudio

Por lo institucional: el área de estudio es el hospital escuela Bertha Calderón Roque: Investigación Universitaria y a la Línea de Investigación 1: dentro del Programa de “especialidad médica quirúrgica de la UNAN-Managua.

Por lo técnico del objeto de estudio y la especialidad: el área de estudio de la presente investigación estará centrada en todas las pacientes con diagnóstico de Endometriosis en el servicio de Ginecología.

Por lo geográfico: la presente investigación, se realizará en el Hospital Bertha Calderón, situado frente al costado suroeste del Centro Cívico Zumen en el Distrito III de Managua.

Universo

Para el desarrollo de la investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio está constituida por todas las pacientes con diagnóstico de endometriosis que acudieron al servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón durante el tiempo de estudio, teniendo en cuenta que el servicio de Ginecología atiende en promedio 50 pacientes mensual con ésta patología.

Muestra

El tamaño de la muestra en el presente estudio, se corresponde con el cálculo probabilístico del tamaño de muestra de todos los pacientes de esta la población en estudio que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Para la estimación de la muestra se utilizó el programa a Samples Size Calculation 2.0. Bajo los siguientes parámetros, un poder del 80%, un nivel de confianza del 95%, una diferencia estimada entre los grupos de 30%. Obteniéndose que la muestra mínima requerida de 15 casos para cada grupo, para una muestra total de 30 casos. Con los componentes anteriores se estima el tamaño de muestra mediante la fórmula para diferencia de medias:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Dónde:

- Z_{α} = valor de z relacionado con $\alpha = 0.05$ (se extrae de tablas de referencia)
- Z_{β} = valor de z relacionado con un $\beta = 0.20$ (poder de 80 %).
- DE= desviación estándar
- μ_1 = media de grupo
- μ_2 = media de grupo B

Los pacientes fueron muestreados de forma aleatoria para cada intervención:

A) Pacientes manejados con el esquema cíclico dienogest / etinilestradiol

B) Pacientes que recibieron manejo convencional de levonorgestrel / etinilestradiol

A partir de la programación rutinaria del hospital, seleccionando con un sistema aleatorio los días a estudiar y el paciente a ser invitado a participar. Una vez se determinó que paciente iba a ser invitado, se aplicaron los criterios de selección y si los cumplía se incluyó en la muestra final. El diagrama de participación indica que se alcanzó la muestra mínima requerida en el grupo de estudio (n=15) y en el caso del grupo de control se logró sobrepasarla (n=17), obteniéndose un poder de 84% (superior al 80% previamente establecido).

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de endometriosis atendidas en el servicio de ginecología en el período de estudio
 - No haber recibido tratamiento previo para endometriosis
 - Autorización por escrito de su participación en el estudio
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con enfermedad tromboembólica actual o como antecedente
 - Pacientes con cáncer hormonodependiente
 - Pacientes con patologías crónicas descompensadas

Variables

Variables de exposición:

- Tipo de intervención: dienogest/etinilestradiol vs levonorgestrel/etinilestradiol

Variables respuesta:

- Disminución del dolor durante los 6 meses de seguimiento posterior al inicio del tratamiento
- Regularización de los ciclos menstruales durante los 6 meses de seguimiento posterior al inicio del tratamiento
- Reducción del tamaño del endometrioma

Matriz de operacionalización de variables (MOVI)

OBJETIVO GENERAL: Analizar la efectividad y seguridad del esquema cíclico (21/7) de dienogest/etinilestradiol en comparación al esquema cíclico (21/7) de levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis en mujeres atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón durante el período de Enero a Junio de 2019.

| Objetivos específicos | Variables conceptuales | Subunidades y dimensiones | Variable Operativa ó indicador | Técnicas de Recolección de Datos e Información y actores participantes | Tipo de variable estadística | Categorías estadísticas |
|--|----------------------------------|----------------------------|--|--|------------------------------|-------------------------|
| | | | | Ficha de recolección (expedientes) | | |
| 1. Caracterizar a las pacientes en estudio | Características de las pacientes | Edad | Años | Xxx | Cuantitativo | Promedio de años |
| | | Estado civil | Condición de la persona en función de si tiene o no pareja | Xxx | Cualitativo ordinal | Soltera |
| | | | | | | Unión estable |
| | | | | | | Casada |
| | Escolaridad | Nivel académico alcanzado | Xxx | Cualitativo ordinal | Analfabeta | |
| | | | | | Primaria | |
| | | | | | Secundaria | |
| | Procedencia | Tipo de área de residencia | Xxx | Cualitativo nominal | Otros | |
| | | | | | Urbano | |
| | | | | | Rural | |

Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.

| | | | | | | |
|---|---|---------------------------------|---|-----|----------------------|------------------|
| | Historia de la vida obstétrica de la paciente | Antecedentes obstétricos | Número de Gestas | Xxx | Cualitativo ordinal | Nulípara |
| | | | | | | Un embarazo |
| | | | | | | Más de uno |
| | Historia de la vida obstétrica de la paciente | Menarca temprana | Primera menstruación de la paciente ocurrida antes de los 10 años | Xxx | Cuantitativa nominal | Si |
| | | | | | | No |
| | | Edad del primer embarazo | Años cumplidos al momento de su primera gestación | Xxx | Cuantitativo | Promedio de años |
| 2. Identificar la escala análoga del dolor, medidas ecográficas y regularidad menstrual en intervalos de tiempo | Cambios observados | Escala visual análoga del dolor | Medida de intensidad del dolor descrita por la paciente | Xxx | Cualitativo ordinal | Sin dolor |
| | | | | | | Dolor leve |
| | | | | | | Dolor moderado |
| | | | | | | Dolor severo |
| | | Ciclo menstrual | Sangrado vaginal que ocurre como parte del ciclo menstrual | Xxx | Dicotómica | Irregular |
| | | | | | | Regular |
| | | Médidas ecográficas | Medidas ecográficas del tamaño del endometrioma al inicio, a los 3 meses y al final del tratamiento | Xxx | Cuantitativo | <3cm |
| | | | | | | 3-5cm |
| | | | | | | >5cm |

Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.

| | | | | | | |
|---|---------------------|---------------------------------|---|-----|---------------------|---------------------|
| 3. Determinar las reacciones adversas presentadas en las pacientes | Reacciones adversas | Tipo de reacción | Manifestaciones que indican que el fármaco está produciendo un efecto no deseado | Xxx | Cualitativo nominal | Cefalea |
| | | | | | | Nauseas |
| | | | | | | Vómitos |
| | | | | | | Sangrado Uterino |
| | | | | | | Cambios de carácter |
| 4. Correlacionar la escala análoga del dolor, medidas ecográficas y regularidad menstrual según tipo de tratamiento | Cambios observados | Escala visual análoga del dolor | Medida de intensidad del dolor descrita por la paciente | Xxx | Cualitativo ordinal | Sin dolor |
| | | | | | | Dolor leve |
| | | | | | | Dolor moderado |
| | | | | | | Dolor severo |
| | | Ciclo menstrual | Sangrado vaginal que ocurre como parte del ciclo menstrual | Xxx | Dicotómica | Irregular |
| | | | | | | Regular |
| | | Médidas ecográficas | Medidas ecográficas del tamaño del endometrioma al inicio, a los 3 meses y al final del tratamiento | Xxx | Cuantitativo | <3cm |
| | | | | | | 3-5cm |
| | | | | | | >5cm |

Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Información

La presente investigación se adhiere al Paradigma Socio-Crítico, de acuerdo a esta postura, todo conocimiento depende de las prácticas de la época y de la experiencia. No existe, de este modo, una teoría pura que pueda sostenerse a lo largo de la historia. Por extensión, el conocimiento sistematizado y la ciencia se desarrollan de acuerdo a los cambios de la vida social. La praxis, de esta forma, se vincula a la organización del conocimiento científico que existe en un momento histórico determinado. A partir de estos razonamientos, la teoría crítica presta especial atención al contexto de la sociedad. (Perez Porto, 2014)

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos cuantitativos y análisis de la información cualitativa, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuali-cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del Enfoque Filosófico Mixto de Investigación. (Hernandez, 2014)

A partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicarán las siguientes técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación:

Descripción de las intervenciones

A toda paciente con diagnóstico o sospecha diagnóstica de endometriosis se le realizó una evaluación detallada teniendo en consideración lo siguiente:

- Interrogatorio dirigido a los síntomas asociados a endometriosis, principalmente el dolor pélvico crónico, trastornos del ciclo menstrual, dismenorrea, dispareunia y alteraciones de la fertilidad.
- Exploración clínica completa, haciendo énfasis en la evaluación ginecológica
- Ecografía pélvica realizada por el mismo médico antes, a los 3 meses y después de recibir el tratamiento.

Una vez establecido el diagnóstico de endometriosis, se asignaron a las pacientes a dos grupos de regímenes terapéuticos de manera aleatorizada, y así mismo se asignó el “régimen terapéutico A” ó el “régimen terapéutico B”.

El régimen terapéutico “A” consistió en la administración de una tableta oral diaria de Dienogest 2mg/ etinilestradiol 0.03mg por 21 días con intervalos de descanso de 7 días por un periodo de 6 meses. Cada paciente asignado a este régimen asistió a una consulta de seguimiento mensual para evaluar respuesta al tratamiento en relación al dolor y para la entrega del nuevo ciclo de tratamiento.

El régimen terapéutico “B” consistió en la administración de una tableta oral diaria de Levonorgestrel 0.15mg/ etinilestradiol 0.03mg por 21 días con intervalos de descanso de 7 días por un periodo de 6 meses. De igual manera estos pacientes acudieron a una consulta de seguimiento mensual para evaluar la respuesta al tratamiento en relación al dolor.

En cada cita de control, la cual se realizó mensualmente, se evaluaron los efectos del tratamiento así como sus efectos adversos, según la escala análoga del dolor, y una vez finalizado el esquema de tratamiento, a los pacientes de ambos grupos se les hizo una evaluación final para valorar la respuesta que consistió en la realización de un nuevo interrogatorio dirigido a la presencia o no de dolor pélvico, así como una ecografía pélvica para valorar la evolución de los implantes endometriósicos.

Plan de Tabulación y Análisis Estadístico

Plan de Tabulación

En una fase posterior a la recolección de datos, la información es presentada en una serie de tablas de salida de acuerdo a los objetivos específicos del estudio; que se organiza a partir del análisis de los datos de forma concreta y sistemáticamente para presentar la información que surge del análisis descriptivo e inferencial que se realizó a los datos como fuente primaria del estudio.

Creación de la base de datos

Basados en el instrumento de recolección se creó una platilla para captura de datos y cada ficha fue digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS 23 (IMB Statistic 2015)

Estadística descriptiva

Las variables se describieron dependiendo de su naturaleza. Las variables cualitativas o categóricas fueron descritas en términos de frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos fueron ilustrados en forma de barras y pasteles. Las variables cuantitativas fueron descritas en términos de media, desviación estándar, mediana, y rango. Los datos son ilustrados en forma de histogramas, diagramas de dispersión y diagramas de cajas.

Exploración de la asociación entre variables

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher (según corresponda). Se realizó Anova y contrastes ortogonales para predicción.

Para determinar diferencias entre los grupos con respecto a una variable cuantitativa se utilizó la prueba de T de Student (según corresponda). Se consideró que hay un resultado significativo cuando el valor de p de cada prueba fue <0.05 .

Se tomaron en cuenta los siguientes cruces de variables:

- Tipo de intervención / Dolor
- Tipo de intervención / regularización del ciclo
- Tipo de intervención / Tamaño del endometrioma
- Tipo de intervención / reacciones adversas

Sesgo y su control

El sesgo de selección fue evitado a través de una selección completa (sin exclusión) de los casos y el sesgo de información fue evitado a través de una revisión estandarizada de los expedientes y por las mismas personas. Los factores de confusión fueron evaluados y controlado a través de la aplicación de pruebas de significancia estadísticas durante el análisis bivariado y el análisis multivariado.

