



Eficacia y seguridad de los antagonistas orales de la hormona liberadora de gonadotropinas en el dolor asociado a la endometriosis de moderado a grave: una revisión sistemática y un metanálisis en red

Lingli Xin¹  Yinghao Ma² · Mei Ye¹ · Lingchen¹ · Fuzhou Liu³ · Qingxiang Hou¹

Recibido: 28 de agosto de 2022 / Aceptado: 15 de noviembre de 2022 / Publicado en línea: 19 de enero de 2023 ©
El(los) Autor(es) 2023

Abstracto

Objetivo El objetivo de esta NMA es analizar exhaustivamente la evidencia del antagonista oral de GnRH en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis de moderado a severo.

Métodos Se realizó una búsqueda bibliográfica para seleccionar estudios elegibles publicados antes de abril de 2022 en PubMed, Cochrane, Embase y Web of Science. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios que incluyeron pacientes que padecían dolor moderado a severo asociado con la endometriosis y fueron tratados con antagonistas orales no peptídicos de la GnRH o placebo.

Resultados Elagolix 400 mg y ASP1707 15 mg fueron los más eficaces para reducir el dolor pélvico, la dismenorrea y la dispareunia. Relugolix 40 mg fue mejor para reducir el uso de analgésicos. Las tasas de cualquier TEAE y de interrupción relacionada con los TEAE fueron más altas en relugolix 40 mg y elagolix 250 mg, respectivamente, mientras que las tasas de sofocos y dolor de cabeza fueron más altas en relugolix 40 mg y elagolix 150 mg. Se observó una disminución significativa de la DMO espinal con elagolix 250 mg.

Conclusión Los antagonistas orales de GnRH fueron eficaces en el dolor asociado a la endometriosis en 12 semanas, y la mayoría de los resultados de eficiencia y seguridad se expresaron de manera dosis dependiente, pero linzagolix 75 mg fue una excepción.

Palabras clave Endometriosis · Dolor · Antagonistas orales de GnRH · Eficiencia · Seguridad

¿Qué aporta este estudio al trabajo clínico?

La endometriosis debilita significativamente el bienestar psicológico de los pacientes y carece de un tratamiento eficaz. Esta revisión evalúa la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento como antagonistas orales de GnRH en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis y es beneficiosa para elaborar estrategias de tratamiento clínico.

Lingli Xin y Yinghao Ma contribuyeron igualmente a este trabajo.

* Lingli Xin
cindy0920@163.com

* Qingxiang Hou
houqx73@163.com

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro médico característico de la fuerza de cohetes del PLA, calle exterior Xinjiekou 16#, distrito de Xicheng, Beijing 100088, China

² Departamento de Gestión de Calidad, Centro médico característico de la fuerza de cohetes del PLA, calle exterior Xinjiekou 16#, distrito de Xicheng, Beijing 100088, China

³ Departamento de Ortopedia, Centro médico característico de la fuerza de cohetes del PLA, calle exterior Xinjiekou 16#, distrito de Xicheng, Beijing 100088, China

Fondo

La endometriosis, una enfermedad inflamatoria dependiente de estrógenos, afecta entre el 6 y el 10% de las mujeres en edad reproductiva.¹ y representa entre el 50% y el 60% del dolor pélvico y hasta el 50% de la infertilidad [2]. El dolor asociado a la endometriosis, que se refiere a la dismenorrea, el dolor pélvico no menstrual y la dispareunia, debilita significativamente el bienestar psicológico de las pacientes y supone una pesada carga financiera.^{3,4} El tratamiento farmacológico de primera línea para el dolor asociado a la endometriosis incluye fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) combinados con anticonceptivos orales (AOC).

y progestágenos. Sin embargo, los AINE a menudo son ineficaces y causan efectos adversos asociados al tratamiento.⁵], mientras que los AOC y los progestágenos tienden a causar efectos secundarios molestos, como aumento de peso, cambios de humor y sangrado uterino irregular, que conducen a la interrupción del tratamiento. Además, entre el 25 y el 33% de las pacientes son principalmente resistentes a los AOC y a los progestágenos.^{6, 7}]. Para el tratamiento farmacológico de segunda línea, las formulaciones inyectables de depósito de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son eficaces para controlar el dolor asociado a la endometriosis. Sin embargo, los efectos de exacerbación y los eventos adversos hipoestrogénicos relacionados con la supresión completa de estrógenos limitan el uso a largo plazo de agonistas de GnRH inyectables.⁸].

Los antagonistas orales de GnRH son tratamientos orales de acción corta para el dolor asociado a la endometriosis. Inhiben la secreción de estrógenos de una manera dependiente de la dosis sin efectos de exacerbación, y se puede lograr una rápida reversión de los efectos de supresión de estrógenos poco después de retirar el fármaco. Por lo tanto, es conveniente adaptar la dosis para equilibrar la eficacia y la seguridad.⁹]. Actualmente, la FDA ha aprobado los antagonistas orales de GnRH, incluidos elagolix y relugolix, para el tratamiento de la endometriosis.¹⁰] (<https://www.contemporáneoobgyn.net/view/fda-approves-myfembree-forendometriosis-pain>), mientras que el tratamiento de EAP con Linzagolix y ASP1707 se ha evaluado en ensayos clínicos en curso [11, 12]. Sin embargo, falta una comparación exhaustiva sobre la eficacia y seguridad de diferentes antagonistas orales de GnRH.

En el presente estudio, realizamos una revisión sistemática y un metanálisis en red (NMA) para evaluar la eficacia y seguridad de los antagonistas orales de GnRH en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.

Métodos

Este estudio se realizó de acuerdo con las pautas de Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas que incorporan metanálisis en red de intervenciones de atención médica con modificaciones menores [13].

búsqueda de literatura

Se realizó una búsqueda bibliográfica para seleccionar estudios elegibles publicados antes de abril de 2022 en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Cochrane, Embase y Web of Science. Se utilizaron los siguientes términos y palabras clave combinados de encabezamientos de temas médicos relevantes: “elagolix” [Todos los campos] y “endometriosis” [Todos los campos], “relugolix” [Todos los campos] y “endometriosis” [Todos los campos], “linzagolix” [Todos los campos] Campos] y “endometriosis” [Todos los campos], “ASP1707” [Todos los campos] y “endometriosis” [Todos los campos], y “opigolix” [Todos los campos] y “endometriosis” [Todos los campos]. La búsqueda se limitó al idioma inglés y a los estudios humanos. Después de la búsqueda, Endnote X7 para Windows eliminó los estudios duplicados. Los estudios restantes fueron seleccionados manualmente.

identificar estudios potenciales adicionales realizados por dos autores independientes (QXH y LLX).

