

Artículo de Revisión

**Nuevas perspectivas en el abordaje farmacológico del dolor en mujeres con endometriosis.  
New perspectives in the pharmacological approach to pain in women with endometriosis.**

Andrade Guerrero Nataly Julissa \*; Villagómez García Elian Josué \*\*

\*Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. ORCID 0009-0005-9687-243X

\*\*Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. ORCID 0009-0002-9161-4202

nandrade273@uta.edu.ec

Recibido: 18 de julio del 2023

Revisado: 28 de agosto del 2023

Aceptado: 19 de septiembre del 2023

**Resumen.**

La endometriosis se define como la presencia de estroma y glándulas endometriales fuera de la cavidad uterina y se muestra como la principal causa de dolor en la mujer. De los casos diagnosticados, se estima que afecta alrededor del 10% de las mujeres en edad reproductiva a nivel mundial. Su etiología es variada y se asocia con una menstruación retrógrada, metaplasia de células mesoteliales y tejido endometrial. Se localiza frecuentemente en el útero o en los tejidos anexos al útero. Su manejo es empírico y se basa en el tratamiento sintomático del dolor y extirpación quirúrgica del tejido ectópico, además, es necesario la supresión hormonal para evitar recidivas.

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura publicada sobre los tratamientos médicos farmacológicos, tradicionales y en desarrollo, utilizados para el manejo del dolor en pacientes con diagnóstico de endometriosis para establecer una terapéutica adecuada con base en la evidencia científica actual.

Métodos: Se realizaron búsquedas bibliográficas en bibliotecas virtuales como PubMed Central, Cochrane Library, Cureus, New England Journal of Medicine. Se recopilaron y analizaron artículos de revisión, ensayos aleatorizados y metaanálisis que contenían información sobre el tema de estudio, mediante la búsqueda de palabras clave como: “endometriosis + tratamiento”, “Hormonal treatments + endometriosis”, “NSAIDs + endometriosis” “pain management + endometriosis” y “Contraceptives + endometriosis”. Se incluyeron los estudios más recientes desde el año 2018 hasta la presente fecha, en los idiomas de español e inglés.

Conclusiones: Se dispone de diversas opciones terapéuticas para el dolor asociado a la endometriosis, que se pueden dividir en no hormonales y hormonales. Los AINEs son considerados como el tratamiento de elección por sus pocos efectos secundarios, su fácil acceso y su gran disponibilidad. La elección del tratamiento depende de la paciente, sus necesidades y de los factores que sean analizados por el médico como la edad, el deseo reproductivo, severidad del dolor y efectos adversos.

Palabras clave: Endometriosis, AINEs, anticonceptivos, manejo del dolor, tratamiento hormonal.

**Abstract**

Endometriosis is defined as the presence of stroma and endometrial glands outside the uterine cavity and is shown to be the main cause of pain in women. From the diagnosed cases, it is estimated that it affects around 10% of women in their reproductive age worldwide. Its etiology is varied and is associated with retrograde menstruation, metaplasia of mesothelial cells and endometrial tissue. It is frequently located in the uterus or in tissues attached to the uterus. Its management is empirical and focuses in symptomatic treatment of pain and surgical removal of ectopic tissue, in addition, hormonal suppression is necessary to avoid recurrences.

Objective: To carry out a review of the published literature on traditional and developing pharmacological medical treatments used for pain management in patients diagnosed with endometriosis in order to establish an adequate therapy based on current scientific evidence.

Methods: Bibliographic searches were carried out in virtual libraries such as PubMed Central, Cochrane Library, Cureus, New England Journal of Medicine. Review articles, randomized trials, and meta-analyses containing information on the study topic were collected and analysed by searching for keywords such as: “endometriosis + treatment”, “Hormonal treatments + endometriosis”, “NSAIDs + endometriosis” “pain management+ endometriosis” and “contraceptives + endometriosis”. The most recent studies from 2018 to the present date, in the languages of Spanish and English, were included.

Conclusions: Various therapeutic options are available for pain associated with endometriosis, which can be divided into non-hormonal and hormonal. NSAIDs are considered the treatment of choice due to their few side effects, their easy access and their wide availability. The choice of treatment depends on the patient, her needs and the factors that are analyzed by the doctor such as age, reproductive desire, severity of pain and adverse effects.

Keywords: Endometriosis, NSAIDs, contraceptives, pain management, hormonal treatment.