Consideraciones éticas

Durante el diseño y ejecución del trabajo investigativo, así como durante el análisis de la información, se siguieron los principios y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki para el desarrollo de investigaciones biomédicas en el cual se indica que la participación de las personas debe ser con su consentimiento informado y voluntario, por lo cual, cada participante recibió información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas acerca del tratamiento a utilizar.

Así mismo, se siguieron los principios éticos básicos sugeridos por la Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y comportamental en el Informe de Belmont, los cuales son particularmente relevantes para la ética de la investigación con humanos; ellos son: respeto por las personas, beneficio y justicia.

Por otro lado se siguieron las recomendaciones éticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se contó con la autorización de las autoridades docentes del hospital y del servicio de ginecología.

IX. RESULTADOS

Respecto a las características sociodemográficas, se pudo observar que las pacientes asignadas al grupo de estudio (dienogest / etinilestradiol) eran comparables con las pacientes asignadas al grupo control (levonorgestrel / etinilestradiol).

La media de edad en el grupo de estudio fue de 32.2 (± 7.2) y en el grupo de control fue de 31.3 (± 5.5), no observándose diferencias significativas. (ver cuadro 1).

En ambos grupos predominó la procedencia urbana, con un 94% para el grupo de estudio y 96% para el grupo control. (Ver cuadro 1)

En cuanto al estado civil tampoco hubo diferencias, en el grupo de estudio el 58.8% estaban en unión estable y el 23.5% estaban casados, y en el grupo control el 66.7% estaban en unión estable y el 20% eran casados. (Ver cuadro 1)

Cuadro 1: Variables sociodemográficas de pacientes al momento de inicio del estudio “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”

| | Dienogest /etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | Levonorgestrel /etinilestradiol (Tratamiento control) n=15 | Total n=32 |
|----------------------------|---|--|---------------|
| Edad, media | 32.2 | 31.3 | 31.8 |
| <i>Límite superior</i> | 35.9 | 34.3 | |
| <i>Límite inferior</i> | 29.5 | 28.2 | |
| <i>Error típico</i> | 1.7 | 1.42 | |
| Estado civil, media | 2.06 | 2.07 | |
| <i>Límite superior</i> | 1.72 | 1.74 | |
| <i>Límite inferior</i> | 2.40 | 2.40 | |
| <i>Error típico</i> | 0.16 | 0.15 | |

n: muestra

En relación a la edad y el tratamiento de Dienogest/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 32.2, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 29.5 y Límite Superior (LS) de 35.9.

En relación a la edad y el tratamiento de Levonorgestrel/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 31.3, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 28.2 y Límite Superior (LS) de 34.3.

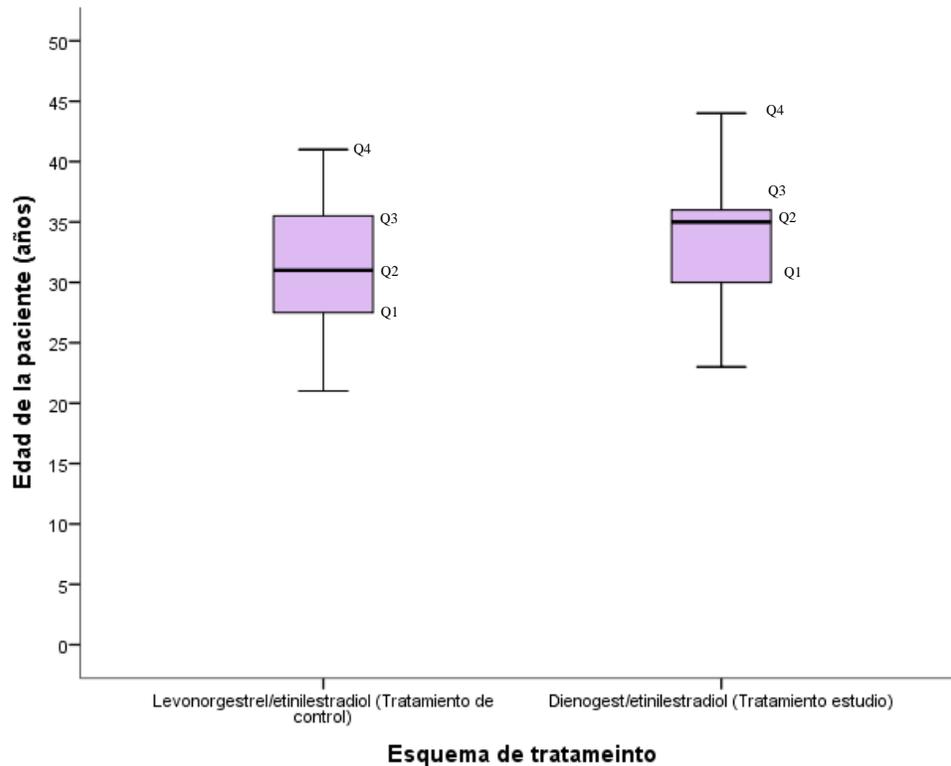


Figura 1: Edad de pacientes al momento de inicio del estudio “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”.

En la figura 1 para la Edad de paciente y el tratamiento Dienogest/ etinilestradiol, se presenta el índice intercuartílico ($Q3 - Q1$) que acumula el 50% centrado de la edad de los pacientes entre 30 y 36. En el Q1 se acumula el 25% de la menor edad de paciente por debajo de 30 y en el Q 4 se acumula el 25% de la mayor edad de las pacientes por encima del 36.

En la figura 1 para la Edad de paciente y el tratamiento Levonorgestrel/ etinilestradiol, se presenta el índice intercuartílico (Q3 – Q1) que acumula el 50% centrado de la edad de los pacientes entre 27.5 y 35.5. En el Q1 se acumula el 25% de la menor edad de paciente por debajo de 27.5y en el Q 4 se acumula el 25% de la mayor edad de las pacientes por encima del 35.5.

Cuadro 2: Variables sociodemográficas de pacientes al momento de inicio del estudio “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”

| | Dienogest /etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | Levonorgestrel /etinilestradiol (Tratamiento control) n=15 | Total n=32 |
|--------------------------|---|--|------------|
| Escolaridad, | | | |
| <i>Media</i> | 3.1 | 3.2 | |
| <i>Límite superior</i> | 4 | 4 | |
| <i>Límite inferior</i> | 2 | 1 | |
| <i>Error típico</i> | 0.14 | 0.24 | |
| Gestaciones previas, | | | |
| <i>Media</i> | 1.82 | 1.53 | |
| <i>Límite Inferior</i> | 1.37 | 1.03 | |
| <i>Límite Superior</i> | 2.28 | 2.04 | |
| <i>Error típico</i> | 0.21 | 0.23 | |
| Edad al primer embarazo, | | | |
| <i>Media</i> | 19 | 17 | |
| <i>Límite Inferior</i> | 17.85 | 15.70 | |
| <i>Límite Superior</i> | 20.15 | 18.30 | |
| <i>Error típico</i> | 0.05 | 0.4 | |

n=muestra

En grupo de estudio predominaron la escolaridad secundaria (64.7%) y universitaria (23.5%), en el grupo control también predominaron la escolaridad secundaria (33.3) y universitaria (46.7). (ver cuadro 2)

En relación a la escolaridad y el tratamiento de Dienogest/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 3.1, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 2 y Límite Superior (LS) de 4.

En relación a la escolaridad y el tratamiento de Levonorgestrel/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 3.2, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 1 y Límite Superior (LS) de 4.

Respecto a las gestas previas, en ambos grupos más del 70% refiere una o ninguna gesta ($p=0.107$) (Ver cuadro 2)

Con respecto a las gestaciones previas y el tratamiento de Dienogest/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 1.82, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 1.37 y Límite Superior (LS) de 2.28.

Y en relación a las gestaciones previas y el tratamiento de Levonorgestrel/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 1.53, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 1.03 y Límite Superior (LS) de 2.04.

En relación a la edad del primer embarazo y el tratamiento de Dienogest/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 19, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 17.85 y Límite Superior (LS) de 20.15.

Y con respecto a la edad del primer embarazo y el tratamiento de Levonorgestrel/etinilestradiol, el valor promedio obtenido fue de 17, con un intervalo de confianza para la media de 95%, que tiene un Límite Inferior (LI) de 15.70 y Límite Superior (LS) de 18.30.

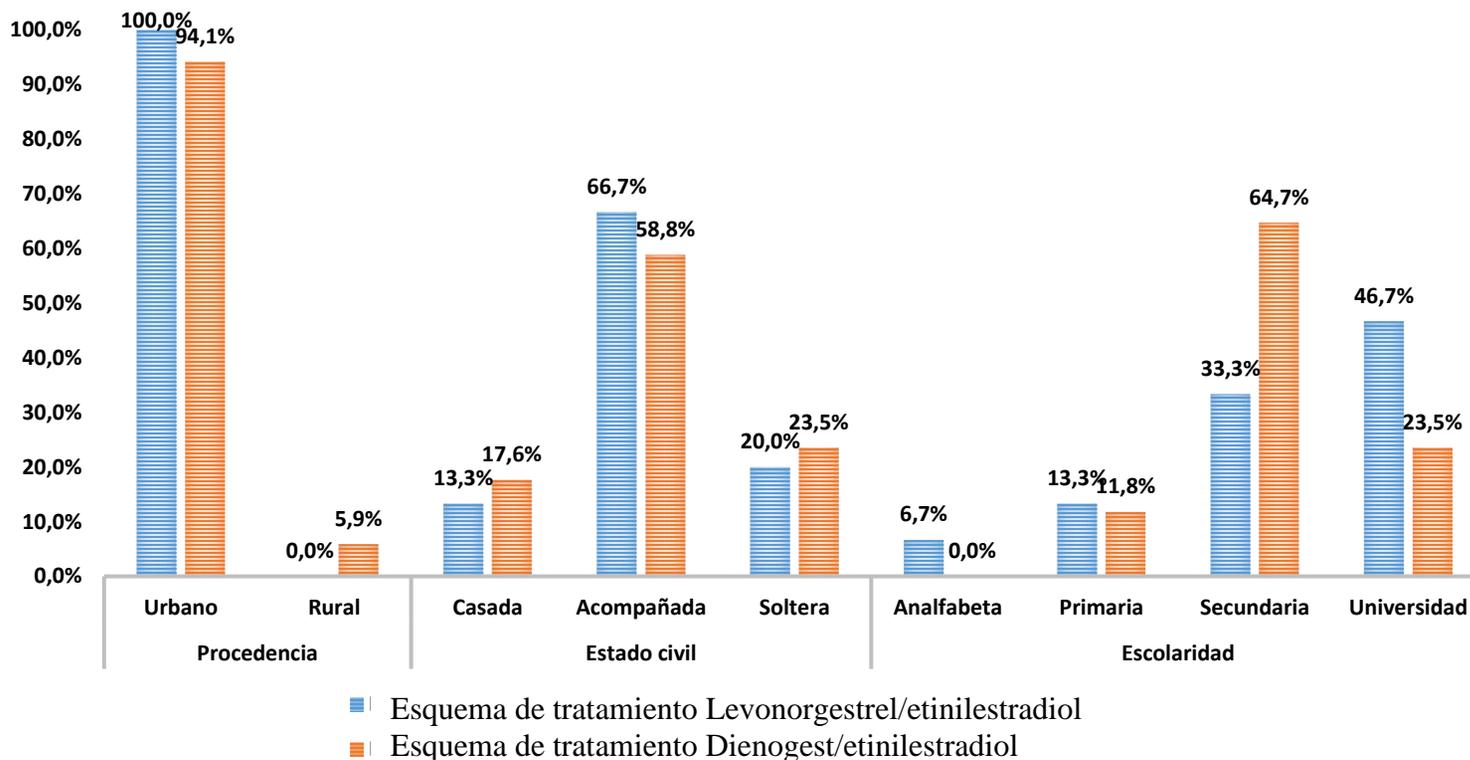


Figura 2: Procedencia, estado civil y escolaridad de pacientes al momento de inicio del estudio “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”.