Los criterios de inclusión y exclusión

Los estudios candidatos deben satisfacer los siguientes criterios de inclusión: 1. estudios de control aleatorios (ECA); 2. estudios en los que participaron pacientes que padecían dolor asociado a la endometriosis de moderado a grave; 3. estudios que compararon placebo con antagonistas orales de GnRH no peptídicos sin adición; 4. estudios en humanos publicados en inglés; 5. estudios que informaron cualquiera de los siguientes resultados durante 12 semanas: puntuación de calificación numérica (NRS) del dolor pélvico, puntuación modificada de Biberoglu y Behrman (MB&B) de dismenorrea, puntuación MB&B de dispareunia, porcentaje de días con analgésicos, tasa de tratamiento de cualquier grado -efectos adversos emergentes (TEAE), tasa de TEAE que llevaron a la interrupción del tratamiento, tasa de sofocos, tasa de dolor de cabeza, densidad mineral ósea (DMO) espinal y femoral; y 6. texto completo disponible. Se excluyeron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: 1. estudios de revisión, comentarios, cartas, metanálisis; 2. estudios que involucran antagonistas peptídicos de GnRH; 3. tratamiento con antagonistas orales no peptídicos de GnRH y otros productos farmacéuticos.

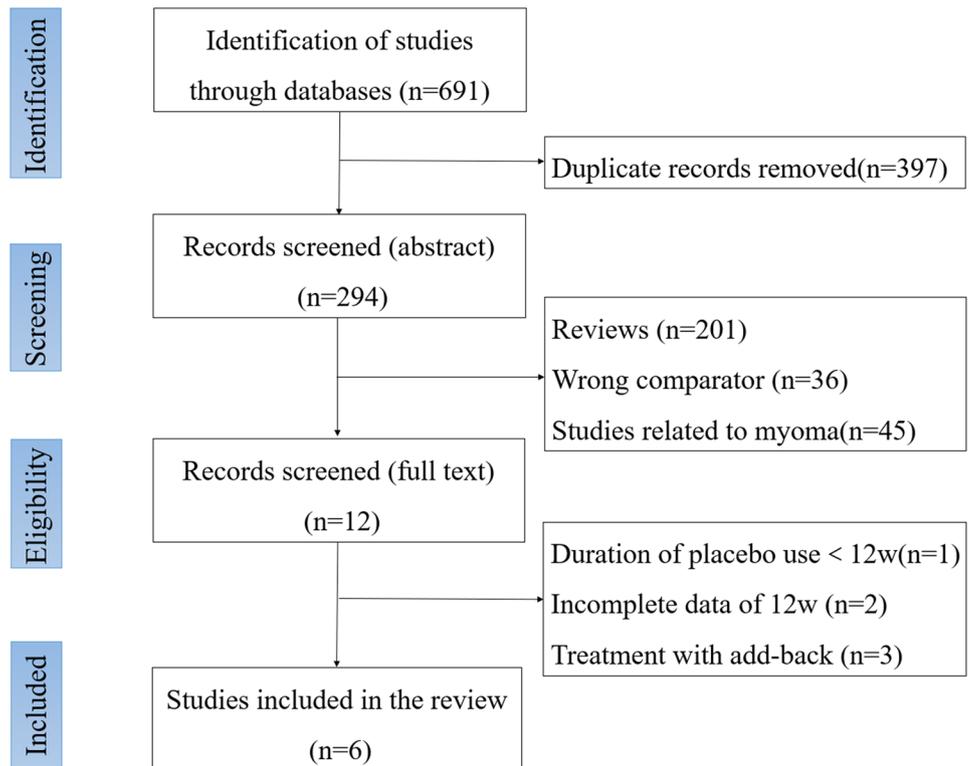
Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por dos autores independientes (QXH y LLX). Se extrajo la siguiente información: nombre del primer autor, año de publicación, país, diseño del estudio, tamaño de la muestra, edad de los pacientes, brazos de tratamiento, duración del seguimiento, resultados relacionados con el dolor y resultados relacionados con la seguridad. Para los resultados relacionados con el dolor, se recopilaron los resultados del cambio de NRS del dolor pélvico, la puntuación MB&B de dismenorrea, la puntuación MB&B de dispareunia y el uso de analgésicos. Para los resultados relacionados con la seguridad, se extrajeron datos de la tasa de cualquier TEAE, la interrupción del tratamiento provocada por el TEAE, los sofocos, el dolor de cabeza y el cambio porcentual de la DMO espinal y femoral desde el inicio. Si hubiera más de un estudio de una cohorte con resultados idénticos, se incluiría el estudio más completo. Cuando los datos completos para la síntesis cuantitativa no estaban disponibles, recurrimos al autor de la correspondencia para obtener los datos completos por correo electrónico.

Evaluación de calidad

La calidad de los estudios elegibles se evaluó mediante la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo. Hay siete componentes incluidos en la calificación, que consisten en generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de resultados, resultado incompleto, informe selectivo y otros sesgos. En cada componente, el juicio se clasifica como riesgo de sesgo bajo, riesgo de sesgo poco claro o riesgo de sesgo alto.¹⁴].

Figura 1 Diagrama de flujo de búsqueda de literatura.



Análisis estadístico

NMA se implementó con el software R versión 4.1.0 para Windows. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó con PAG valor $y I^2$; PAG valor $> 0,1$ y $I^2 < 50\%$ indicó baja heterogeneidad y se aplicó un modelo de efectos fijos; PAG valor $< 0,1$ y $I^2 > 50\%$ indicó heterogeneidad significativa y se aplicó un modelo de efectos aleatorios. Las variables continuas encuestadas se expresaron como diferencia de medias (DM) con un intervalo de confianza (IC) del 95%, y las variables dicotómicas agrupadas se expresaron como una razón relativa (RR) con un IC del 95%. Cuando el IC del 95% no incluyó 0 para DM y 1 para RR, se consideró significativamente diferente. La eficacia de los tratamientos se clasificó según PAG puntaje. Un mayor PAG La puntuación indicó peores resultados relacionados con el dolor, mayor incidencia de efectos adversos o mayor DMO.

Resultados

Resultados de la búsqueda de literatura

Se identificaron un total de 292 estudios y se incluyeron 6 estudios elegibles para NMA posteriores. [12,15-19](#). [Cifra 1](#) muestra el diagrama de flujo de identificación del estudio.