### **Introducción.**

La endometriosis es una enfermedad ginecológica estrógeno-dependiente definida como la presencia de estroma y glándulas endometriales fuera de cavidad uterina, siendo la mayor causa de dolor e infertilidad en la mujer (1).

Se estima que la endometriosis afecta al 10% de las mujeres en edad reproductiva, es decir, 190 millones de mujeres en todo el mundo, según las estimaciones en el 2017, sin embargo, no se conoce la verdadera prevalencia porque es infradiagnosticada, ya que para el diagnóstico definitivo se requiere exploración quirúrgica de la cavidad pélvica (2). La etiología de la endometriosis se atribuye a una menstruación retrógrada, metaplasia de células mesoteliales celómicas pluripotenciales del recubrimiento de tejido peritoneal y tejido endometrial mal ubicado en la organogénesis (3).

Del 2 al 10 % de pacientes que padecen endometriosis son asintomáticas, mientras que en la mayoría la endometriosis es sintomática y se caracteriza por dolor producido en el sangrado menstrual (dismenorrea), dispareunia, disquecia y, con menos frecuencia, estreñimiento, disuria, dolor al orinar, y dolor pélvico crónico que puede o no presentar un patrón cíclico. Dichos síntomas producen un gran impacto emocional, provocando la disminución de la calidad de vida, ausentismo laboral y pérdida de productividad (4,5).

Los explantes endometriales puede presentar varias localizaciones; entre las más frecuentes se destacan peritoneo, ovarios, ligamentos uterosacros, tabique recto vaginal y pliegues vesicouterinos, muy raramente alcanza intestino, ombligo, pericardio y pleura. Razón por la cual la sintomatología es

diversa, donde incluye varios tipos de dolor característicos, pero ninguno es específico, además, de un mayor riesgo de infertilidad por reacciones inflamatorias de bajo grado que generan adherencias circundantes de órganos pélvicos (3,5).

El manejo clínico de paciente con sospecha de endometriosis sugiere un tratamiento empírico sintomático del dolor basado en extirpación quirúrgica de tejido normal, endometrio ectópico, tratamiento hormonal o ambas, sin embargo, las extirpaciones de las lesiones proporcionan un alivio duradero del dolor, pero un alto grado de recurrencia, para lo cual se necesita una terapia de supresión hormonal. El objetivo del tratamiento es prevenir progresión y recurrencia tras cirugía, mejoraría de síntomas y reducir el riesgo de subfertilidad. El tratamiento farmacológico destaca el uso de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se usan ampliamente por el alto perfil de seguridad, además, del uso de anticonceptivos orales combinados, los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), inhibidores de aromataza y las progestinas orales que contribuyen una supresión ovárica, decidualización del tejido endometrial ectópico y la disminución de inflamación que proporciona alivio, pero no es considerada como terapia curativa definitiva (6).

### **Objetivo.**

Realizar una revisión de la literatura publicada sobre los tratamientos médicos farmacológicos, tradicionales y en desarrollo, utilizados para el manejo del dolor en pacientes con diagnóstico de endometriosis para establecer una terapéutica adecuada con base en la evidencia científica actual.

## **Métodos.**

Criterios de elegibilidad.

Los datos recopilados en cuanto a las herramientas empleadas en la actualidad para el manejo farmacológico de la endometriosis fueron significativos, mediante la búsqueda de palabras clave como: “endometriosis + tratamiento”, “Hormonal treatments + endometriosis”, “Aines + endometriosis” “treatment for pain + endometriosis” y “levonogestrel + endometriosis”. Se incluyeron los estudios más recientes desde el año 2018 hasta la presente fecha. Mediante esta investigación se obtuvieron un total de 60 artículos, de los cuales se eligieron 20 artículos de relevancia para el desarrollo de este trabajo.

Fuente de información

La información fue obtenida a través de una síntesis descriptiva disponible en bibliotecas virtuales y bases de datos confiables, en inglés y en español como PubMed Central, Cochrane Library, Elsevier, Cureus, New England Journal of Medicine. Se recopilaron y revisaron artículos de revisión, artículos aleatorizados y metaanálisis que contenían información actualizada sobre el tema de base.

Criterios de inclusión y exclusión de los artículos y estudios disponibles.