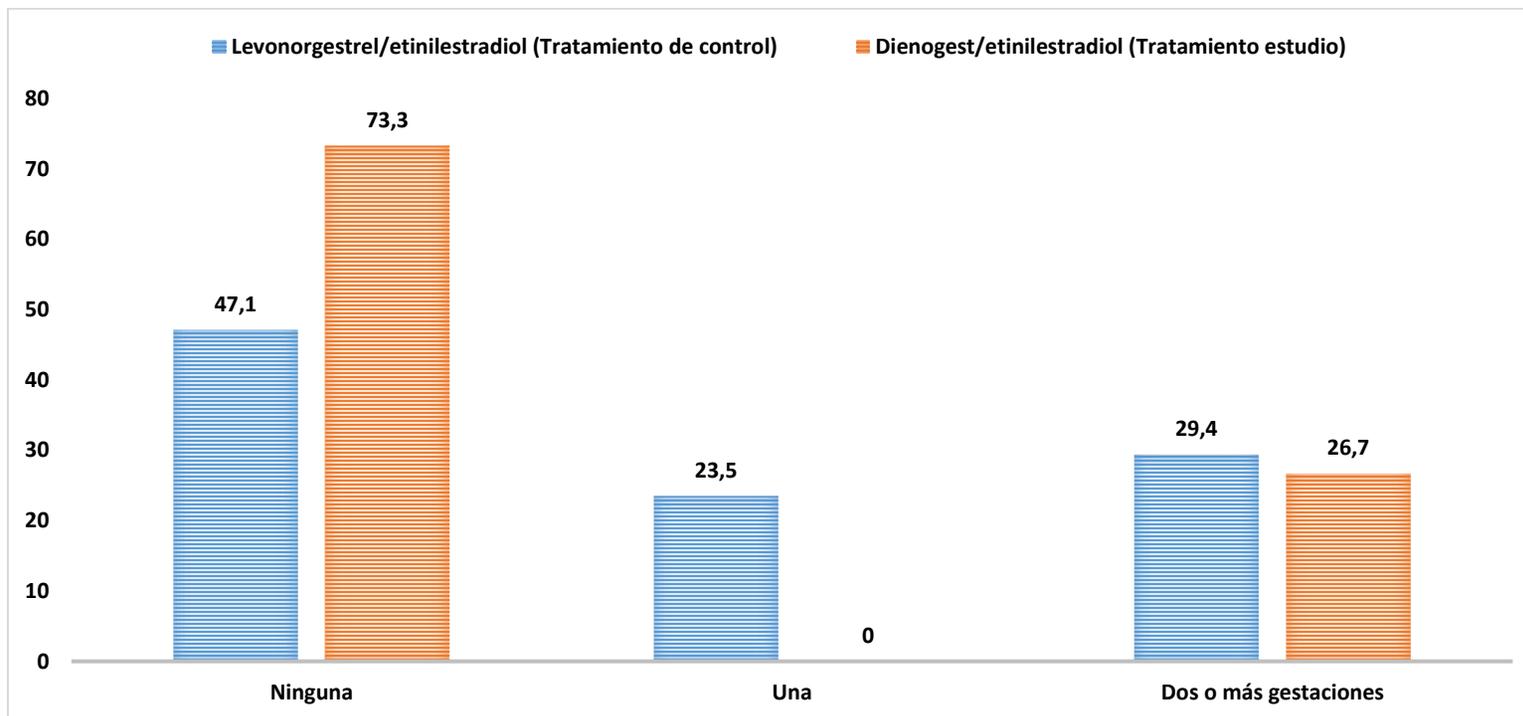


Gráfico 3: Número de gestaciones previas de pacientes al momento de inicio del estudio “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”.

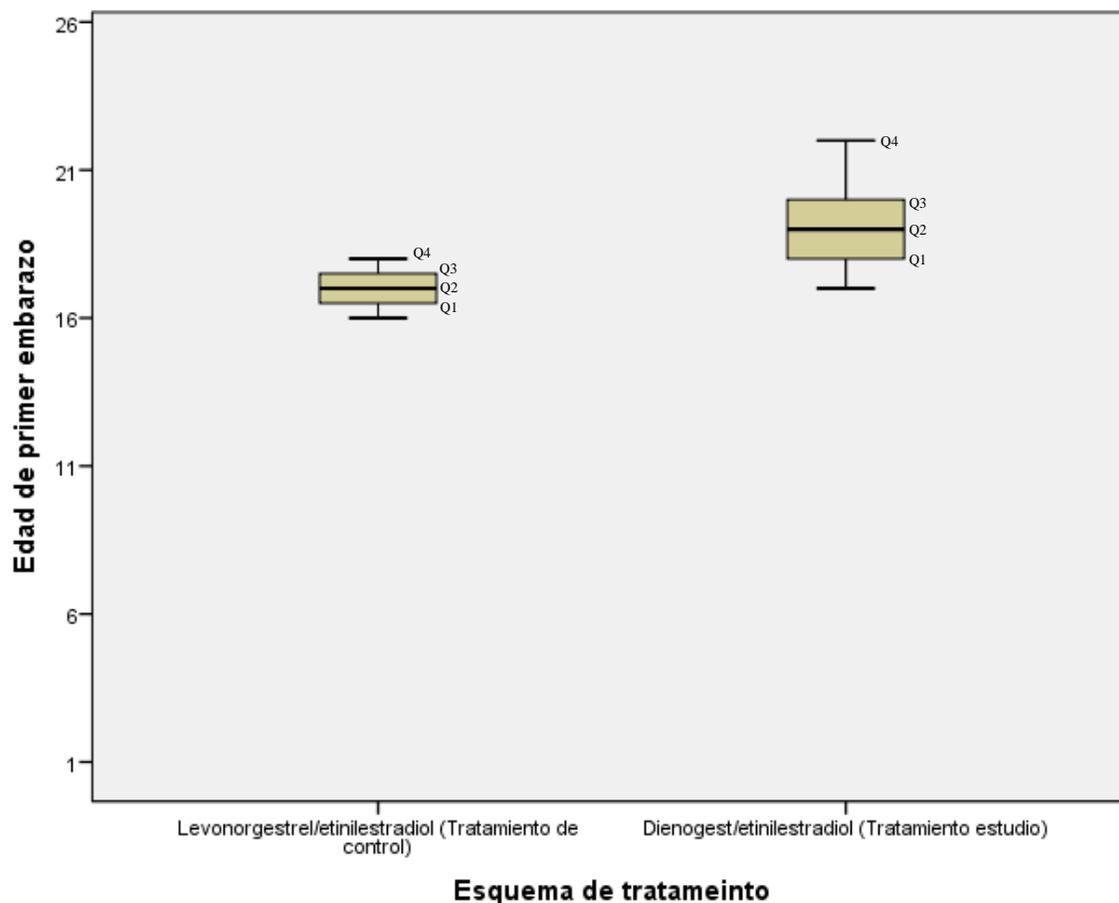


Gráfico 4: Edad del primer embarazo de pacientes al momento de inicio del estudio “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”.

En la figura 2 para la Edad del primer embarazo y el tratamiento Dienogest/ etinilestradiol, se presenta el índice intercuartílico (Q3 – Q1) que acumula el 50% centrado de la edad de los pacientes entre 17.85 y 20.15. En el Q1 se acumula el 25% de la menor edad de paciente por debajo de 17.85 y en el Q 4 se acumula el 25% de la mayor edad de las pacientes por encima del 20.15.

En la figura 2 para la Edad del primer embarazo y el tratamiento Levonorgestrel/ etinilestradiol, se presenta el índice intercuartílico (Q3 – Q1) que acumula el 50% centrado de la edad de los pacientes entre 15.70 y 18.30. En el Q1 se acumula el 25% de la menor edad de paciente por debajo de 15.70 y en el Q 4 se acumula el 25% de la mayor edad de las pacientes por encima del 18.30.

Cuadro 2: Comportamiento de los niveles del dolor (leve, moderado y severo) durante el seguimiento por grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019“

| | | Esquema de tratamiento | | Dienogest / etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | | Levonorgestrel / etinilestradiol (Tratamiento de control) | | χ ² | p ² |
|----------------------------|----------|------------------------|------|--|------|---|-------|----------------|----------------|
| | | | | | | | | | |
| Inicio de tratamiento | Leve | 1 | 5.9 | 0 | 0.0 | 2.5 | 0.286 | | |
| | Moderado | 4 | 23.5 | 7 | 46.7 | | | | |
| | Severo | 12 | 70.6 | 8 | 53.3 | | | | |
| Primer mes de tratamiento | Leve | 3 | 17.6 | 0 | 0.0 | 2.9 | 0.228 | | |
| | Moderada | 7 | 41.2 | 8 | 53.3 | | | | |
| | Severa | 7 | 41.2 | 7 | 46.7 | | | | |
| Segundo mes de tratamiento | Leve | 4 | 23.5 | 2 | 13.3 | 1.96 | 0.374 | | |
| | Moderada | 9 | 52.9 | 6 | 40.0 | | | | |
| | Severa | 4 | 23.5 | 7 | 46.7 | | | | |
| Tercer mes de tratamiento | Leve | 6 | 35.3 | 3 | 20.0 | 1.30 | 0.521 | | |
| | Moderada | 8 | 47.1 | 10 | 66.7 | | | | |
| | Severa | 3 | 17.6 | 2 | 13.3 | | | | |
| Cuarto mes de tratamiento | Leve | 8 | 47.1 | 5 | 33.3 | 1.79 | 0.407 | | |
| | Moderada | 8 | 47.1 | 10 | 66.7 | | | | |
| | Severa | 1 | 5.9 | 0 | 0.0 | | | | |
| Quinto mes de tratamiento | Leve | 11 | 64.7 | 6 | 40.0 | 2.02 | 0.364 | | |
| | Moderada | 5 | 29.4 | 7 | 46.7 | | | | |
| | Severa | 1 | 5.9 | 2 | 13.3 | | | | |
| Sexto mes de tratamiento | Leve | 14 | 82.4 | 10 | 66.7 | 1.21 | 0.545 | | |
| | Moderada | 2 | 11.8 | 4 | 26.7 | | | | |
| | Severa | 1 | 5.9 | 1 | 6.7 | | | | |

¹EVA=Escala visual análoga del dolor

² Prueba de Chi², p se consideró significativa si fue <0.05

Al comparar la intensidad del dolor a los largo de los primeros 6 meses de tratamiento, en los dos grupos de intervención, se observó que en ninguno de los momentos del seguimiento hubo diferencia en cuanto a la categoría de intensidad del dolor predominante (p>0.05). (ver cuadro 2).

La prueba de correlación chi² aportó las evidencias estadísticas con un valor de p para el sexto mes de 0.545 el cual es mayor que el nivel crítico de comparación =0.05 esto indica que se tuvo una respuesta estadística no significativa por lo cual la prueba de chi² demostró que no existe una correlación entre el dolor y el tratamiento.

Al inicio del estudio predominó el dolor severo (70.6% grupo de estudio y 53.3% grupo control; $p=0.286$). Al mes de seguimiento predominó el dolor moderado (41.2%) y severo (41.2%) en el grupo de estudio y en el grupo control predominó el 53.3% moderado y el 46.7% severo ($p=0.228$) (ver cuadro 2).