Características resumidas de los estudios elegibles.

En nuestro análisis se incluyeron un total de 2732 pacientes en 26 cohortes con dolor asociado a endometriosis de moderado a severo. De los 6 estudios elegibles, 3 compararon dosis variables de elagolix (150 mg y 250 mg o 400 mg) con placebo. [15,17,19](#), 1 comparó dosis variables de ASP1707 (3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg) con placebo [\[14\]](#), 1 comparó diferentes dosis de relugolix (10 mg, 20 mg, 40 mg) con placebo [\[dieciséis\]](#), y 1 comparó dosis variables de linzagolix (50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg) con placebo [\[18\]](#). [Mesa 1](#) muestra las características resumidas de los 6 estudios elegibles.

Resultados de la evaluación de calidad.

Los seis estudios incluidos fueron ECA doble ciego con aleatorización y la ocultación de la asignación y el cegamiento se implementaron bien. No hubo resultados incompletos, informes selectivos ni otros sesgos en los seis estudios. El riesgo de sesgo se evaluó como riesgo bajo ([Fig. 2](#)).

Tabla 1 Características resumidas de los estudios incluidos.

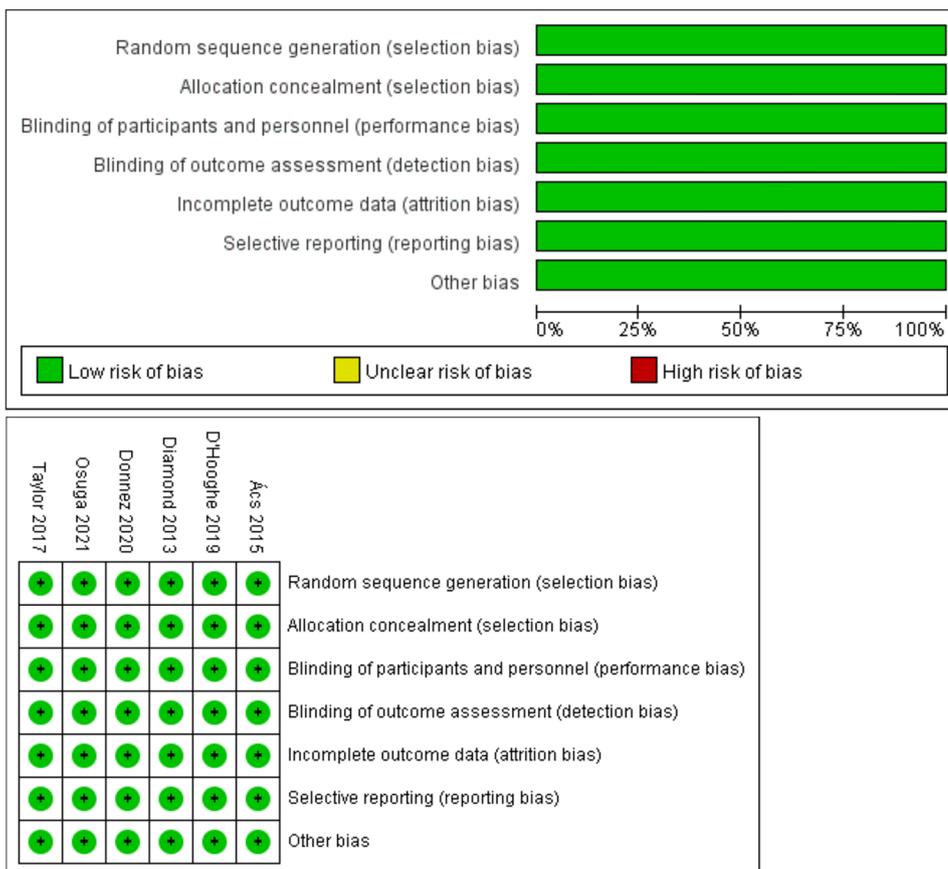
| Autor, año | País | Diseño del estudio | Sam- por grupo brazos tamaño | Edad | Seguimiento Criterios de inclusión (semanas) | Criterio de exclusión | Resultados | | |
|--------------------------|--------|--|---------------------------------------|------------------------------------|--|---|---|---|--|
| D'Hooghe 2019 [12] | Europa | Fase II, multicéntrica, ECA doble ciego | 443 | ASP1707 3 mg | 34.7 (22-45) | 24w | Mujeres de 18 a 45 años con enfermedad moderada, dismenorrea asociada a endometriosis grave y dolor pélvico no menstrual, un diagnóstico de endometriosis confirmado quirúrgicamente y un ciclo menstrual regular confirmado de 24 a 35 días | 1. Tratamientos que alteren la endocrinología ginecológica; ① ② ③ ④ ⑤ 2. Cirugía por endometriosis dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del estudio; 3. La presencia de anomalías pélvicas o ginecológicas. | |
| | | | | ASP1707 5 mg | 33.3 (19-45) | | | | |
| | | | | ASP1707 10 mg | 34.2 (20-45) | | | | |
| | | | | ASP1707 15 mg | 33.7 (18-45) | | | | |
| | | | | Leuprorelina acetato placebo | 33.1 (19-45) 33.5 (18-45) | | | | |
| Diamante 2014 [15] | EE.UU | Multicéntrico, doble ciego | 102 | Elagolix 150 mg | Mujeres de 18 a 49 años, con diagnóstico de la endometriosis mediante visualización laparoscópica dentro de los 8 años posteriores a la detección. Los pacientes tenían un CPSS56 total en el momento del cribado y puntuaciones de al menos | 1. Pacientes que administraron un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH o danazol dentro de los 6 meses posteriores a la selección, acetato de medroxiprogesterona de depósito dentro de los 3 meses posteriores a la selección, o que habían usado anticonceptivos hormonales u otra terapia hormonal dentro de 1 mes de la selección. 2. Pacientes que tenían antecedentes de falta de respuesta al tratamiento con agonistas o antagonistas de GnRH o si recibieron tratamiento quirúrgico para la endometriosis dentro del mes posterior al inicio del cribado. | ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ | | |
| | | | | Placebo | 31.0 (7.2) 31.2 (7.2) | Moderado (≥ 2) para dismenorrea y al menos leve (≥ 1) para el dolor pélvico no menstrual al inicio del estudio | | | |
| Osuga 2021 [electrónico] | Japón | Fase 2, multicéntrica, ECA doble ciego | 405 | Relugólix 10 mg | 35.3 (6.2) | 12w | Mujeres ≥ 20 años, regulares ciclos menstruales (25 a 38 días), un diagnóstico de endometriosis en los 5 años anteriores y dismenorrea y dolor pélvico debido a la endometriosis, uno o ambos de los cuales fueron al menos moderados según lo determinó el investigador utilizando la escala B&B. | 1. UF medible con el diámetro más largo ≥ 3 cm; ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ 2. Dolor abdominal bajo debido al síndrome del intestino irritable o cistitis intersticial severa 3. Disfunción tiroidea, enfermedad inflamatoria pélvica, trastornos cardiovasculares, hepáticos, renales o hematológicos graves; 4. Un resultado positivo de la prueba de Papanicolaou; 5. Antecedentes de histerectomía u ooforectomía bilateral. | |
| | | | | Relugólix 20 mg | 35.1 (6.8) | | | | |
| | | | | Relugólix 40 mg | 35.6 (6.0) | | | | |
| | | | | Leuprorelina | 36.1 (6.1) | | | | |
| | | | | Placebo | 35.7 (6.1) | | | | |