Criterios de inclusión:

1. Los artículos escogidos fueron en los idiomas inglés y español con el tema “manejo del dolor en pacientes con endometriosis”
2. Se buscaron artículos con los términos: “endometriosis + tratamiento” correspondientes a los últimos cinco años, en su gran mayoría.

Criterios de exclusión:

1. Artículos de etiopatogenia de la endometriosis
2. Artículos del diagnóstico de la endometriosis
3. Estudios experimentales.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales.

El principal riesgo de sesgo durante la obtención de resultados globales fue la falta de ensayos

aleatorizados sobre la eficacia de los medicamentos en el manejo del dolor.

## **Resultados.**

La endometriosis es una patología inflamatoria crónica y a menudo progresiva que afecta a la pelvis, cuyo síntoma predominante es el dolor. La extensión de la endometriosis o la cantidad de implantes de tejido endometrial no están necesariamente relacionados con la frecuencia o la gravedad de los síntomas; además, la etiología de esta patología sigue siendo desconocida. Por lo tanto, el tratamiento médico es necesariamente inespecífico y está dirigido a aliviar los síntomas y mejorar el estilo de vida de las pacientes (2,7).

El Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, sobre el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, ha considerado que “la endometriosis debería ser vista como una enfermedad crónica que requiere un plan de tratamiento de por vida con el objetivo de maximizar el uso del tratamiento médico, evitando procedimientos quirúrgicos repetidos” (8). Dado que no existe cura conocida, los tratamientos médicos, al ser la primera línea terapéutica, deben ser efectivos y su empleo debe ser seguro hasta la edad de la menopausia o hasta que sea deseable el embarazo (9).

La importancia de tratar oportunamente los síntomas dolorosos en pacientes con endometriosis radica en la necesidad de evitar el desarrollo de sensibilización central debido a cambios en la transmisión del dolor, induciendo a la hiperalgesia que ocurre independientemente de los estímulos periféricos, derivando así en el desarrollo de síndromes de dolor crónico difíciles de manejar con el tratamiento habitual (10). Actualmente, para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis se dispone de opciones no hormonales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y hormonales como anticonceptivos y análogos de la hormona liberadora de GnRH. El estudio de nuevas dianas terapéuticas ha sido de importancia para la exploración de potenciales terapias que serán analizadas en este artículo de revisión (5).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son el tratamiento de primera línea

administrado con mayor frecuencia porque tienen pocos efectos secundarios, son altamente accesibles y muchos están disponibles sin receta. Los AINEs actúan al disminuir la severidad del dolor inhibiendo la producción de prostaglandinas. Las prostaglandinas son derivadas del ácido araquidónico las cuales son causantes del dolor en la endometriosis (11). No obstante, su eficacia ha sido cuestionada dada la poca cantidad de ensayos clínicos que demuestren su superioridad sobre otras terapias; pero, debido a que su uso está muy extendido, la recomendación es utilizarlos en su dosis mínima y en simultáneo con otras terapias farmacológicas (1).

Un estudio realizado por Cochrane de 2 ensayos clínicos aleatorizados sobre la utilización de AINEs para el tratamiento de mujeres de todas las edades con endometriosis que tengan como medida de resultado primario el alivio del dolor. Es así que, el primer estudio comparó indometacina, ácido acetilsalicílico, ácido tolfenámico y placebo en mujeres con endometriosis sintomática, reportando mejoría del dolor, excepto con indometacina y el placebo. Por otro lado, el segundo ensayo realizó una comparación entre naproxeno sódico y placebo para el mismo fin, evidenciando una diferencia poco clara entre ambos grupos. Esta es una de las pocas revisiones disponibles sobre esta intervención para el dolor en la endometriosis; la evidencia no es conclusiva, lo que resulta impactante dado que los AINEs son ampliamente prescritos para el control del dolor en esta enfermedad (11).

#### Anticonceptivos Orales Combinados (ACO)

Este grupo de fármacos se encarga de suprimir la actividad ovárica, inhibiendo de esta manera la producción de estrógenos, lo que conduce a una disminución de la secreción de prostaglandinas y, por lo tanto, el uso continuado de anticonceptivos orales combinados reduce el dolor. Esta terapia es el tratamiento médico más útil para pacientes con endometriosis leve que no desean quedarse embarazadas (1).