Al segundo mes de tratamiento predominó el dolor moderado en el grupo de estudio (53%) y severo en el grupo control (46.7%) ($p=0.374$) (ver cuadro 2).

Al tercer mes predominó la categoría de dolor moderado en el grupo de estudio (47%) y dolor moderado en el grupo control (67%) ($p=0.521$) (ver cuadro 2).

Al cuarto mes predominó la categoría de dolor leve (47%) y moderado (47%) en el grupo de estudio y dolor moderado en el grupo control (67%) ($p=0.407$) (ver cuadro 2).

Al quinto mes predominó la categoría de dolor leve (65%) en el grupo de estudio y dolor moderado en el grupo control (46%) ($p=0.364$) (ver cuadro 2).

Al sexto mes predominó la categoría de dolor leve (82%) en el grupo de estudio y dolor moderado en el grupo control (66.7%) ($p=0.545$) (ver cuadro 2).

Cuadro 4: Comparación de la reducción del dolor durante el seguimiento entre los grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019“

| Cambio del puntaje de EVA ¹ respecto a la evaluación inicial | Esquema de tratamiento | | | | DF ² de media | P ³ |
|---|--|-------|---|-------|--------------------------|----------------|
| | Dienogest / etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | | Levonorgestrel / etinilestradiol (Tratamiento control) n=15 | | | |
| | Media | DE | Media | DE | | |
| Cambio del puntaje de EVA 1 y el inicio | -1.06 | .966 | -.27 | 1.223 | 0.792 | 0.050 |
| Cambio del puntaje de EVA 2 y el inicio | -2.06 | 1.197 | -.80 | 1.568 | 1.259 | 0.015 |
| Cambio del puntaje de EVA 3 y el inicio | -3.00 | 1.369 | -1.93 | 1.981 | 1.067 | 0.084 |
| Cambio del puntaje de EVA 4 y el inicio | -3.88 | 1.764 | -2.73 | 2.017 | 1.149 | 0.096 |
| Cambio del puntaje de EVA 5 y el inicio | -4.71 | 1.829 | -2.80 | 1.897 | 1.906 | 0.007 |
| Cambio del puntaje de EVA 6 y el inicio | -5.18 | 1.741 | -3.73 | 1.981 | 1.443 | 0.036 |

¹EVA=Escala visual análoga del dolor

DF=Diferencia

³ Prueba de T de Student para diferencia de medias, p se consideró significativa si fue <0.05

Al comparar la reducción del dolor a lo largo del seguimiento entre los grupos de intervención se observó lo siguiente (ver cuadro 4):

a) en el grupo de estudio hubo una reducción en el puntaje de EVA como indicador de la intensidad del dolor de -1.06 (± 0.966) durante el primer mes, -2.06 (± 1.197) a los 2 meses, -3.00 (± 1.369) a los tres meses, -3.88 (± 1.764) a los 4 meses, -4.71 (± 1.829) a los cinco meses y -5.18 (± 1.741) a los 6 meses) (ver cuadro 4);

b) en el grupo control hubo una reducción en el puntaje de EVA como indicador de la intensidad del dolor de -.27 (± 1.223) al mes, -.80 (± 1.568) a los dos meses, -1.93 (± 1.981) a los tres meses, -2.73 (± 2.017) a los 4 meses, -2.80 (± 1.897) a los cinco meses y de -3.73 (± 1.981) a los 6 meses. Se observaron diferencias estadísticamente significativa en cada momento de evaluación para la reducción de dolor entre el grupo de estudio y el grupo control ($p < 0.05$) (ver cuadro 4)

Cuadro 5: Comportamiento del tamaño del endometrioma durante el seguimiento por grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”

| | | | Esquema de tratamiento | | | | χ^2 | p ₁ |
|--|--------|----------|--|------|---|------|----------|----------------|
| | | | Dienogest / etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | | Levonorgestrel / etinilestradiol (Tratamiento de control) | | | |
| | | | n | % | n | % | | |
| Tamaño del endometrioma al iniciar tratamiento | del al | Ausente | 7 | 41.2 | 8 | 53.3 | 6.9 | 0.075 |
| | | < 3 cm | 1 | 5.9 | 4 | 26.7 | | |
| | | 3 - 5 cm | 4 | 23.5 | 3 | 20.0 | | |
| | | > 5 cm | 5 | 29.4 | 0 | 0.0 | | |
| Tamaño del endometrioma al primer control | del al | Ausente | 10 | 58.8 | 8 | 53.3 | 3.4 | 0.333 |
| | | < 3 cm | 1 | 5.9 | 4 | 26.7 | | |
| | | 3 - 5 cm | 5 | 29.4 | 3 | 20.0 | | |
| | | > 5 cm | 1 | 5.9 | 0 | 0.0 | | |
| Tamaño del endometrioma al segundo control | del al | Ausente | 10 | 58.8 | 8 | 53.3 | 3.1 | 0.375 |
| | | < 3 cm | 4 | 23.5 | 4 | 26.7 | | |
| | | 3 - 5 cm | 3 | 17.6 | 1 | 6.7 | | |
| | | > 5 cm | 0 | 0.0 | 2 | 13.3 | | |

¹ Prueba de Chi², p se consideró significativa si fue <0.05

Al evaluar el comportamiento del tamaño del endometrioma durante el seguimiento por grupo de intervención se observó lo siguiente (ver cuadro 5): a) En el grupo de estudio al inicio del tratamiento predominó el endometrioma >5 cm (29.4%), al primer control endometrioma de 3 a 5 cm (29.4%), y al segundo control endometrioma <3cm (23.5%); y b) en el grupo control al inicio del tratamiento predominó <3 cm (26.7%) , al primer control <3 cm (26.7%), y al segundo control <3 cm (26.7%). Al comparar la categorías del tamaño del endometrioma no se observaron diferencias significativas (p>0.05).

La prueba de correlación chi² aportó las evidencias estadísticas con un valor de p para el segundo control de 0.375 el cual es mayor que el nivel crítico de comparación =0.05 esto indica que se tuvo una respuesta estadística no significativa por lo cual la prueba de chi² demostró que no existe una correlación entre el tamaño del endometrioma y el tratamiento.

Cuadro 6: Comparación de las media del tamaño del endometrioma (cm) durante el seguimiento entre los grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019“

| | Esquema de tratamiento | | | | DF ¹ de media | P ² |
|--|--|-----|---|-----|-----------------------------|----------------|
| | Dienogest / etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | | Levonorgestrel / etinilestradiol (Tratamiento control) n=15 | | | |
| | Media | DE | Media | DE | | |
| Tamaño en centímetro al iniciar el tratamiento | 5 | 1.3 | 3.14 | 1.4 | -1.9 | 0.016 |
| Tamaño en centímetro al primer control | 3.7 | 2.3 | 2.6 | 1.4 | -1.1 | 0.133 |
| Tamaño en centímetro al segundo control | 2.6 | 0.8 | 2.6 | 2.4 | 0 | 1.0 |

¹DF=Diferencia

³ Prueba de T de Student para diferencia de medias, p se consideró significativa si fue <0.05

Al comparar el tamaño crudo del endometrioma expresado en forma de media y desviación estándar para cada momento de seguimiento, entre los grupos de intervención se observó que para el grupo de estudio la media al inicio fue de 5 (± 1.3), al primer control fue de 3.7 (± 2.3) y al segundo control fue de 2.6 (± 0.8) (ver cuadro 6); y

b) en el grupo control al inicio del tratamiento fue de 3.14 (± 1.4), al primer control fue de 1.6 (± 1.4), y al segundo control fue de 2.6 (± 2.4).

Solo se observó diferencia con respecto al tamaño del endometrioma entre los grupos de intervención al inicio del estudio ($p=0.016$).

No se observaron diferencias al primer y segundo control ($p>0.05$).

Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.

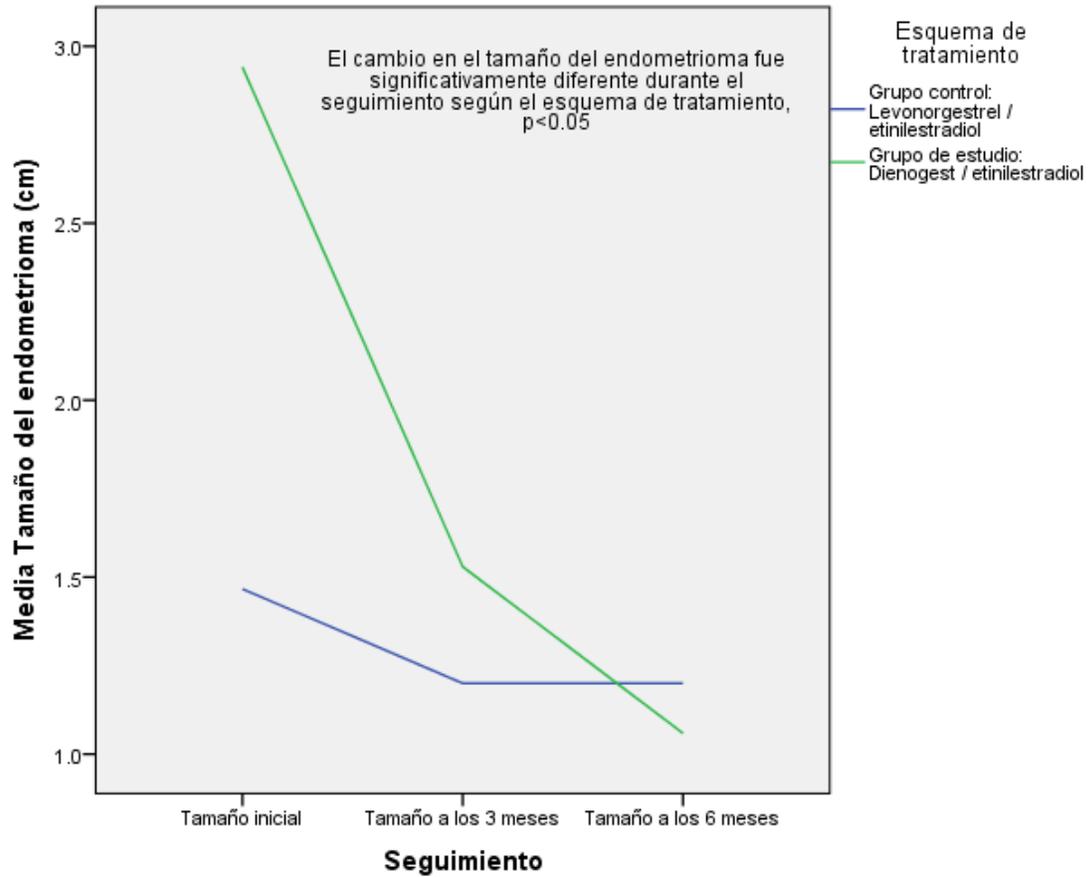


Gráfico 7: Comparación de las media del tamaño del endometrioma (cm) durante el seguimiento entre los grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio quasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019“

Prueba de T de Student para mediciones repetidas de diferencia de medias, p se consideró significativa si fue <0.05

Cuadro 7: Comparación de la reducción del tamaño del endometrioma durante el seguimiento entre los grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019“

| | Esquema de tratamiento | | | | DF ¹ de media | P ² |
|---|-----------------------------|-----|----------------------------------|-----|--------------------------|----------------|
| | Dienogest / etinilestradiol | | Levonorgestrel / etinilestradiol | | | |
| | (Tratamiento estudio) | | (Tratamiento control) | | | |
| | n=17 | | n=15 | | | |
| | Media | DE | Media | DE | | |
| Cambio en centímetro al primer control | -3 | 1.6 | -2 | 1.4 | 1.0 | 0.447 |
| Cambio en centímetro al segundo control | -3.2 | 1.4 | -0.6 | 1.6 | 2.6 | 0.003 |