tabla 1(continuado)

| Autor, año | País | Diseño del estudio | Sam- por ejemplo brazos tamayo | Edad | Seguimiento Criterios de inclusión (semanas) | Criterio de exclusión | Resultados |
|---------------------|--------|--|---|---------------------|--|---|---|
| taylor 2017 [17] | EE UU | Fase 3, multicéntrica, ECA doble ciego | 1285 Elagolix 150 mg | 32 (18–49) | 24w | 18 y 49 años que habían recibido un diagnóstico quirúrgico de endometriosis en los 10 años anteriores y que tuvieron dolor moderado o severo asociado a la endometriosis | 1. Una puntuación z inferior a -1,5 para la densidad mineral ósea ① → ③ en la columna lumbar, el cuello femoral o la cadera total en <i>posteriore anterior</i> 2. Condiciones ginecológicas clínicamente significativas o condiciones de dolor crónico no relacionadas con la endometriosis. |
| donnez 2020 [18] | EE UU | Fase 2b, multicéntrica, ECA doble ciego | 323 Elagolix 400 mg (200 mg, dos veces a diario) Placebo | 32,4 (18–47) | 24w | Mujeres premenopáusicas con edades comprendidas entre 18 y 45 años, con diagnóstico quirúrgico confirmado de endometriosis en los 10 años anteriores y que actualmente experimenta EAP de moderada a grave. | 1. El dolor pélvico crónico no fue causado por endometriosis; 2. Anomalías de las enzimas hepáticas, osteoporosis u otras enfermedades óseas metabólicas |
| | Europa | | Linzagólix 50 mg Linzagólix 75 mg Linzagólix 100 mg Linzagólix 200 mg Placebo | 30,9 (6,0) | | | |
| Año 2015 [19] | EE UU | Fase 2, multicéntrica ECA doble ciego | 174 Elagolix 150 mg Leuprorelina Placebo | 32,4 (5,8) 18–45 | 24w | 1. Mujeres de 18 a 45 años, con endometriosis confirmada por laparoscopia dentro de los 60 semanas posteriores al cribado y un CPSSS total ≥ 6 con una puntuación ≥ 2 para dismenorrea y una puntuación ≥ 1 para NMPP 2. Antecedentes de falta de respuesta al tratamiento con agonistas o antagonistas de GnRH | 1. Pacientes que tomaron anticonceptivos orales, análogos de GnRH o glucocorticoides sistémicos. 3. Pacientes que administraron un agonista o antagonista de GnRH, o danazol dentro de los 6 meses posteriores a la selección, acetato de medroxiprogesterona de depósito dentro de los 3 meses posteriores a la selección, anticoncepción hormonal u otra terapia hormonal dentro del mes posterior a la selección. |

① Cambio en la puntuación de calificación numérica (NRS) del dolor pélvico desde el inicio; ② Cambio en la puntuación de dismenorrea modificada de Biberoglu y Behrman (MB&B) desde el inicio; ③ Cambio en la puntuación de dispareunia modificada de Biberoglu y Behrman (MB&B) desde el inicio; ④ Cambio en el porcentaje de días que usan analgésicos desde el inicio; ⑤ Tasa de cualquier efecto adverso emergente del tratamiento (TEAE); ⑥ Tasa de TEAE que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio; ⑦ Tasa de sofocos; ⑧ Tasa de dolor de cabeza; ⑨ Cambio porcentual en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna desde el inicio; ⑩ Cambio porcentual en la DMO femoral desde el inicio

Figura 2 Evaluación del riesgo de sesgo



Resultados

Resultados relacionados con el dolor

Cuatro estudios informaron el cambio de la NRS del dolor pélvico general desde el inicio en 19 cohortes con un total de 2150 mujeres. En comparación con placebo, elagolix 150 mg, elagolix 250 mg, elagolix 400 mg, linzagolix 75 mg, linzagolix 100 mg, linzagolix 200 mg, ASP1707 10 mg y ASP1707 15 mg redujeron significativamente la NRS del dolor pélvico. No se encontraron diferencias significativas en las comparaciones entre linzagolix 50 mg o ASP1707 3 mg y placebo. El rango de eficacia (de mejor a peor) fue: elagolix 400 mg (0,07), linzagolix 75 mg (0,23), linzagolix 200 mg (0,25), ASP1707 10 mg (0,39), ASP1707 15 mg (0,53), elagolix 150 mg (0,54), linzagolix 50 mg (0,55), elagolix 250 mg (0,60), ASP1707 5 mg (0,70) y ASP1707 15 mg (0,90) (Fig. 3A).

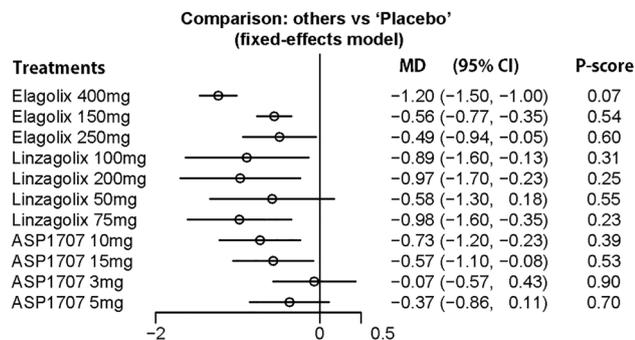
Para el cambio de la puntuación MB&B de dismenorrea, participaron 2 estudios que incluyeron 9 cohortes con un total de 846 mujeres. En comparación con el placebo, se logró una reducción significativa de la puntuación MB&B de dismenorrea en todos los tratamientos. La clasificación (de mejor a peor) fue: ASP1707 15 mg (0,05), relugolix 40 mg (0,15), ASP1707 10 mg

(0,23), ASP1707 10 mg (0,54), relugolix 20 mg (0,54), relugolix 10 mg (0,21), ASP1707 30 mg (0,64) y relugolix 20 mg (0,84) (Fig.3B).