Pese a lo antes mencionado, según los nuevos avances con relación a la endometriosis, mencionan que los ACO brindan un alivio inicial del dolor, sin embargo, carece de evidencia clínica en cuanto a la efectividad a largo plazo como

tratamiento para la endometriosis. Incluso existe información que respaldan los posibles efectos adversos en la progresión de la enfermedad (20).

Las ventajas de usar ACO para tratar la endometriosis envuelven la buena tolerancia y el bajo costo. Estos reducen el flujo menstrual, inducen la decidualización de los implantes endometriósicos y disminuyen la proliferación celular. (12).

Únicamente dos ensayos elaborados en Japón compararon los ACO con placebo en mujeres que presentaban endometriosis. En estos estudios, el tratamiento con ACO se relacionó con una mejoría en la dismenorrea, el dolor cíclico no menstrual, la disquecia y la dispareunia. A pesar de esto, la formulación de ACO utilizada en estos estudios (35 mcg de etinilestradiol + 1 mg de noretisterona en régimen cíclico y 20 mcg de etinilestradiol + 3 mg de drospirenona en régimen flexible) pueden no estar del todo disponibles en todo el mundo y no se conoce del todo si las diferentes formulaciones pueden tener efectos distintos (12).

En una reciente revisión sistemática acerca de la respuesta de las mujeres al tratamiento médico para la endometriosis, la proporción de pacientes que reportaron síntomas de dolor al terminar el tratamiento tuvo un mayor índice en aquellas tratadas con ACO, anillo vaginal y parche en relación con GnRH-a o progestágenos. Se observó que alrededor del 50 % de las pacientes mejoraron poco o nada en los síntomas de la endometriosis con los ACO y aproximadamente el 70 % de las pacientes usaron múltiples ACO para calmar el dolor y más del 40 % de las mujeres usaron de 3 a 10 anticonceptivos orales diferentes, de esta manera se manifiesta de que este tratamiento no es completamente efectivo (12).

El uso continuo de ACO posoperatoria conservadora es más favorable que el uso cíclico. Sin embargo, los ACO posteriormente a la cirugía previa poseen efectividad similar o reducida en el alivio del dolor que la GnRH-a. A pesar de su extenso empleo, en el tratamiento del dolor dentro de la práctica clínica, se requieren más estudios para evaluar totalmente el papel de los ACO en el tratamiento del dolor en relación con la endometriosis (13).

#### Progestinas y Progestágenos

La utilización de progestágenos en el tratamiento de la endometriosis, se basa en su efecto atrófico sobre los implantes endometriósicos, además se encarga de inhibir la liberación de hormonas gonadotrópicas al suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las progesteronas más utilizadas son la hidrogesterona, medrogestona, acetato de clormadinoma, dienogest y el acetato de medroxiprogesterona debido a que se ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la endometriosis. Todas estas progestinas, fueron superiores al placebo, cuando se evaluaron mediante estudios aleatorizados (1)

El hipoestrogenismo inducido por estos fármacos provoca la decidualización del endometrio eutópico y ectópico. Además, la asociación entre los cambios en la expresión de ARNm de citoquinas y la expresión de proteínas de receptores nucleares en respuesta a la terapia con progestágenos puede sugerir un efecto antiinflamatorio directo (5).

Las progestinas se pueden administrar por diferentes vías: por vía oral, por inyección subcutánea de depósito, por implante subdérmico o por dispositivo intrauterino. Actualmente, solo el Acetato de Medroxiprogesterona de depósito y Acetato de Noretindrona están aprobadas como monoterapias por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la endometriosis (14).

Una revisión de Cochrane, publicada en 2012, investigó el uso de progestágenos versus otros fármacos (placebo, ACO orales o subdérmicos, danazol y GnRH-as) para el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis. Se encontró que solo el Acetato de Medroxiprogesterona de depósito (100 mg diarios) fue más eficaz que el placebo para reducir los síntomas relacionados con la endometriosis (15).

El dienogest es una nueva progestina selectiva de cuarta generación con propiedades antiinflamatorias. Varios estudios han investigado la eficacia del dienogest en el tratamiento de la endometriosis. Una revisión sistemática demostró que el dienogest (2 mg/día) es superior al placebo y tan eficaz como GnRH-as para reducir el dolor pélvico y el crecimiento de lesiones endometriósicas en pacientes con endometriosis (5).

