



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVALUACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA ENDOMETRIOSIS: EFICACIA FRENTE AL DOLOR, CALIDAD DE VIDA Y REACCIONES ADVERSAS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: **María Bañón Ferrero**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ricardo Nalda Molina

Índice

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 DEFINICIÓN	3
1.2 PREVALENCIA.....	4
1.3 PATOGÉNESIS	4
1.4 CLÍNICA	5
1.5 CLASIFICACIÓN	7
1.6 TRATAMIENTO.....	9
2. OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	12
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS	12
3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSIÓN	18
5.1 MANEJO DEL DOLOR	18
5.1.1 <i>Diseño de los estudios y criterios de inclusión de las participantes.</i>	18
5.1.2 <i>Fármacos empleados, dosis administradas y duración del tratamiento.</i>	19
5.1.3 <i>Comparación de la eficacia analgésica mediante la escala visual analógica (VAS).</i> 22	
5.2 CALIDAD DE VIDA.....	26
5.2.1 <i>Diseño de los estudios y criterios de inclusión de las participantes.</i>	27
5.2.2 <i>Fármacos empleados, dosis administradas y duración del tratamiento.</i>	28
5.2.3 <i>Comparación de la calidad de vida mediante el cuestionario Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30).</i>	29
5.3 REACCIONES ADVERSAS	33
5.3.1 <i>Dienogest.</i>	33
5.3.2 <i>Relugolix y leuprorelina</i>	34
5.3.3 <i>Anticonceptivos orales combinados.</i>	35
5.3.4 <i>Implante de etonogestrel y sistema intrauterino de levonogestrel</i>	36
6. CONCLUSIONES.....	36
7. BIBLIOGRAFÍA	38

Resumen

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica y estrógeno-dependiente que afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad fértil. Su clínica se caracteriza principalmente por dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia e infertilidad, lo que repercute de forma significativa en la calidad de vida de las pacientes. A pesar de la elevada prevalencia, continúa siendo una enfermedad infradiagnosticada y sin tratamiento curativo definitivo.

En la presente revisión se analizan las principales alternativas farmacoterapéuticas empleadas en el tratamiento de la endometriosis. Para ello, se comparan diferentes grupos farmacológicos, que incluyen progestágenos, agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, anticonceptivos orales combinados y dispositivos hormonales de liberación prolongada. Se evalúan aspectos clínicos como la eficacia frente al dolor, medida mediante la escala visual analógica (VAS), el impacto sobre la calidad de vida mediante el cuestionario *Endometriosis Health Profile-30* (EHP-30) y las reacciones adversas asociadas a cada tratamiento.

La revisión pretende aportar una visión actualizada y comparativa que permita comprender la utilidad clínica de las distintas opciones farmacológicas disponibles. Los resultados muestran que los tratamientos hormonales pueden reducir el dolor y mejorar la calidad de vida de las pacientes, aunque presentan perfiles de seguridad diferentes. Por ello, la elección terapéutica debe individualizarse según el paciente y sus necesidades, con el objetivo de promover un abordaje más personalizado y centrado en mejorar su calidad de vida.

1. Introducción

1.1 Definición

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria estrógeno-dependiente que se define por la presencia de tejido similar al endometrio fuera del útero, siendo las

zonas más frecuentemente afectadas el peritoneo pélvico y los ovarios, aunque ocasionalmente pueden encontrarse lesiones en otras localizaciones como el estómago, intestino, vejiga... Dicho tejido tiene dependencia hormonal del ciclo menstrual, se engrosa, se degrada y produce sangrado con la menstruación. El sangrado cíclico genera una respuesta inflamatoria con fibrosis y formación de adherencias secundarias que causan parte de la clínica de la enfermedad. Los síntomas más comunes son el dolor pélvico crónico (cíclico o no cíclico), dismenorrea severa, dispareunia e infertilidad. Al ser una enfermedad estrógeno dependiente, la sintomatología es más intensa durante el periodo menstrual y mejora tras la menopausia y durante la gestación.

1.2 Prevalencia

De manera generalizada se estima que la endometriosis afecta al menos a un 10% de la población femenina en edad fértil (1). Este dato viene sesgado por el hecho de que únicamente se consideran los diagnósticos de certeza, los cuales requieren una verificación histológica a la que no se someten todas las mujeres con sospecha de la enfermedad. Por ello, se considera infradiagnosticada y se asocia con un retraso medio de 6,7 años entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico definitivo (1). En grupos más concretos como en mujeres que experimentan dolor, infertilidad o ambas, la prevalencia aumenta hasta un 35-50% (1).

1.3 Patogénesis

La endometriosis es una enfermedad multifactorial cuyo origen aún es desconocido. A lo largo de los años se han desarrollado múltiples teorías para explicar el mecanismo por el cual se produce este crecimiento de tejido endometrial ectópico.