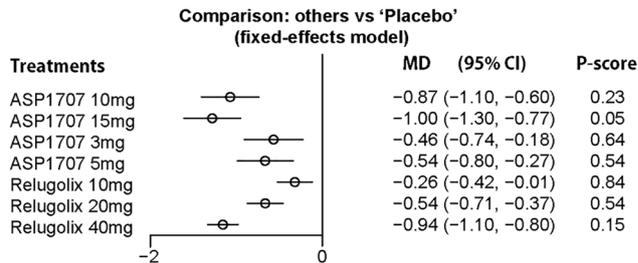
Para analizar el cambio en la puntuación MB&B de dispareunia desde el inicio, se incluyeron en nuestra NMA 3 estudios con 15 cohortes y 1673 mujeres. Nuestros resultados mostraron que las eficacias de ASP1707 15 mg, ASP1707 5 mg, elagolix 400 mg y elagolix 100 mg fueron superiores a las del placebo. Sorprendentemente, el cambio en la puntuación MB&B en pacientes que recibieron 10 mg de relugolix, 20 mg de relugolix y 40 mg de relugolix fue similar al de los tratados con placebo. La clasificación (de mejor a peor) fue: ASP1707 15 mg (0,06), ASP1707 5 mg (0,16), ASP1707 10 mg (0,31), elagolix 400 mg (0,33), ASP1707 3 mg (0,51), elagolix 150 mg (0,56), relugolix 20 mg (0,71), relugolix 10 mg (0,76) y relugolix 40 mg (0,78) (Fig.3C).

Tres estudios que incluyeron 688 mujeres en 10 cohortes demostraron cambios en el porcentaje de días usando analgésicos desde el inicio. Hubo una reducción significativa en el porcentaje de días que usaron analgésicos en relugolix 40 mg, relugolix 20 mg y relugolix 10 mg. El rango (de mejor a peor) fue: relugolix 40 mg (0,01), relugolix 10 mg (0,30), relugolix 20 mg (0,34), elagolix 250 mg (0,62) y elagolix 150 mg (0,88) (Fig.3D).

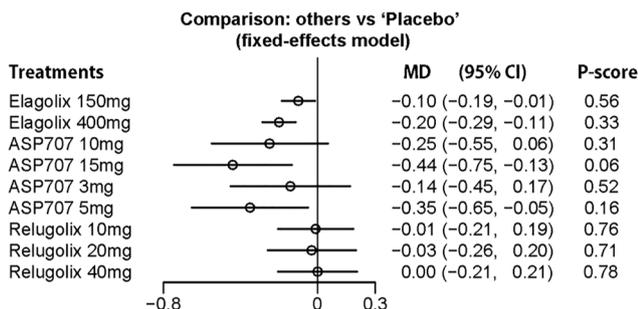
(A) Change in NRS of pelvic pain from baseline in 12w



(B) Change in M-B&B score of dysmenorrhea from baseline in 12w



(C) Change in M-B&B score of dyspareunia from baseline in 12w



(D) Change in percentage of days using analgesics from baseline in 12w

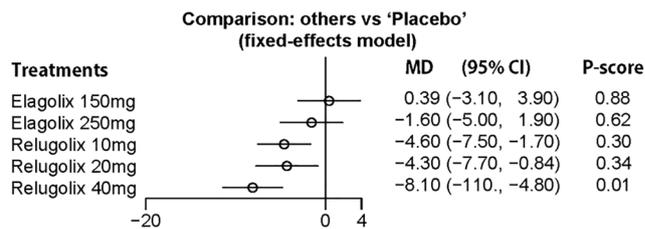


Fig. 3 Evaluación de resultados relacionados con el dolor.

Resultados relacionados con la seguridad

La tasa de TEAE se informó en 2 estudios que incluyeron 9 cohortes y un total de 724 mujeres. Las tasas de cualquier TEAE en pacientes tratados con relugolix 40 mg y relugolix 20 mg fueron significativamente más altas que las de los tratados con placebo ($RR=1,30$, IC del 95 % [1,20, 1,50], $RR=1,30$; IC del 95 % [1,10, 1,50]). Sin embargo, las tasas de TEAE en pacientes que recibieron relugolix 10 mg, linzagolix 200 mg, linzagolix 100 mg y linzagolix 75 mg fueron ligeramente más altas que las de los pacientes que recibieron placebo; mientras que la tasa de TEAE en pacientes tratados con linzagolix 50 mg fue similar a la de los pacientes tratados con placebo. El rango de tasa (de mayor a menor) fue relugolix 40 mg (0,87), linzagolix 200 mg (0,78), relugolix 20 mg (0,70), relugolix 10 mg (0,45), linzagolix 75 mg (0,43), linzagolix 100 mg (0,40), y linzagolix 50 mg (0,31) (Fig.4 A).

Para la tasa de interrupción del tratamiento liderada por TEAE, los datos fueron informados por 3 estudios que involucraron a 688 mujeres en 10 cohortes. Los resultados mostraron que las tasas de interrupción del tratamiento en pacientes tratados con elagolix 150 mg y elagolix 250 mg fueron notablemente más altas que las de aquellos que recibieron otros tratamientos ($RR=2,1e + 4$, IC 95% [2,1, 1,2e + 17], $RR=6,0e + 4$, IC del 95% [7,1, 4,1e + 17]). El rango (de mayor a menor) fue: elagolix 250 mg (0,97), elagolix 150 mg (0,80), relugolix 20 mg (0,60), relugolix 40 mg (0,21) y relugolix 40 mg (0,21) (Fig.4B).