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

Los agonistas de la GnRH en el tratamiento de la endometriosis no solo brindan un alivio sintomático, sino que ejerce efecto para la involución de los implantes endometriósicos, algunos de estos agentes son la goserelina, leuprolida, nafarelina, buserelina y triptorelina (13). Si bien los agonistas de la GnRH constituyen una alternativa para aquellas pacientes en quienes han fracasado terapias de primera línea, su uso se ha visto limitado por sus efectos negativos relacionados con el hipoestrogenismo, principalmente la pérdida de densidad ósea (5,9).

Existe evidencia suficiente para afirmar que los agonistas de la GnRH son, en efecto, superiores al placebo para aliviar el dolor asociado a la endometriosis. En un ensayo que incluyó 52 mujeres con endometriosis confirmada y dolor pélvico, se demostró que el acetato de leuprolida reportó una disminución del dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia en un 85%, mientras que en el grupo placebo casi la totalidad de mujeres (95%) abandonaron el ensayo por presentar dolor pélvico continuo sin alivio (16).

Un metaanálisis de 41 ensayos clínicos que comparó la utilización de los agonistas de la GnRH en diferentes dosis con otras intervenciones farmacológicas como levonogestrel, danazol y anticonceptivos orales combinados, demostró que son igualmente eficaces para el alivio del dolor en pacientes con endometriosis independientemente de la vía de administración (16). Un ensayo comparativo entre agonistas de la GnRH (leuprolida y triptorelina) y una progestina (dienogest) en pacientes sometidas a cirugía laparoscópica para erradicación de la endometriosis reportó que, después de 6 meses de tratamiento posoperatorio, ambas terapias se asociaron con una reducción altamente significativa del dolor, evidenciándose una eficacia similar entre ellas, con la única diferencia que la progestina fue mejor tolerada por las pacientes (5).

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

Este grupo de medicamentos representan una nueva alternativa en el manejo del dolor en pacientes con endometriosis, en vista de la

necesidad de terapias mejoradas que sean efectivas, bien toleradas y que no tengan efectos adversos importantes que limiten su utilización y que, además, se ha propuesto que no es indispensable inducir una supresión total de los estrógenos para lograr los objetivos terapéuticos (4). Producen una supresión estrogénica parcial dosis-dependiente y están disponibles en formulaciones orales, lo que facilita su administración y apego al tratamiento (5).

Actualmente, el único antagonista que se utiliza y ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de dolor relacionado con la endometriosis es elagolix; no obstante, dos nuevos antagonistas orales de la GnRH, relugolix y linzagolix, se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo clínico con resultados de momento prometedores (13).

Acerca de elagolix, su eficacia clínica fue puesta a prueba en dos grandes ensayos clínicos de fase 3, Elaris Endometriosis I y II, los cuales incluyeron más de 1500 mujeres con endometriosis y dolor asociado de moderado a severo. Para este fin, se administró elagolix en dos dosis diferentes (200 mg BID y 150 mg QD) para compararlo con placebo, obteniendo que, el porcentaje de mujeres que presentó una reducción significativa de dismenorrea y dolor pélvico fue mayor en el grupo que recibió el antagonista de GnRH, alcanzó un porcentaje de 74,2% en aquellas que recibieron la dosis mayor de elagolix en contraste con el 21,1% en el grupo placebo, pudiendo afirmar que elagolix cumple con su objetivo de reducir el dolor y mejorar la calidad de vida en comparación con el placebo en pacientes con endometriosis (17).

Por su parte, en el ensayo clínico EDELWEISS, actualmente en fase 2b, para el estudio de linzagolix en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, se reportaron diferencias significativas entre los grupos que recibieron linzagolix y el grupo placebo en cuanto a la reducción del dolor pélvico, específicamente el régimen de 75 mg/día alcanzó un mayor porcentaje de reducción del dolor consiguiendo un 61,5%. Se encontró un patrón similar para la dismenorrea, el dolor pélvico no relacionado con la menstruación y la dispareunia. Se evaluó también la incidencia del fármaco en la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), encontrando la dosis de 75 mg, más efectiva para el alivio del dolor, la pérdida de DMO

en columna lumbar y femoral fueron mínimos. Estos hallazgos sugieren un buen perfil de seguridad, pudiéndose administrar linzagolix sin terapia hormonal adicional a largo plazo (4).