¹DF=Diferencia

²Prueba de T de Student para diferencia de medias, p se consideró significativa si fue <0.05

Al comparar el cambio neto en cada grupo de intervención se observó que en el grupo de estudio el tamaño del endometrioma se redujo en promedio 3 cm (± 1.4) a los 6 meses. (ver cuadro 7)

Mientras que la reducción en el grupo control fue de 0.6 (± 1.6) a los 6 meses. La diferencia observada fue significativa (p=0.003)

Cuadro 8: Comportamiento del ciclo menstrual durante el seguimiento por grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”

| | | Esquema de tratamiento | | | | p ¹ |
|---|-----------|---|-------|---|-------|----------------|
| | | Dienogest / etinilestradiol (Tratamiento estudio) | | Levonorgestrel / etinilestradiol (Tratamiento control) n=15 | | |
| | | n | % | n | % | |
| Ciclo menstrual al inicio del tratamiento | Regular | 2 | 11.8 | 3 | 20.0 | 0.41 |
| | Irregular | 15 | 88.2 | 12 | 80.0 | |
| Ciclo menstrual al primer mes de tratamiento | Regular | 2 | 11.8 | 3 | 20.0 | 0.41 |
| | Irregular | 15 | 88.2 | 12 | 80.0 | |
| Ciclo menstrual al segundo mes de tratamiento | Regular | 9 | 52.9 | 6 | 40.0 | 0.536 |
| | Irregular | 8 | 47.1 | 9 | 60.0 | |
| Ciclo menstrual al tercer mes de tratamiento | Regular | 15 | 88.2 | 14 | 93.3 | 0.244 |
| | Irregular | 2 | 11.8 | 1 | 6.7 | |
| Ciclo menstrual al cuarto mes de tratamiento | Regular | 17 | 100.0 | 15 | 100.0 | |
| Ciclo menstrual al quinto mes de tratamiento | Regular | 17 | 100.0 | 15 | 100.0 | |
| Ciclo menstrual al inicio del tratamiento | Regular | 17 | 100.0 | 15 | 100.0 | |

¹ Prueba de Chi², p se consideró significativa si fue <0.05

Con respecto al comportamiento del ciclo menstrual durante el seguimiento por grupo de intervención, se observaron los siguientes porcentajes de regularización del ciclo menstrual en el grupo de estudio; al inicio del tratamiento 11.8%, al mes de tratamiento 11.8%, a los 2 meses 53%, a los 3 meses 88%, al cuarto mes 100%, al quinto mes 100% y al 6 mes 100%. (Ver cuadro 8).

Por otro lado en el grupo control de Levonorgestrel/etinilestradiol los porcentajes de regularización del ciclo menstrual fueron los siguientes: al inicio del tratamiento 20%, al mes de tratamiento 20%, a los 2 meses 40%, a los 3 meses 93%, al cuarto mes 100%, al quinto mes 100% y al 6 mes 100%. (Ver cuadro 8).

Se realizó la prueba de correlación χ^2 la cual aportó las evidencias estadísticas con un valor de p para el control de 0.621 el cual es mayor que el nivel crítico de comparación $=0.05$ esto indica que se tuvo una respuesta estadística no significativa por lo cual la prueba de χ^2 demostró que no existe una correlación entre la regularidad del ciclo menstrual y el tratamiento.

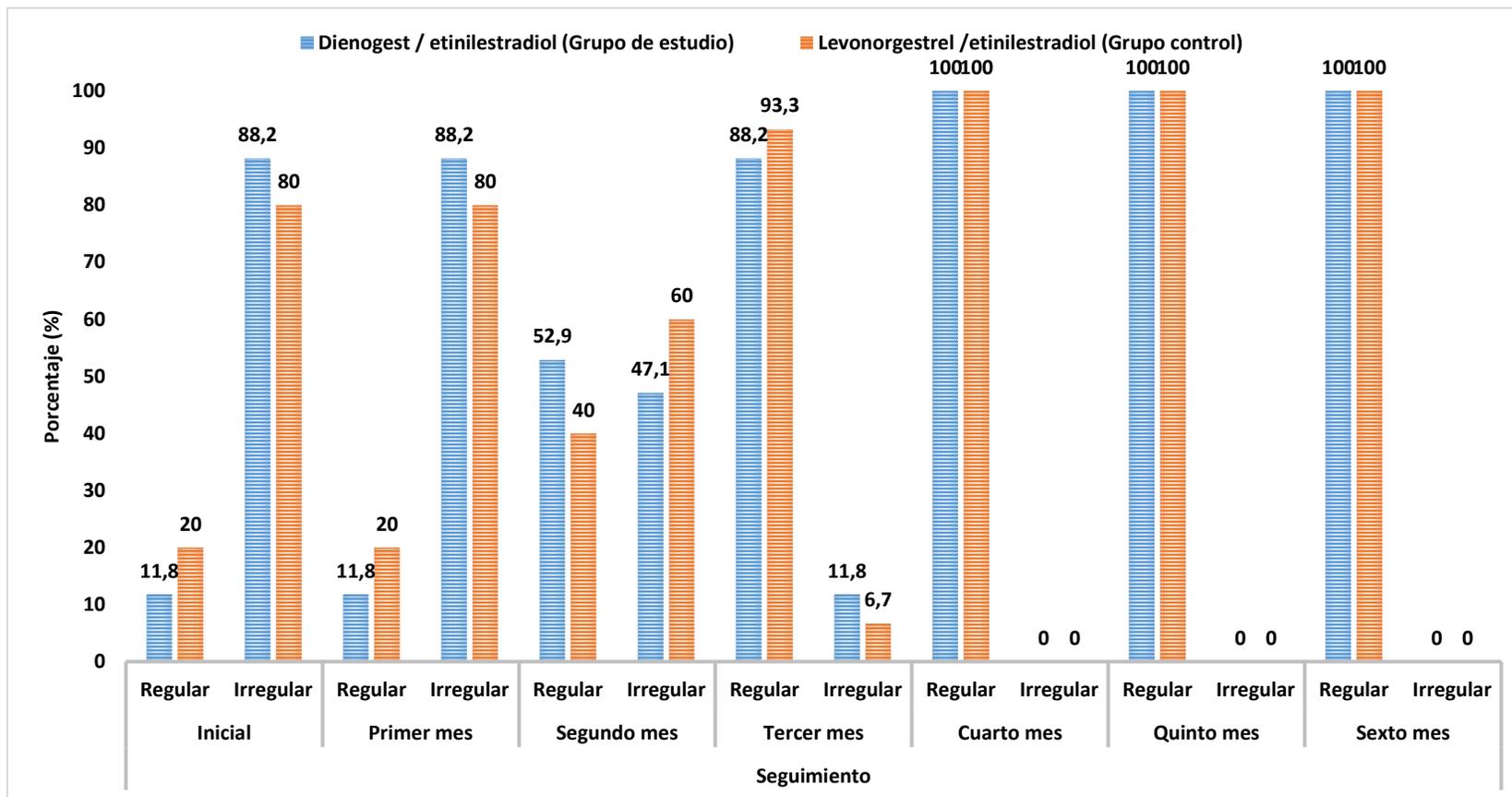


Gráfico 8: Comportamiento del ciclo menstrual durante el seguimiento por grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”.

Cuadro 9: Ocurrencia de reacciones adversas durante el seguimiento y grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio quasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019“

| Ocurrencia de reacciones adversas (RAM) | | Esquema tratamiento | | | |
|---|----|--|-------|--|-------|
| | | Dienogest etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | | / Levonorgestrel etinilestradiol (Tratamiento de control) n=15 | |
| | | N | % | n | % |
| Primer control | No | 2 | 11.8 | 1 | 6.7 |
| | Si | 15 | 88.2 | 14 | 93.3 |
| Segundo control | No | 3 | 17.6 | 5 | 33.3 |
| | Si | 14 | 82.4 | 10 | 66.7 |
| Tercer control | No | 10 | 58.8 | 12 | 80.0 |
| | Si | 7 | 41.2 | 3 | 20.0 |
| Cuarto control | No | 15 | 88.2 | 15 | 100.0 |
| | Si | 2 | 11.8 | 0 | 0.0 |
| Quinto control | No | 17 | 100.0 | 14 | 93.3 |
| | Si | 0 | 0.0 | 1 | 6.7 |
| Último control | No | 15 | 88.2 | 15 | 100.0 |
| | Si | 2 | 11.8 | 0 | 0.0 |

Con respecto a la ocurrencia de reacciones adversas durante el seguimiento por grupo de intervención, se observaron los siguientes porcentajes de ocurrencia de RAM en el grupo de estudio; al primer control 88.2%, segundo control 82.4%, al tercer control 41.2%, al cuarto control 11.8%, al quinto control 0% y al último control 11.8%. (Ver cuadro 9).

Se observaron los siguientes porcentajes de ocurrencia de RAM en el grupo control; al primer control 93%, segundo control 66.7%, al tercer control 20%, al cuarto control 0%, al quinto control 6.7% y al último control 0%. (Ver cuadro 9).

Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.

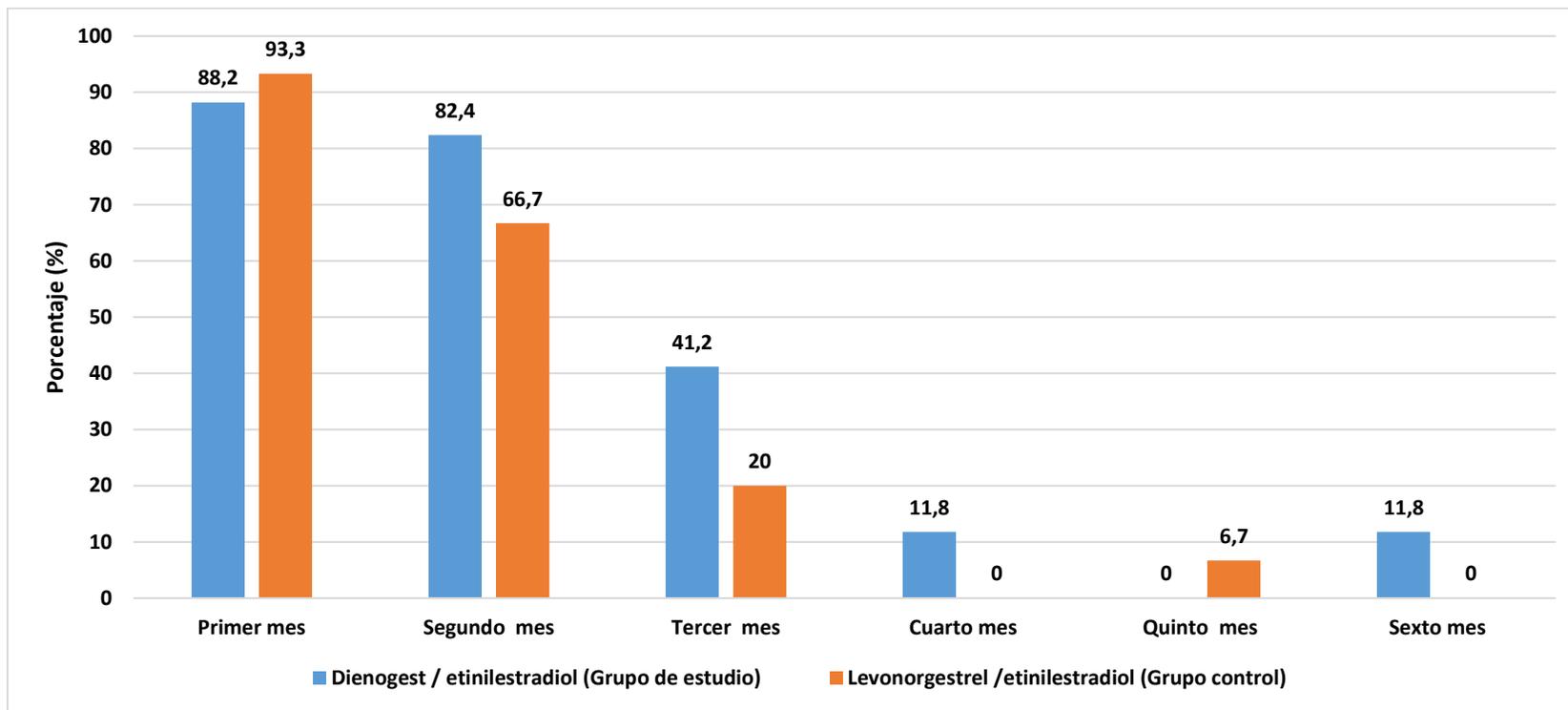


Figura 9: Ocurrencia de reacciones adversas durante el seguimiento y grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019”.