Como efecto adverso común de los antagonistas orales no peptídicos de la GnRH, se informaron sofocos en tres estudios que involucraron a 1167 mujeres en 14 cohortes. Descubrimos que 40 mg de relugolix, 20 mg de relugolix, 200 mg de linzagolix, 100 mg de linzagolix, 15 mg de ASP1707 y 5 mg de ASP1707 aumentaron significativamente la tasa de sofocos ($RR=6,60$; IC del 95 % [3,50; 15,0], $RR=2,40$; IC del 95 % [1,10; 5,70], $RR=4,00$, IC del 95 % [1,90, 11,0], $RR=2,40$; IC del 95 % [1,00; 6,70], $RR=5,00$, IC del 95 % [2,00, 17,0], $RR=4,10$; IC del 95 % [1,50; 14,0]). El rango (de mayor a menor) fue: relugolix 40 mg (0,91), ASP1707 15 mg (0,85), linzagolix 200 mg (0,76), ASP1707 5 mg (0,75), ASP1707 10 mg (0,56), linzagolix 100 mg (0,52), relugolix 20 mg (0,51), linzagolix 75 mg (0,36), ASP1707 3 mg (0,31) y relugolix 20 mg (0,16) (Fig.4C).

La tasa de dolor de cabeza se analizó en cinco estudios con 1.452 mujeres en 20 cohortes. La tasa más alta de dolor de cabeza se encontró en pacientes que recibieron elagolix 150 mg (PAG puntuación = 0,93), seguido por el de los pacientes que recibieron elagolix 250 mg (PAG puntuación = 0,81) (Fig.4D).

Además, se evaluaron los cambios porcentuales en la DMO espinal y femoral en dos estudios con 278 mujeres en 6 cohortes. Para el cambio porcentual de la DMO espinal, nuestros resultados mostraron una disminución significativa en los pacientes tratados con elagolix 150 mg y elagolix 250 mg ($DM = -0,77$, IC del 95 % [-1,40, -0,19], $Maryland = -1,10$; IC del 95 % [-1,70, -0,44]). El cambio de la DMO espinal en pacientes tratados con elagolix 150 mg (PAG puntuación = 0,42) fue menor que en los pacientes tratados

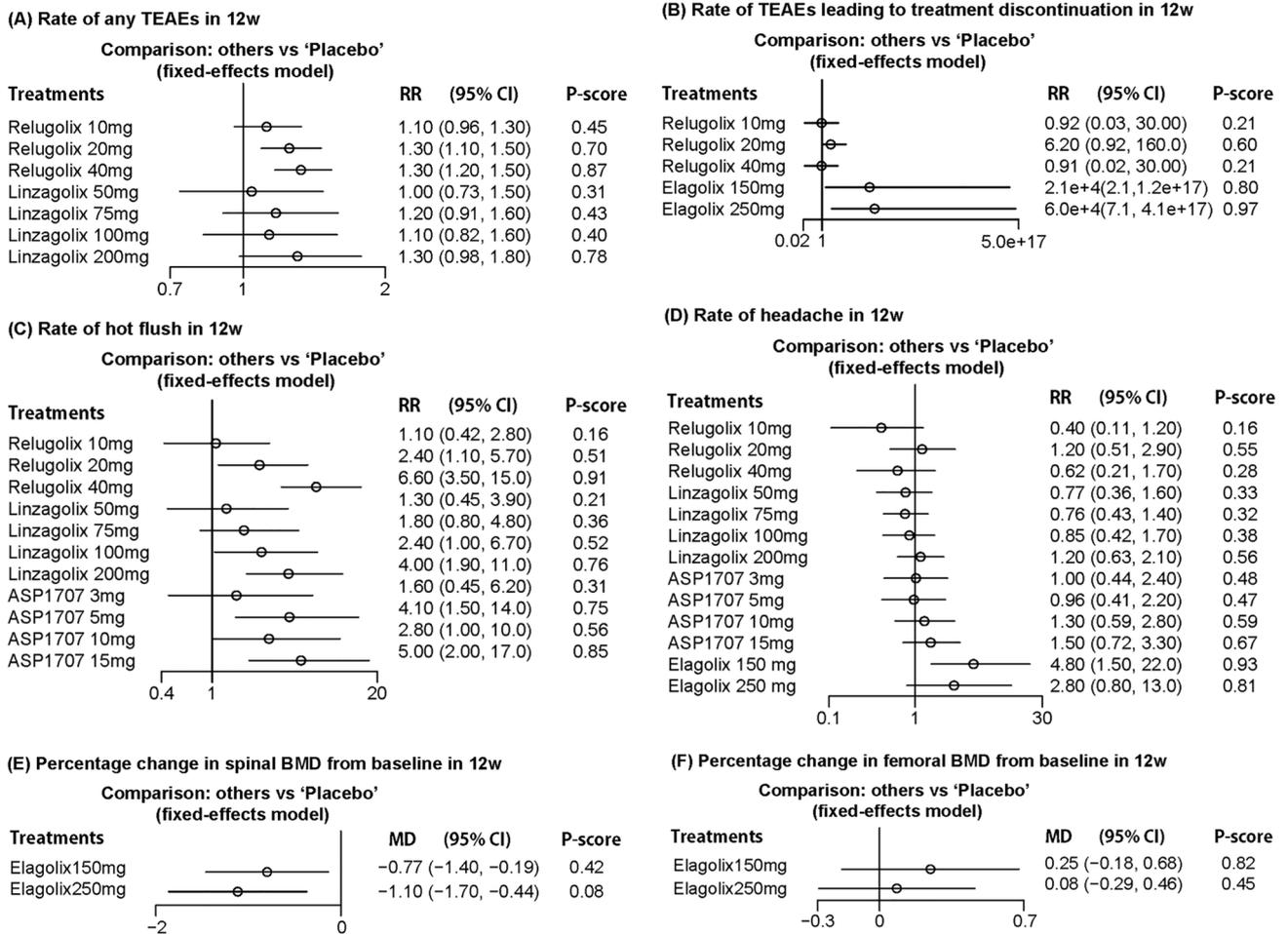


Figura 4 Evaluación de resultados relacionados con la seguridad.

con elagolix 250 mg (*PAG*puntuación = 0,08) (Fig.4MI). En cuanto al cambio porcentual en la DMO femoral, no se encontraron diferencias significativas en los pacientes tratados con elagolix 150 mg o 250 mg en comparación con los tratados con placebo (Fig.4F).

Heterogeneidad e inconsistencia

No hubo heterogeneidad significativa entre los estudios en todos los análisis cuantitativos.

Discusión

Los antagonistas orales no peptídicos de GnRH son nuevas opciones de tratamiento para el dolor asociado a la endometriosis.²⁰ Sin embargo, faltaba evidencia de comparación directa entre diferentes antagonistas orales no peptídicos de la GnRH. En esta NMA, evaluamos 6 estudios con 2732 mujeres que compararon distintos tipos y dosis de antagonistas orales no peptídicos de la GnRH con placebo en el tratamiento de la enfermedad de moderada a grave.