Un ensayo clínico aleatorizado en fase 3 de escala global sobre el uso de relugolix en terapia combinada con acetato de noretisterona versus placebo en pacientes con dolor moderado a severo asociado a la endometriosis. Se evaluó la eficacia basándose en las respuestas a la terapia después de 24 semanas, tomando en cuenta el alivio de la dismenorrea y el dolor pélvico. Los resultados mostraron una diferencia porcentual de 47,6% en las tasas de respuestas a la dismenorrea entre la terapia combinada con relugolix y placebo y de 18,9% para el dolor pélvico. En cuanto a los efectos adversos, la pérdida de DMO y los sofocos fueron más comunes en las mujeres que recibieron terapia combinada tardía (18).

Inhibidores de la aromatasa.

La aromatasa es una enzima perteneciente a la familia citocromo P450 que, además, de expresarse en los folículos ováricos, es producida en el endometrio eutópico y ectópico de las pacientes con endometriosis promoviendo la invasión del tejido endometrial, la inflamación y el dolor; mientras que, en mujeres sanas esta enzima no es detectable en estas localizaciones. Tomando en cuenta este descubrimiento y que la aromatasa tiene un rol importante en la síntesis de los estrógenos, la inhibición de esta enzima constituye una buena opción terapéutica, ya que se lograría una supresión periférica de los estrógenos sin afectación hipotalámica o hipofisaria directa (5).

Los fármacos inhibidores de la aromatasa actualmente conocidos son anastrozol y letrozol, se administran en combinación con otros agentes como agonistas de la GnRH, progestinas o anticonceptivos orales combinados en casos refractarios para el alivio del dolor asociado a la endometriosis (3). Varios estudios a pequeña escala han mostrado la eficacia de los inhibidores de la aromatasa, el más estudiado fue letrozol en combinación con acetato de noretisterona en caso de endometriosis rectovaginal, colorectal y urinario, en donde se demostró una mejoría de los síntomas y principalmente alivio del dolor. Si bien, representan una buena alternativa terapéutica, su

uso se ha limitado por múltiples efectos adversos que afectan la calidad de vida de las pacientes, incluyendo bochornos, fatiga, mareos, depresión, aumento del apetito, aumento de peso, spotting, insomnio y disminución del deseo sexual (5).

En la actualidad, se estudia la eficacia y seguridad de un anillo vaginal de anastrozol y levonorgestrel para el tratamiento a largo plazo del dolor pélvico asociado a la endometriosis, presentándose como una alternativa al tratamiento oral. Se trata de un estudio aún en fase 2b de anastrozol+levonorgestrel comparado con placebo durante 12 semanas, demostró que esta combinación de fármacos es segura, no presenta interacciones medicamentosas, lo que abre la posibilidad a continuar con ensayos para este posible tratamiento (19).

Danazol.

Es un esteroide derivado de la 17  $\alpha$ -etnil testosterona y ejerce su efecto al inhibir la secreción hipofisaria de gonadotropinas, para disminuir la producción de estrógenos e inhibir el crecimiento de implantes endometriales y el dolor asociado. A pesar de ser eficaz para el alivio del dolor, su uso se ha limitado e incluso discontinuado por los efectos adversos de androgenismo que sufren las pacientes como seborrea, hipertricosis, aumento de peso e incluso alteraciones del perfil lipídico, efectos que son potenciados durante su administración oral, cuya dosis habitual es de 400-800 mg/día (13).

La necesidad de evitar estos efectos adversos ha promovido el estudio de vías de administración alternativas que mantengan la eficacia y sean mejor tolerados. La vía más estudiada es la vaginal, se probaron dosis entre 95-200 mg/día en un período de 6-12 meses, evidenciando como resultado, una mejoría de los síntomas, sobre todo en pacientes con endometriosis profunda y efectos adversos androgénicos casi ausentes (6).

### **Discusión**

En la presente revisión bibliográfica, se analizan varios aspectos sobre el manejo del dolor como síntoma cardinal en pacientes que padecen de endometriosis. Se orienta a describir las diferentes opciones terapéuticas, ya sean quirúrgicas o únicamente farmacológicas, beneficios,

limitaciones y efectividad en el alivio del dolor y la implicación de estos frente a recuperación de actividades normales.