En cuanto al comportamiento del tipo de reacción adversa durante el seguimiento se observó lo siguiente en el grupo de estudio (ver cuadro 10):

Primer control: cambio de carácter 23.5%, sangrado uterino 5.9%, náuseas 35.3%, cefalea 23.5%, ninguna 11.8%.

Segundo control: cambio de carácter 41.2%, sangrado uterino 0.0%, náuseas 17.6%, cefalea 23.5%, ninguna 17.6%. Tercer control: cambio de carácter 17.6%, sangrado uterino 0.0%, náuseas 5.9%, cefalea 17.6%, ninguna 58.8%.

Cuarto control: cambio de carácter 5.9%, cefalea 5.9%, ninguna 88.2%.

Quinto control: cefalea 0.0%, ninguna 100.0%.

Ultimo control: cefalea 11.8%, ninguna 88.2%.

En cuanto al comportamiento del tipo de reacción adversa durante el seguimiento se observó lo siguiente en el grupo con el esquema Levonorgestrel/etinilestradiol (ver cuadro 10):

Primer control: cambio de carácter 0.0%, sangrado uterino 6.7%, náuseas 33.3%, cefalea 53.3%, ninguna 6.7%.

Segundo control: cambio de carácter 0.0%, sangrado uterino 13.3%, náuseas 13.3%, cefalea 40.0%, ninguna 33.3%.

Tercer control: cambio de carácter 0.0%, sangrado uterino 6.7%, náuseas 0.0%, cefalea 13.3%, ninguna 80.0%.

Cuarto control: cambio de carácter 0.0%, cefalea 0.0%, ninguna 100.0%.

Quinto control: cefalea 6.7%, ninguna 93.3%.

Ultimo control: cefalea 0.0%, ninguna 100.0%.

Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.

Cuadro 10: Tipo de reacción adversa durante el seguimiento y grupo de intervención del estudio: “Dienogest/etinilestradiol versus Levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis: Un estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, 2019“

| Reacciones adversas | Esquema de tratamiento | | | | | | |
|---------------------|--|----|---|----|----------------|----------------|-------|
| | Dienogest / etinilestradiol (Tratamiento estudio) n=17 | | Levonorgestrel / etinilestradiol (Tratamiento de control) n=15 | | p ² | p ¹ | |
| | n | % | n | % | | | |
| Primer control | Cambio de carácter | 4 | 23.5 | 0 | 0.0 | | |
| | Sangrado uterino | 1 | 5.9 | 1 | 6.7 | 5.6 | |
| | Náuseas | 6 | 35.3 | 5 | 33.3 | | 0.226 |
| | Cefalea | 4 | 23.5 | 8 | 53.3 | | |
| | Ninguna | 2 | 11.8 | 1 | 6.7 | | |
| Segundo control | Cambio de carácter | 7 | 41.2 | 0 | 0.0 | | |
| | Sangrado uterino | 0 | 0.0 | 2 | 13.3 | | |
| | Náuseas | 3 | 17.6 | 2 | 13.3 | 10.1 | 0.040 |
| | Cefalea | 4 | 23.5 | 6 | 40.0 | | |
| | Ninguna | 3 | 17.6 | 5 | 33.3 | | |
| Tercer control | Cambio de carácter | 3 | 17.6 | 0 | 0.0 | | |
| | Sangrado uterino | 0 | 0.0 | 1 | 6.7 | | |
| | Náuseas | 1 | 5.9 | 0 | 0.0 | 5.27 | 0.260 |
| | Cefalea | 3 | 17.6 | 2 | 13.3 | | |
| | Ninguna | 10 | 58.8 | 12 | 80.0 | | |

Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.

| | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----|-------|----|-------|------|-------|
| Cuarto control | Cambio de carácter | 1 | 5.9 | 0 | 0.0 | | 0.390 |
| | Cefalea | 1 | 5.9 | 0 | 0.0 | 1.88 | |
| | Ninguna | 15 | 88.2 | 15 | 100.0 | | |
| Quinto control | Cefalea | 0 | 0.0 | 1 | 6.7 | 1.17 | 0.279 |
| | Ninguna | 17 | 100.0 | 14 | 93.3 | | |
| Ultimo control | Cefalea | 2 | 11.8 | 0 | 0.0 | 1.88 | 0.170 |
| | Ninguna | 15 | 88.2 | 15 | 100.0 | | |

¹ Prueba de Chi², p se consideró significativa si fue <0.05

Análisis de la varianza

RDUO_Dolor_1 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|------------------|----|----------------|-------------------|------------------------|
| RDUO_Dolor_1 Mes | 32 | 0.00 | 0.00 | 8153222910705 63.00.00 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|-----------------|
| Modelo. | 0.00 | 1 | 0.00 | 0.00 | >0.9999 |
| Tratamiento | 0.00 | 1 | 0.00 | 0.00 | > 0.9999 |
| Error | 131.45 | 30 | 4.38 | | |
| Total | 131.45 | 31 | | | |

RDUO_Dolor_2 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|------------------|----|----------------|-------------------|-----------------------|
| RDUO_Dolor_2 Mes | 32 | 0.00 | 0.00 | 526389926998488000.00 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|-----------------|
| Modelo. | 0.00 | 1 | 0.00 | 0.00 | >0.9999 |
| Tratamiento | 0.00 | 1 | 0.00 | 0.00 | > 0.9999 |
| Error | 153.85 | 30 | 5.13 | | |
| Total | 153.85 | 31 | | | |

Análisis de la varianza

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|----------------------------|----|----------------|-------------------|----------------------|
| RDUO Disminución del Dolor | 32 | 0.00 | 0.00 | 64162544031747200.00 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|-----------------|
| Modelo. | 0.00 | 1 | 0.00 | 0.00 | >0.9999 |
| Tratamiento | 0.00 | 1 | 0.00 | 0.00 | > 0.9999 |
| Error | 103.40 | 30 | 3.45 | | |
| Total | 103.40 | 31 | | | |

Análisis de la varianza

Dolor_1 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|-------------|----|----------------|-------------------|-------|
| Dolor 1 Mes | 32 | 3.7E-04 | 0.00 | 31.60 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|---------------|
| Modelo. | 0.05 | 1 | 0.05 | 0.01 | 0.9165 |
| Tratamiento | 0.05 | 1 | 0.05 | 0.01 | 0.9165 |
| Error | 131.45 | 30 | 4.38 | | |
| Total | 131.50 | 31 | | | |

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=1.51440

Error: 4.3817 gl: 30

| Tratamiento | Medias | n | E.E. |
|--------------------------------|--------|----|--------|
| Levonorgestrel/etinilestradiol | 6.67 | 15 | 0.54 A |
| Dianogest/etinilestradiol | 6.59 | 17 | 0.51 A |

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Dolor_2 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|-------------|----|----------------|-------------------|-------|
| Dolor 2 Mes | 32 | 0.02 | 0.00 | 38.75 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|---------------|
| Modelo. | 2.37 | 1 | 2.37 | 0.46 | 0.5020 |
| Tratamiento | 2.37 | 1 | 2.37 | 0.46 | 0.5020 |
| Error | 153.85 | 30 | 5.13 | | |
| Total | 156.22 | 31 | | | |

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=1.63835

Error: 5.1284 gl: 30

| Tratamiento | Medias | n | E.E. |
|---------------------------------|--------|----|--------|
| Levonorgestrel/etinilestradiol. | 6.13 | 15 | 0.58 A |
| Dianogest/etinilestradiol | 5.59 | 17 | 0.55 A |

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Dolor_3 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|-------------|----|----------------|-------------------|-------|
| Dolor_3 Mes | 32 | 0.01 | 0.00 | 44.55 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|---------------|
| Modelo. | 0.99 | 1 | 0.99 | 0.22 | 0.6455 |
| Tratamiento | 0.99 | 1 | 0.99 | 0.22 | 0.6455 |
| Error | 137.88 | 30 | 4.60 | | |
| Total | 138.88 | 31 | | | |

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=1.55100

Error: 4.5961 gl: 30

| Tratamiento | Medias | n | E.E. |
|--------------------------------|--------|----|--------|
| Levonorgestrel/etinilestradiol | 5.00 | 15 | 0.55 A |
| Dianogest/etinilestradiol | 4.65 | 17 | 0.52 A |

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Dolor_4 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|-------------|----|----------------|-------------------|------|
| Dolor_4 Mes | 32 | 0.01 | 0.00 | 6.79 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|---------------|
| Modelo. | 1.51 | 1 | 1.51 | 0.44 | 0.5132 |
| Tratamiento | 1.51 | 1 | 1.51 | 0.44 | 0.5132 |
| Error | 103.46 | 30 | 3.45 | | |
| Total | 104.97 | 31 | | | |

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=1.34351

Error: 3.4486 gl: 30

| Tratamiento | Medias | n | E.E. |
|--------------------------------|--------|----|--------|
| Levonorgestrel/etinilestradiol | 4.20 | 15 | 0.48 A |
| Dianogest/etinilestradiol | 3.76 | 17 | 0.45 A |

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Dolor_5 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|-------------|----|----------------|-------------------|-------|
| Dolor_5 Mes | 32 | 0.09 | 0.06 | 55.37 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|-------|------|---------------|
| Modelo. | 11.33 | 1 | 11.33 | 3.02 | 0.0927 |
| Tratamiento | 11.33 | 1 | 11.33 | 3.02 | 0.0927 |
| Error | 112.67 | 30 | 3.76 | | |
| Total | 124.00 | 31 | | | |

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=1.40207

Error: 3.7558 gl: 30

| Tratamiento | Medias | n | E.E. |
|--------------------------------|--------|----|--------|
| Levonorgestrel/etinilestradiol | 4.13 | 15 | 0.50 A |
| Dianogest/etinilestradiol | 2.94 | 17 | 0.47 A |

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Dolor_6 Mes

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|-------------|----|----------------|-------------------|-------|
| Dolor_6 Mes | 32 | 0.04 | 0.01 | 64.47 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|------|------|---------------|
| Modelo. | 4.24 | 1 | 4.24 | 1.29 | 0.2651 |
| Tratamiento | 4.24 | 1 | 4.24 | 1.29 | 0.2651 |
| Error | 98.64 | 30 | 3.29 | | |
| Total | 102.88 | 31 | | | |

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=1.31182

Error: 3.2878 gl: 30

| Tratamiento | Medias | n | E.E. |
|--------------------------------|--------|----|--------|
| Levonorgestrel/etinilestradiol | 3.20 | 15 | 0.47 A |
| Dianogest/etinilestradiol | 2.47. | 17 | 0.44 A |

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Análisis de la varianza

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|-----------------------|----|----------------|-------------------|-------|
| Disminución del Dolor | 32 | 0.14 | 0.11 | 41.26 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|-------------|--------|----|-------|------|---------------|
| Modelo. | 16.60 | 1 | 16.60 | 4.81 | 0.0361 |
| Tratamiento | 16.60 | 1 | 16.60 | 4.81 | 0.0361 |
| Error | 103.40 | 30 | 3.45 | | |
| Total | 120.00 | 31 | | | |

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=1.34316

Error: 3.4468 gl: 30

| Tratamiento | Medias | n | E.E. |
|--------------------------------|--------|----|--------|
| Dianogest/etinilestradiol | 5.18 | 17 | 0.45 A |
| Levonorgestrel/etinilestradiol | 3.73 | 15 | 0.48 B |

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

X. DISCUSIÓN

La reducción observada del dolor en el grupo de estudio (dienogest / etinilestradiol) fue de una media de casi 8 puntos al ingreso a 2.5 a los 6 meses, mientras que en el grupo de comparación la reducción fue de casi 7 puntos al ingreso a 3 puntos a los 6 meses. La eficacia del uso de dienogest para reducir el dolor ha sido demostrada en ensayos clínicos previos. Angioni et al (2020) reportó una reducción significativa del dolor al comparar dos esquemas que incluían dienogest en un una muestra de pacientes seguidos por 6 meses, pasando de un puntaje equivalente a 7 puntos al ingreso (en una escala de 0 a 10) a 2 puntos (a los 6 meses). La magnitud de la reducción en nuestro estudio es muy similar a lo reportado por Angioni, con resultados en el mismo orden de magnitud.