Dolor asociado a la endometriosis. Para los resultados relacionados con el dolor, casi todos los antagonistas orales de GnRH no peptídicos fueron eficaces, excepto linzagolix 50 mg y ASP1707 3 mg. En cuanto a los resultados relacionados con la seguridad, la mayoría de los antagonistas orales no peptídicos de la GnRH provocaron más efectos adversos que el placebo.

Elagolix es el primer antagonista oral de GnRH aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.²¹ En nuestra NMA, elagolix 400 mg fue el más eficaz para controlar el dolor pélvico y la dispareunia. De acuerdo con nuestros resultados, se recomendó elagolix 400 mg en pacientes con dispareunia coexistente [10]. También encontramos que una dosis más baja de elagolix (250 mg) podría mejorar significativamente el dolor pélvico y reducir notablemente el uso de analgésicos. Además, se ha propuesto el uso a largo plazo de elagolix 150 mg en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.²² Consistentemente, en nuestro estudio, se lograron reducciones significativas en el dolor pélvico y la dispareunia en pacientes tratadas con 150 mg de elagolix, aunque se usaron más analgésicos en comparación con el placebo. Por lo tanto, no se pudo descartar el efecto de los analgésicos sobre el control del dolor y se necesitan más pruebas.

Para los resultados de seguridad, ambas dosis (250 mg y 150 mg) de elagolix aumentaron la incidencia de dolor de cabeza, uno de los efectos adversos más comunes informados en estudios previos que llevaron a la interrupción del tratamiento.^[22], lo que sugirió una mayor probabilidad de TEAE al recibir tratamiento con elagolix.

Relugolix es un antagonista oral de GnRH aprobado por la FDA para los fibromas uterinos en 2019 ^[23], y sus comprimidos combinados fueron aprobados para la endometriosis en 2022. En el tratamiento de la dismenorrea asociada a la endometriosis, descubrimos que la eficacia de relugolix 40 mg ocupó el segundo lugar y se detectó una reducción del uso de analgésicos dependiente de la dosis. En la evaluación de seguridad, la tasa de sofocos en pacientes tratados con relugolix 40 mg fue la más alta, mientras que la interrupción del tratamiento debido a TEAE fue similar con placebo. Además, estudios anteriores han informado que la aplicación a largo plazo de 40 mg de relugolix fue bien tolerable ^[24]. Inesperadamente, relugolix mostró poco efecto en el tratamiento de la dispareunia, independientemente de la dosis. Especulamos que esto podría deberse al tamaño de muestra pequeño y a la menor cantidad de relaciones sexuales debido al dolor; se necesitan estudios futuros con un tamaño de muestra más grande.

ASP1707, desarrollado para el tratamiento de la endometriosis y la artritis reumatoide por Astellas Pharma ^[25], ocupó la posición de liderazgo en el alivio de la dismenorrea y la dispareunia en nuestro análisis, lo que respalda el beneficio potencial de ASP1707. Nuestros resultados también mostraron que la eficacia y los efectos adversos de ASP1707 dependían de la dosis. Debido a los ensayos clínicos limitados, es necesario explorar más a fondo la estrategia óptima de ASP1707.

Linzagolix es un nuevo tipo de antagonista oral de GnRH y actualmente se encuentra en las últimas etapas de un ensayo clínico experimental.^[11] En el tratamiento del dolor pélvico general, linzagolix 75 mg fue superior a linzagolix 200 mg en esta NMA. En cuanto a los resultados de seguridad, los TEAE de linzagolix dependieron de la dosis, es decir, la tasa de TEAE fue más alta en pacientes que recibieron linzagolix 200 mg, y la tasa estuvo en un nivel medio sin diferencias significativas en comparación con el placebo en pacientes tratados con linzagolix 75 mg. En conjunto, linzagolix 75 mg podría ser la estrategia óptima en 12 semanas.

En el tratamiento de ASP1707 y linzagolix, nuestros resultados mostraron que una dosis más alta a veces obtiene un peor efecto en términos de dolor en 12 semanas. Especulamos que esto podría deberse a las siguientes razones: en primer lugar, los resultados informados por los pacientes utilizados para evaluar el dolor fueron subjetivos; en segundo lugar, sólo pudimos obtener datos a las 12 semanas, lo que no fue suficiente para obtener un alivio evidente del dolor; además, los estudios demostraron que con la extensión de la duración del tratamiento; el efecto del alivio del dolor mostró una manera dependiente de la dosis ^[12,18]. En conjunto, en el futuro será necesario explorar métodos más objetivos de evaluación del dolor y tratamientos a largo plazo.

En el presente análisis, se evaluó la DMO espinal y femoral de pacientes tratados con elagolix. Encontramos que la DMO espinal disminuyó más significativamente en pacientes tratados con

elagolix 250 mg que aquellos con elagolix 150 mg. Se consideró que la disminución de la DMO era un factor clave que limitaba el uso a largo plazo de antagonistas orales de GnRH.^[26] Sin embargo, un estudio a largo plazo concluyó que el tratamiento con elagolix tuvo un impacto mínimo sobre la DMO durante un período de 24 semanas.^[27] Además, nuestros resultados mostraron que la DMO femoral en pacientes tratados con elagolix aumentó. Los autores infirieron que la diferente población inscrita podría explicar parcialmente el aumento de la DMO femoral.^[19] Por lo tanto, se deben implementar ECA multicéntricos y multinacionales que abarquen diferentes razas para determinar el papel de elagolix o del antagonista oral de GnRH en la DMO.

Se deben tener en cuenta varias limitaciones en nuestra NMA. En primer lugar, el número limitado de estudios elegibles puede limitar la confianza de nuestros hallazgos. En segundo lugar, el tamaño de la muestra de algunos estudios incluidos es relativamente pequeño. En tercer lugar, la población estaba restringida a unas pocas naciones y no se pudieron obtener datos sobre los efectos a largo plazo, el dolor de cabeza antes del tratamiento y la actividad sexual. Por último, pero no menos importante, se deben adoptar herramientas unificadas para la medición de resultados, como el dolor y la DMO, para obtener una evaluación más objetiva.

Conclusión

En la presente NMA, nuestros hallazgos indicaron que los antagonistas orales de GnRH fueron efectivos en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis en 12 semanas, y que la eficacia y seguridad de los antagonistas orales de GnRH dependieron de la dosis. A excepción de linzagolix 75 mg, las dosis altas de antagonistas orales de GnRH fueron favorables. En el futuro se necesitaban con urgencia ECA multicéntricos y multinacionales con mayor tamaño de muestra y variedad de razas.