Se afirma que el tratamiento médico constituye la primera línea terapéutica, sin embargo, se debe considerar el tratamiento quirúrgico en aquellas pacientes que el dolor no disminuye con fármacos (9). Actualmente, no existe un tratamiento curativo, la terapia está enfocada en el alivio de síntomas, principalmente el dolor incapacitante, que generan gran impacto social por el ausentismo laboral y limitación de la productividad, seguido de otros tipos de síntomas que depende del lugar de los implantes endometriales. Las terapias farmacológicas están indicadas para: supresión ovárica, decidualización del tejido endometrioso ectópico y la disminución de la inflamación del tejido endometrial, que reduce drásticamente el dolor crónico y el riesgo de subfertilidad.(4) Entre los fármacos más utilizados son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que constituyen la terapia de primera línea para el control de dolor gracias a la inhibición de la producción de prostaglandinas que son derivadas en grandes cantidades por tejido endometrial ectópico, se recomienda que deben ser administrados en conjunto con terapia hormonal.(11)

Entre las terapias hormonales se destaca, los anticonceptivos orales combinados (ACO), utilizados debido a su efecto en la reducción del flujo menstrual, permite la decidualización de los implantes endometriales y disminución de la proliferación celular contribuyendo un alivio eficazmente del dolor pélvico (12). Las Progestinas y Progestágenos son empleados por el efecto atrófico del tejido endometrial, son preferidos por el menor riesgo trombótico, se recomiendan principalmente a pacientes con dolor menstrual. Los Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son fármacos de segunda línea, reducen la hormona liberadora de gonadotropina y la producción ovárica de estrógeno, principal proliferador de tejido endometrial ectópico (13).

El Danazol disminuye el crecimiento de tejido endometrial y, por lo tanto, el dolor asociado (13).

La necesidad de encontrar un tratamiento ideal que supere a los convencionales en cuanto a eficacia, seguridad y sobre todo con menos efectos adversos ha impulsado el surgimiento de alternativas farmacológicas innovadoras como los antagonistas de la GnRH y los inhibidores de la aromatasas que buscan alcanzar la supresión estrogénica, apuntando a nuevas dianas terapéuticas que no generen un desajuste hormonal mayor.

El enfoque terapéutico moderno de la endometriosis requiere tratamiento farmacológico a largo plazo, por lo que se debe elegir la mejor alternativa de manera individualizada. La elección de cualquiera de los medicamentos, o sus combinaciones, mencionados en esta revisión, dependerá de múltiples factores que el médico debe tomar en cuenta, como la edad, deseo reproductivo, severidad del dolor y de los efectos adversos, siempre buscando mejorar la calidad de vida de la paciente.

#### Conflictos de interés.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la presente investigación

#### Referencias

- Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Endometriosis: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 1 de febrero de 2020; 5(2):e361. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/361>
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 25;382(13):1244–56. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
- Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;131(3). Disponible en: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/03000/Clinical\\_Management\\_of\\_Endometriosis.23.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/03000/Clinical_Management_of_Endometriosis.23.aspx)
- Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* [Internet]. 2020 Jul 1;114(1):44–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.114>
- Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2018 Jul 3;19(10):1109–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1494154>
- Garzon S, Laganà AS, Barra F, Casarin J, Cromi A, Raffaelli R, et al. Novel drug delivery methods for improving efficacy of endometriosis treatments. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2021 Mar 4;18(3):355–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1829589>
- Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment [version 1; peer review: 4 approved]. *F1000Research* [Internet]. 2019;8(529). Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-529/v1>
- Vercellini P, Donati A, Ottolini F, Frassinetti A, Fiorini J, Nebuloni V, et al. A stepped-care approach to symptomatic endometriosis management: a participatory research initiative. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(6):1086–96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028218300633>
- Guadamuz Delgado J, Miranda Saavedra M, Mora Miranda N. Actualización sobre endometriosis. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 14 de noviembre de 2022];6(10):e720. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/720>
- Fan P, Li T. Unveil the pain of endometriosis: from the perspective of the nervous system. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2022;24:e36. Disponible en: doi:10.1017/erm.2022.26
- Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;(1).