Un dato relevante en nuestro estudio, es que la combinación dienogest/etinilestradiol produce una mayor reducción del dolor que el uso de levonorgestrel/etinilestradiol. Este hallazgos, aunado a los hallazgos reportados por Angioni, confirman que el uso de dienogest es el factor clave en la reducción del dolor (Angioni et al., 2020). Se sabe que el dienogest produce un ambiente hipoprogesteronico que a su vez induce una decidualización del tejido endometrial y atrofia de lesiones endometriósicas. Este mecanismo reduce el crecimiento de fibras nerviosas que son parte de la génesis del dolor de la endometriosis.

El ANOVA realizado con 95% de confianza demostró que existe efecto significativo de los tratamientos, es decir al menos uno de los 2 tratamientos evaluados muestra diferencias significativas o reales, en cuanto a su efecto sobre el Índice de Disminución de dolor.

El test de Fisher realizado con alfa 0.05, permitió alcanzar las siguientes conclusiones:

- El Dienogest tiene un mejor efecto que el Levonorgestrel, lo cual se evidencia por un mayor valor promedio del Índice de disminución de dolor con 5.18, en comparación con el Valor promedio del Índice de disminución del dolor del levonorgestrel de 3.73.

Un estudio publicado por Caruso et al (2016) coincide con nuestros hallazgos en cuanto a la eficacia del dienogest/etinilestradiol para reducir el dolor (Caruso et al., 2016). Este reporta que tanto el uso cíclico como continuo del dienogest/etinilestradiol reducen el dolor pélvico asociado a la endometriosis. Sin embargo nuestra investigación indica una reducción de mayor magnitud (de 7 puntos al ingreso a 2 a los 6 meses) que la reportada por Caruso para el esquema cíclico (de 7 puntos al ingreso a 5 a los 6 meses), lo que podría tener implicancias respecto a la seguridad del esquema terapéutico y al impacto económico relacionado con los costos de un esquema continuo. El uso cíclico expone a un menor riesgo de reacciones adversa e implica menos gastos para el paciente.

Es importante recordar que siempre se debe tomar en cuenta tanto las condiciones del paciente como la aceptabilidad del esquema terapéutico, por lo que debemos siempre buscar aquellas alternativas terapéuticas que ofrezcan mayores beneficios.

Es relevante señalar, que existe evidencia de la eficacia del dienogest/etiniestradiol para reducción del dolor no solo en el contexto del dolor pélvico asociado a endometriosis, sino que también en la dismenorrea por otras causas, como lo reporta Osuga et al (2019) en un estudio multicéntrico (en 20 unidades de salud) en Tokio-Japón, que incluyó a 235 pacientes con seguimiento por 4 meses con un cambio de 6 puntos al inicio del estudio a 1 punto a los 4 meses (Osuga, Hayashi, & Kanda, 2019).

En nuestro estudio, se indagó el efecto del uso de dienogest/etinilestradiol sobre la regularización del ciclo, en comparación con el uso de levonorgestrel/etinilestradiol, observándose que la regularización del ciclo fue alcanzada de forma similar en ambos grupos. Al tercer mes cerca del 90% regularizó ciclo y al cuarto mes el 100% lo hizo. Un estudio publicado por Wiegratz et al (2011) indicó que el dienogest/etnilestradiol administrado bajo un esquema cíclico convencional (21/7) y extendido (84/7) reducía el número de días de sangrado y el número de episodios de sangrado intermenstrual en 1,350 mujeres Alemanas que acudieron a consulta ginecológicas para regularización de ciclo. Wiegratz mostró que el dienogest/etinilestradiol podría incluso ser utilizado bajo un régimen alternativo (esquema extendido), ampliando la evidencia sobre los beneficios del mismo (Wiegratz et al., 2011).

La eficacia de esquemas hormonales que incluyan dienogest para la reducción del tamaño de los endometriomas ha sido verificada por Xholli et al (2019), en un estudio realizado en Italia con 116 pacientes con un periodo de seguimiento de 12 meses. En el grupo que recibió dienogest/etinilestradiol, el tamaño medio al inicio del tratamiento fue de 2.5 cm con una reducción neta a los 12 meses de 1.15 cm, para un porcentaje de cambio del 46%. Mientras que en el grupo que recibió dienogest solo, la reducción fue significativamente mayor. Al inicio el tamaño medio fue de 2 cm, con una reducción neta de 1.8 cm, representando casi un 100% en la reducción de tamaño con respecto a la medición basal (Xholli et al., 2019).

En nuestro estudio se obtuvo una reducción neta a los 6 meses similar a la reportada por Xholli para el grupo dienogest/etinilestradiol. Lo que valida los hallazgos de nuestra investigación en cuanto a los parámetros de evaluación, la precisión de la medición y la relación entre las variables estudiadas.

También es importante señalar que Xholli indica que el uso de dienogest solo podrían incluso inducir a una mayor reducción neta del tamaño, alcanzando niveles de casi el 100% a los 12 meses, lo cual representa una alternativa interesante a ser investigada en nuestro medio hospitalario. Fue evidente en nuestro estudio que el uso de dienogest/etinilestradiol fue significativamente superior al uso de levonorgestrel/etinilestradiol para la reducción del endometrioma, lo cual es explicado por su mayor capacidad de inducir un estado hipoestrogénico en las pacientes con endometriosis.

El presente estudio reveló que el uso de dienogest en combinación con etinilestradiol fue seguro, y la frecuencia de reacciones adversas fue similar a la reportada en el grupo con esquema de tratamiento de levonorgestrel más etinilestradiol. En ambos grupos entre 8 a 9 de cada 10 pacientes en primeros dos meses reportaron principalmente cefaleas y náuseas, mientras que a los 3 y 4 meses se observó en reducción similar en ambos grupos, reportándose reacciones adversas solo entre 2 a 4 pacientes de cada 10. Al final del seguimiento la tasa fue muy baja, menos del 10% de los pacientes reportó algún tipo de reacción adversa, siendo estas principalmente leves y clínicamente manejables, por lo que este comportamiento sugiere que el dienogest no incrementa el riesgo de reacciones adversas y es aceptable por parte de las pacientes.

Estos hallazgos son consistentes con lo reportado en la literatura internacional. Strowitzki et al (2010) publicaron los resultados de un estudio donde se comparó el uso de dienogest versus placebo en pacientes con endometriosis reportó diferencias no significativas respecto a la ocurrencia de reacciones adversas. En ambos grupos las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron cefalea (10.8 % DNG versus 5.2 % placebo) y náuseas (2.9 versus 1.0) (Strowitzki, Faustmann, Gerlinger, & Seitz, 2010).

Por otro lado Momoeda et al (2009) reportó que el dienogest es bien tolerado, con tasas de discontinuación debido a reacciones adversas <5% y que las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea en 18.5%, constipación en 10.4% y náuseas en 9.6% (Momoeda et al., 2009).

XI. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio se concluyó lo siguiente:

1. Las características sociodemográficas de las pacientes en cada grupo de intervención fue similar, no se observaron diferencias significativas, por lo que ambos grupos son comparables y el efecto de la intervención no se vio afectado por estas variables.
2. El esquema cíclico (21/7) de dienogest etinilestradiol es más eficaz que el esquema cíclico (21/7) con levonorgestrel/etinilestradiol en el tratamiento de la endometriosis, ya que en mujeres atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón se asocia a una mayor disminución en la intensidad del dolor y mayor reducción del tamaño del endometrioma a los 6 meses de tratamiento, aunque la frecuencia de regularización de ciclos menstruales fue similar entre los grupos de tratamiento.
3. El esquema cíclico (21/7) de dienogest etinilestradiol es igual o más seguro que el esquema cíclico (21/7) con levonorgestrel/etinilestradiol en el tratamiento de la endometriosis en mujeres atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Bertha Calderón: se asocia a igual o menor frecuencia de reacciones adversas durante los 6 meses de tratamiento.

XII. RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos a través de la presente investigación, se brindan las siguientes recomendaciones:

1. Los médicos del servicio de ginecología deberían tener en cuenta el fármaco dienogest dentro de la primera línea de tratamiento para la endometriosis, ya que se demostró que es efectivo para el manejo de esta patología logrando objetivos terapéuticos en menos tiempo y con menos frecuencia de reacciones adversas. Los resultados de este estudio están respaldados por hallazgos similares de otros estudios internacionales.
2. Al Hospital Bertha Calderón, se recomienda establecer un sistema de vigilancia para la endometriosis ya que la misma es muy importante por el impacto negativo que tiene en la calidad de vida de las mujeres afectadas. Cabe mencionar que existe un subregistro muy importante de esta patología en el departamento de estadística del hospital, por lo cual se debe hacer un mayor esfuerzo para reducir este aspecto.
3. Al Ministerio de salud, se le recomienda valorar la inclusión de este fármaco en la lista básica de medicamentos como tratamiento de la endometriosis. De igual manera se debería replicar esta experiencia investigativa en otras unidades de salud de perfil ginecológico para obtener un mayor número de casos y validar la replicabilidad de los resultados.
4. A la comunidad científica y académica, se le recomienda ampliar el presente estudio con mayor tiempo de seguimiento y valorar la posibilidad incluir en futuras investigaciones la evaluación de otras alternativas de esquemas de tratamiento: cíclicos versus continuos, dienogest solo versus dienogest combinado, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

- Alimi, Y., Iwanaga, J., Loukas, M., & Tubbs, R. S. (2018). The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review. *Cureus, 10*(9), e3361. doi:10.7759/cureus.3361
- Amalinei, C., Pavaleanu, I., Lozneau, L., Balan, R., Giusca, S. E., & Caruntu, I. D. (2018). Endometriosis - insights into a multifaceted entity. *Folia Histochem Cytobiol, 1*(2), 61-82. doi:10.5603/FHC.a2018.0013
- Andres Mde, P., Lopes, L. A., Baracat, E. C., & Podgaec, S. (2015). Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet, 292*(3), 523-529. doi:10.1007/s00404-015-3681-6
- Angioni, S., Pontis, A., Malune, M. E., Cela, V., Luisi, S., Litta, P., . . . Nappi, L. (2020). Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol, 36*(1), 84-86. doi:10.1080/09513590.2019.1640674
- Barra, F., Scala, C., & Ferrero, S. (2018). Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol, 14*(4), 399-415. doi:10.1080/17425255.2018.1461840
- Bedaiwy, M. A., Allaire, C., & Alfaraj, S. (2017). Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril, 107*(3), 537-548. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
- Brown, J., Crawford, T. J., Datta, S., & Prentice, A. (2018). Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev, 5*, Cd001019. doi:10.1002/14651858.CD001019.pub3
- Caruso, S., Iraci, M., Cianci, S., Fava, V., Casella, E., & Cianci, A. (2016). Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 microg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest, 39*(8), 923-931. doi:10.1007/s40618-016-0460-6

- Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B., & Santulli, P. (2019). Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*, *15*(11), 666-682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z
- Ferrero, S., Barra, F., & Leone Roberti Maggiore, U. (2018). Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs*, *78*(10), 995-1012. doi:10.1007/s40265-018-0928-0
- Ferrero, S., Evangelisti, G., & Barra, F. (2018). Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*, *19*(10), 1109-1125. doi:10.1080/14656566.2018.1494154
- Ferrero, S., Remorgida, V., Venturini, P. L., & Bizzarri, N. (2015). Endometriosis: the effects of dienogest. *BMJ Clin Evid*, *2015*.
- Garcia Uranga- Romano J, H.-V. M., Zárate A, et al. (2017). Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. *Rev Med Inst Mex Seguro Social*, 452-455.
- Garcia Uranga-Romano, J., Hernandez-Valencia, M., Zarate, A., & Basavilvazo-Rodriguez, M. A. (2017). [Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, *55*(4), 452-455.
- Grandi, G., Mueller, M., Bersinger, N. A., Cagnacci, A., Volpe, A., & McKinnon, B. (2016). Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*, *65*(3), 183-192. doi:10.1007/s00011-015-0909-7
- Hansen K, E. K. (2010). Genetics and Genomics of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 403-412.
- Hernandez, R., Fernandez, C., Baptista, P. (2014). *Metodologia de la investigacion*. Mexico: Mc Graw- Hill.
- Legendre, G., Delbos, L., Hudon, E., Chabbert-Buffet, N., Geoffron, S., Sauvan, M., . . . Descamps, P. (2018). [New medical treatments for painful endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, *46*(3), 256-263. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.009
- Momoeda, M., Harada, T., Terakawa, N., Aso, T., Fukunaga, M., Hagino, H., & Taketani, Y. (2009). Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *35*(6), 1069-1076.

- Muzii, L., Di Tucci, C., Di Felicianantonio, M., Galati, G., Marchetti, C., Perniola, G., . . . Benedetti Panici, P. (2019). Management of endometriosis from diagnosis to treatment: roadmap for the future. *Minerva Ginecol*, 71(1), 54-61.
doi:10.23736/s0026-4784.18.04320-4
- Osuga, Y., Hayashi, K., & Kanda, S. (2019). Evaluation of the efficacy, safety, and clinically recommended dose of dienogest in the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.09.014
- Perez Porto, J. (2014). Definicion de teoria critica. *Definicion de teoria critica*, 1-14.
- Rolla, E. (2019). Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*, 8. doi:10.12688/f1000research.14817.1
- Stefansson H, G. R., Steinhorsdottir V, et al. (2002). Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod*, 555-559.
- Strowitzki, T., Faustmann, T., Gerlinger, C., & Seitz, C. (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 151(2), 193-198.
- Tosti, C., Biscione, A., Morgante, G., Bifulco, G., Luisi, S., & Petraglia, F. (2017). Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 209, 61-66. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.05.032
- Vercellini, P., Buggio, L., Frattaruolo, M. P., Borghi, A., Dridi, D., & Somigliana, E. (2018). Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 51, 68-91. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015
- Wiegratz, I., Stahlberg, S., Manthey, T., Sanger, N., Mittmann, K., Lange, E., . . . Kuhl, H. (2011). Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. *Contraception*, 84(2), 133-143.
doi:10.1016/j.contraception.2011.01.002
- Xholli, A., Filip, G., Previtera, F., & Cagnacci, A. (2019). Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest. *Gynecol Endocrinol*, 1-5.
doi:10.1080/09513590.2019.1703942

Efectividad terapéutica de Dienogest /etinilestradiol en relación a Levonorgestrel/etinilestradiol en el manejo de la endometriosis, en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, Hospital Bertha Calderón, Enero a Junio de 2019.

Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Vignano, P. (2018). Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), 9. doi:10.1038/s41572-018-0008-5

ANEXOS



Anexo 1. Hoja de recolección de datos Hospital Escuela Bertha Calderón Roque

Protocolo: **Dienogest/etinilestradiol vs levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis**

Nombre: _____ **Expediente:** _____

Esquema de tratamiento: _____ **No. Teléfono:** _____

a) Características Generales

1-Edad: a) Menos de 20 años _____ b) 20 - 35 años _____ c) Más de 35 años _____

2-Procedencia: a) Urbano _____ b) Rural _____

3-Estado civil: a) Casada _____ b) Acompañada: _____

c) Soltera _____ d) Otros _____

4-Escolaridad: a) No sabe leer ni escribir: _____ b) Primaria _____

c) Secundaria: _____ d) Universitaria _____

5- Gestaciones previas: a) Ninguna _____ b) 1: _____ c) 2 o más: _____

6-Menarca temprana: a) Si _____ b) No: _____

7-Edad del primer embarazo: a) Menos de 20 años: _____ b) 20-35 años: _____

c) Más de 35 años: _____

b) Reacciones adversas al tratamiento

1- Marque con una "X" según los síntomas referidos por la paciente

| Reacciones adversas | Evaluación mensual | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------------|---------------------|---|---|---|---|---|---|
| | Fecha | | | | | | |
| | Cambios de carácter | | | | | | |
| | Sangrado uterino | | | | | | |
| | Vómitos | | | | | | |
| | Náuseas | | | | | | |
| | Cefalea | | | | | | |

c) Respuesta al tratamiento

1- Marque 'leve' si refiere 0-3, 'moderado': 4-7, 'severo': 8-10 según la intensidad de dolor que mencione la paciente en cada visita.

| EVA | Evaluación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Evaluación |
|----------------|-------------|---|---|---|---|---|------------|
| | inicial (0) | | | | | | Final (0) |
| Leve (0-3) | | | | | | | |
| Moderado (4-7) | | | | | | | |
| Severo (8-10) | | | | | | | |

2- Marque en la casilla correspondiente según el tamaño del endometrioma

| REPORTE DE ULTRASONIDO | Evaluación inicial (0) | 3er mes de tratamiento | Evaluación Final (6) |
|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | Tamaño de endometrioma | | |
| Ausente | | | |
| <3cm | | | |
| 3-5cm | | | |
| >5cm | | | |

3- Marque la casilla correspondiente según las características del ciclo menstrual

| CICLO MENSTRUAL | Evaluación inicial (0) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Evaluación Final (6) |
|--------------------|---------------------------|---|---|---|---|---|-------------------------|
| | Regulares | | | | | | |
| Irregulares | | | | | | | |



Anexo2. Consentimiento Informado
Hospital Escuela Bertha Calderón Roque

Protocolo: Dienogest/etinilestradiol vs levonorgestrel/etinilestradiol como tratamiento en la endometriosis

Según lo dispuesto en la Ley No 423, Ley General de Salud, en el artículo 8, numerales 4, 8 y 9; el Decreto No. 001 – 2003 y el Reglamento de la Ley General de Salud, en el artículo 7, numerales 8, 11 y 12; y en el artículo 9, numeral 1: es un derecho de los y las pacientes a ser informado/a de manera completa y continua, en términos razonables de comprensión y considerando el estado psíquico, sobre su proceso de atención incluyendo nombre del facultativo, diagnóstico, pronóstico y alternativa de tratamiento, y a recibir la consejería por personal capacitado antes y después de la realización de los exámenes y procedimientos establecidos en los protocolos y reglamentos. El usuario tiene derecho, frente a la obligación correspondiente del médico que se le debe asignar, de que se le comunique todo aquello que sea necesario para que su consentimiento esté plenamente informado en forma previa a cualquier procedimiento o tratamiento, de tal manera que pueda evaluar y conocer el procedimiento o tratamiento alternativo o específico, los riesgos médicos asociados y la probable duración de la discapacidad. El consentimiento deberá constar por escrito por parte del usuario.† Por tanto, con el presente documento escrito se pretende informar a usted y a su familia acerca del procedimiento que se le practicará, y las posibles complicaciones que se pueden presentar, por lo que solicitamos llene de su puño y letra clara los espacios en blanco que se le indiquen.

Nombres y apellidos del (a) usuario/a o representante legal

Número de cédula _____ Número de teléfono _____

Dirección habitual _____

Nombre del familiar o representante legal que acompaña al usuario y se da por enterado del presente Consentimiento Informado:

Nombres y apellidos _____

Número de cédula _____ Número de teléfono _____

Dirección habitual _____

Manifiestan: Que el profesional de la salud Dra. María Sonia Rodríguez Montenegro, con código del MINSA 44399, y funcionario del Hospital Bertha Calderón me ha explicado la siguiente información sobre (escribir el/los procedimiento/s diagnósticos o terapéutico y tratamientos que se vaya a realizar al usuario):

Ingreso a estudio sobre el Manejo de pacientes con diagnóstico de endometriosis en sala de Ginecología, Hospital Bertha Calderón durante el año 2019.

- 1- Definición del procedimiento terapéutico, diagnóstico y/o tratamiento (de acuerdo a normas, protocolos, guías o manuales nacionales o literatura internacional)

El estudio consiste en tomar tratamiento hormonal indicado con una dosis diaria oral por 21 días y con intervalo de descanso de 7 días durante 6 meses, teniendo en cuenta previamente:

- Interrogatorio completo
 - Exploración física
 - Realización de ecografía pélvica antes y después del tratamiento
 - Administración de Anticonceptivo oral cíclico por seis meses
 - Cita de control mensual
- 2- Este procedimiento se me debe practicar debido a las condiciones actuales de mi salud, y en este momento no existe una mejor alternativa que ofrezca mayores garantías para mi bienestar y mejoría de mi estado. En mi caso particular, las indicaciones de estos procedimientos son:
 - Endometriosis
 - 3- Estos procedimientos no están libre de complicaciones, por lo tanto se me ha explicado que puedo presentar una o más de las siguientes complicaciones que son frecuente:
 - Cefalea
 - Nauseas
 - Vómitos
 - Sangrado
 - Cambios de carácter

4- Otras complicaciones menos frecuentes pero que también se presentan son:

- Anafilaxia al medicamento

5- Si en el transcurso de llevarse a cabo los procedimientos ocurriese una complicación, autorizo al médico y su equipo a se realicen todas las medidas y procedimientos necesarios y adicionales para preservar mi vida y estado de salud; estos incluyen:

- Administración de medicamentos tales como analgésicos, antihistamínicos, corticoides.
- Suspensión del medicamento indicado
- Exámenes de laboratorio y estudios complementarios
- Laparotomía exploratoria de emergencia

Manifiestan que:

- Se me ha informado en un lenguaje claro y sencillo sobre los procedimientos diagnósticos o terapéutico y tratamiento
- La doctora me ha permitido realizar todas las observaciones y preguntas al respecto
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar este consentimiento y eximir de responsabilidad al médico tratante y personal de salud encargado de mi atención
- Se me han explicado otros métodos alternativos para la técnica diagnóstica-terapéutico propuesta y acepto el presente como el más adecuado en las actuales circunstancias

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos explicados. En tales condiciones, ACEPTO que se me realicen los procedimientos antes descritos.

Firma del usuario, familiar o representante legal:

Nombre y Firma testigo: _____

Firma del médico: _____ Código: _____

Sello: _____

Lugar y fecha: _____, _____