Contribuciones de autor L-IX realizó búsquedas bibliográficas y redacción de manuscritos; Y-hM realizó la extracción de datos y la edición del manuscrito; MY llevó a cabo la extracción de datos; LC y F-zL han realizado evaluaciones de calidad; Q-xH contribuyó al desarrollo del proyecto y a la búsqueda de literatura.

Fondos Los autores declaran que no recibieron fondos, subvenciones u otro tipo de apoyo durante la preparación de este manuscrito.

Disponibilidad de datos No aplica.

Declaraciones

Conflicto de intereses Los autores no tienen intereses financieros o no financieros relevantes que revelar.

Acceso abierto Este artículo tiene una licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0, que permite su uso, intercambio, adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé el crédito apropiado a los autores originales y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se realizaron cambios. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario.

de lo contrario en una línea de crédito al material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Referencias

- Eskenazi B, Warner ML (1997) Epidemiología de la endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24(2):235–258. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70302-8)
- Giudice LC (2010) Práctica clínica. *Endometr N Engl J Med* 362(25):2389–2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274>
- Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O et al (2020) La carga de la endometriosis en la esperanza de vida de las mujeres: una descripción narrativa sobre la calidad de vida y el bienestar psicosocial. *Int J Environ Res Salud Pública*. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134683>
- Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL (2006) Carga económica de la endometriosis. *Fértil estéril* 86(6):1561–1572. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.015>
- Rafique S, Decherney AH (2017) Manejo médico de la endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 60(3):485–496. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000292>
- Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Drudi D, Somigliana E (2018) Tratamiento médico del dolor relacionado con la endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 51:68–91
- Dunselman G, Vermeulen N, Becker C et al (2014) Directriz ESHRE: manejo de mujeres con endometriosis. *Hum Reproducción* 29(3):400–412
- Ferrero S, Barra F, Maggiore ULR (2018) Terapéuticas actuales y emergentes para el tratamiento de la endometriosis. *Drogas* 78(10):995–1012
- Ng J, Chwalisz K, Carter DC, Klein CE (2017) Supresión dosis dependiente de gonadotropinas y hormonas ováricas por parte de Elagolix en mujeres premenopáusicas sanas. *J Clin Endocrinol Metab* 102(5):1683–1691. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3845>
- Lamb YN (2018) Elagolix: primera aprobación global. *Drogas* 78(14):1501–1508. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0977-4>
- Dababou S, Garzón S, Lagana AS et al (2021) Linzagolix: un nuevo antagonista de GnRH en investigación para el tratamiento de la endometriosis y los miomas uterinos. *Opinión de expertos Investig Drugs* 30(9):903–911. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1957830>
- D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y et al (2019) Eficacia y seguridad de ASP1707 para el dolor pélvico asociado a la endometriosis: la fase II estudio TERRA controlado aleatorio. *Hum Reprod* 34(5):813–823. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez028>
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J et al (2019) Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones, 2.ª ed. Wiley, Chichester, Reino Unido. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Higgins JP, Altman DG, Gotsche PC et al (2011) La herramienta de la colaboración cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorios. *BMJ* 343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Diamond MP, Carr B, Dmowski WP et al (2014) Tratamiento con Elagolix para el dolor asociado a la endometriosis: resultados de un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Reprod Sci* 21(3):363–371. <https://doi.org/10.1177/1933719113497292>
- Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N (2021) Relugolix, una hormona liberadora de gonadotropina oral antagonista del receptor, reduce el dolor asociado a la endometriosis en una forma dosis-respuesta: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Fertil Steril* 115(2):397–405. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.055>
- Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA et al (2017) Tratamiento del dolor asociado a la endometriosis con Elagolix, un antagonista oral de GnRH. *N Engl J Med* 377(1):28–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700089>
- Donnez J, Taylor HS, Taylor RN et al (2020) Tratamiento del dolor asociado a la endometriosis con linzagolix, un antagonista oral de la hormona liberadora de gonadotropina: un ensayo clínico aleatorizado. *Fertil Steril* 114(1):44–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.114>
- Ács N, O'Brien C, Jiang P et al (2015) Tratamiento del dolor asociado a la endometriosis con elagolix, un antagonista oral de GnRH: resultados de un estudio controlado aleatorio de fase 2. *J Endometr Trastorno de dolor pélvico* 7(2):56–62
- Donnez J, Dolmans MM (2021) Antagonistas de GnRH con o sin terapia complementaria: ¿una nueva alternativa en el tratamiento de la endometriosis? *Int J Mol Ciencia*. <https://doi.org/10.3390/ijms222111342>
- Leyland N, Estes SJ, Lessey BA, Advincula AP, Taylor HS (2021) Una guía médica para el tratamiento de la endometriosis con Elagolix. *J Women Health (Larchmt)* 30(4):569–578. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8096>
- Surrey E, Taylor HS, Giudice L et al (2018) Resultados a largo plazo de Elagolix en mujeres con endometriosis: resultados de dos estudios de extensión. *Obstet Gynecol* 132(1):147–160. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002675>
- Barra F, Seca M, Della Corte L, Giampaolino P, Ferrero S (2019) Relugolix para el tratamiento de los fibromas uterinos. *Drogas hoy (Barc)* 55(8):503–512. <https://doi.org/10.1358/dot.2019.55.8.3020179>
- Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N (2021) Relugolix, un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina oral (GnRH), en mujeres con dolor asociado a la endometriosis: fase 2 de seguridad y eficacia durante 24 semanas resultados. *BMC Salud de la mujer* 21(1):250. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01393-3>
- Takeuchi T, Tanaka Y, Higashitani C et al (2021) Un ensayo de fase 2a, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre la eficacia y seguridad del antagonista oral de la hormona liberadora de gonadotropina, ASP1707, en pacientes mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide tomando metotrexato. *Mod Rheumatol* 31(1):53–60. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1733214>
- Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A et al (2020) Elagolix para el sangrado menstrual abundante en mujeres con fibromas uterinos. *N inglés J Med* 382(4):328–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904351>
- Carr B, Dmowski WP, O'Brien C et al (2014) Elagolix, un antagonista oral de GnRH, versus acetato de medroxiprogesterona de depósito subcutáneo para el tratamiento de la endometriosis: efectos sobre la densidad mineral ósea. *Reprod Sci* 21(11):1341–1351. <https://doi.org/10.1177/1933719114549848>

Nota del editor Springer Nature se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.