- Disponible en:  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
12. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>
13. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2022;23(3):333–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>
14. Piacenti I, Viscardi MF, Masciullo L, Sangiuliano C, Scaramuzzino S, Piccioni MG, et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2021 May 4;37(5):471–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1892632>
15. Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH, Omar MH, Abdul Ghani NA, Lim PS, et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2019;35(1):10–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044157/>
16. Hornstein MD, Gibbons WE. Endometriosis: Long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists [Internet]. *UpToDate*. UpToDate; 2018 [cited 2022Nov16]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-long-term-treatment-with-gonadotropin-releasing-hormone-agonists>
17. Abrao MS, Surrey E, Gordon K, Snabes MC, Wang H, Ijacu H, et al. Reductions in endometriosis-associated pain among women treated with elagolix are consistent across a range of baseline characteristics reflective of real-world patients. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021;21(1):246. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01385-3>
18. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* [Internet]. 2022 Jun 18;399(10343):2267–79. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)
19. Nave R, Mellinger U, Klein S, Höchel J, Schmitz H. Absence of Drug-Drug Interaction of Anastrozole on Levonorgestrel Delivered Simultaneously by an Intravaginal Ring: Results of a Phase 2 Trial. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Jul 1;59(7):1022–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcph.1396>
20. Rolla, E. Endometriosis: avances y controversias en clasificación, patogenia, diagnóstico y tratamiento. 2019.
21. Carrillo Torres P, Martínez Zamora MA, Carmona Herrera F. Endometriosis. Un largo camino. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2021 Oct 1;48(4):100686. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210573X21000459>
22. Gilabert-Estelles J, Rodríguez-Tabernero L. Controversias en el tratamiento de la endometriosis en la mujer estéril. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Aug 28];50(3):100890. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210573X23000606>
23. Azoulay C, Bardy C, Lasserre M, Brun JL. Tratamientos farmacológicos de la endometriosis (a excepción de la adenomiosis). *EMC - Ginecol-Obstet* [Internet]. 2018;54(1):1–15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X18880833>
24. Scarella-Chamy A, Miranda-Mendoza I. Evaluación clínica y manejo de la endometriosis: resumen de la Orientación Técnica MINSAL para el manejo de personas con endometriosis. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2023 [citado el 28 de

agosto de 2023];88(2):126–36. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262023000200126&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262023000200126&script=sci_arttext&tlng=pt)

25. Hernández Lee A, Quiroz Soto CD, Sánchez Mora MJ. Endometriosis: una enfermedad compleja con impacto en la calidad de vida de las mujeres. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2023 [citado el 28 de agosto de 2023];8(8):e1089. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/1089>

26. Durón González, R., & Bolaños Morera, P. (2018). Endometriosis. *Medicina legal de Costa Rica*, 35 (1), 23–29. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_ext&pid=S1409-00152018000100023&lang=es](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_ext&pid=S1409-00152018000100023&lang=es)

27. Maddern, J., Grundy, L., Castro, J., & Brierley, S. M. (2020). Pain in Endometriosis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.590823>

28. Barra, F., Scala, C., Mais, V., Guerriero, S. y Ferrero, S. (2018). Medicamentos en investigación para el tratamiento de la endometriosis, una actualización sobre desarrollos recientes. *Opinión de expertos sobre medicamentos en investigación*, 27 (5), 445–458. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1471135>

29. Lee, D., Kim, S. K., Lee, J. R., & Jee, B. C. (2020). Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 47(1), 1–11. <https://doi.org/10.5653/cerm.2019.02971>

30. Chantalat, E., Valera, M.-C., Vaysse, C., Noirrit, E., Rusidze, M., Weyl, A., Vergriete, K., Buscail, E., Lluet, P., Fontaine, C., Arnal, J.-F. y Lenfant, F. (2020). Receptores de estrógenos y endometriosis. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 21 (8), 2815. <https://doi.org/10.3390/ijms21082815>

31. Hung, S. W., Zhang, R., Tan, Z., Chung, J. P. W., Zhang, T., & Wang, C. C. (2021). Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. *Medicinal Research Reviews*, 41(4), 2489–2564. <https://doi.org/10.1002/med.21802>

32. Fernandes, LFC, Abrão, MS y Kho, RM (2020). Endometriosis extrapélvica: una revisión sistemática. *Revista de ginecología mínimamente invasiva*, 27 (2), 373–389. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.004>

33. Reis, F. M., Coutinho, L. M., Vannuccini, S., Batteux, F., Chapron, C., & Petraglia, F. (2020). Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Human Reproduction Update*, 26(4), 565–585. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa009>

34. Clemenza, S., Sorbi, F., Noci, I., Capezzuoli, T., Turrini, I., Carriero, C., Buffi, N., Fambrini, M., & Petraglia, F. (2018). From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 51, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.021>

35. Römer, T. (2018). Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(4), 747–753. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4864-8>