Una de las hipótesis más aceptadas es la menstruación retrógrada de Sampson, del año 1927. Esta teoría defiende que la endometriosis es el resultado del reflujo de fragmentos de endometrio por las trompas de falopio durante la menstruación que, al llegar a la cavidad peritoneal se implantan y generan las lesiones. De

acuerdo con esta teoría, deben coincidir tres situaciones para desarrollar endometriosis: la presencia de menstruación retrógrada, que el reflujo menstrual contenga una cantidad suficiente de células endometriales y que dichas células sean capaces de implantarse en el peritoneo y proliferar de forma continuada. La menstruación retrógrada se observa en el 90% de las mujeres que menstrúan, sin embargo, solo un 10% de ellas desarrolla la enfermedad, por lo que se ha cuestionado altamente esta hipótesis. Además, tampoco explica la presencia de endometriosis en niñas premenárquicas, fetos femeninos e incluso hombres.

Otra teoría sobre el origen de esta enfermedad fue presentada por Iwanoff y Meyer, y postula que el peritoneo sufre una transformación o metaplasia que da lugar a tejido endometriósico, lo que explica la endometriosis en mujeres con ausencia de menstruación, en casos de histerectomía o premenopausia.

La teoría del desarrollo in situ sostiene que restos de células embrionarias de origen mülleriano son capaces de diferenciarse en endometrio ectópico bajo determinadas condiciones. Esta teoría fue posteriormente considerada demasiado restrictiva y no explicaba las lesiones localizadas en áreas externas a la región correspondiente de los conductos müllerianos, como es el caso del intestino delgado o la pared abdominal.

Actualmente la endometriosis se considera una enfermedad en la que intervienen factores anatómicos, hormonales, inmunológicos, genéticos, epigenéticos y ambientales que juegan un importante papel en el desarrollo de la enfermedad y su posible manifestación.

1.4 Clínica

La sintomatología de la endometriosis presenta una alta variabilidad, manifestándose de forma asintomática en un 15-30% de los casos (2), mientras que en otros grupos evoluciona a formas severas y crónicas, en las que se sufren dolores intensos e infertilidad asociada que pueden persistir a pesar de recibir un tratamiento médico.

Las localizaciones más comunes en las que se implanta el tejido endometrial ectópico son el peritoneo pélvico, los ovarios, en fondo de saco de Douglas y los ligamentos uterosacros. No obstante, también puede adherirse en cualquier órgano. En función de la gravedad de la enfermedad, pueden observarse lesiones escasas y de pequeño tamaño, así como grandes endometriomas ováricos y nódulos que alteran significativamente la anatomía de la zona pélvica habitual. La severidad de la enfermedad se puede clasificar de forma cuantitativa por el número y tamaño de las lesiones, aunque en la mayoría de los casos no existe correlación entre el tipo y severidad de los síntomas dolorosos. Según la Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS), la enfermedad tiene tres formas de presentación:

- **Endometriosis peritoneal superficial:** lesiones superficiales negras en los ovarios o en la serosa peritoneal. También son frecuentes lesiones “atípicas”, cuyos aspectos más característicos son las lesiones rojas, las vesiculares y las blancas.
- **Endometriosis ovárica:** se caracteriza por la presencia de quistes que contienen un fluido marrón y espeso, que forma adherencias con el peritoneo de la fosa ovárica, las trompas y el intestino.
- **Endometriosis profunda:** se forman nódulos que infiltran más de 5mm el peritoneo subyacente y se asocia a un grado de fibrosis muy superior al resto de formas.

La clínica de la enfermedad es muy variada y puede tener un impacto importante en la calidad de vida de quienes la padecen. Los síntomas principales son el dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, disquecia e infertilidad. Como se indica en la *Tabla 1*, también se puede presentar con síntomas no ginecológicos como dolor abdominal, de espalda, al orinar o defecar, durante y después de las relaciones sexuales...

Clasificación de síntomas	Ejemplos
Síntomas ginecológicos	Dismenorrea Dolor pélvico cíclico / crónico Dispareunia Disquecia
Síntomas no ginecológicos	Dolor abdominal o de espalda Dolor al orinar o defecar Dificultad de vaciado vesical Hematuria catamenial Fatiga crónica
Infertilidad	

Tabla 1: Síntomas de la endometriosis.

El principal síntoma doloroso asociado a la endometriosis es el dolor pélvico crónico, que se define como un dolor localizado en la pelvis, independiente del ciclo menstrual, con una duración de al menos seis meses y con una intensidad suficiente para generar incapacidad funcional o precisar tratamiento médico o quirúrgico. En la aparición del dolor asociado a la endometriosis intervienen tres mecanismos principales: la inflamación, la infiltración nerviosa y la formación de adherencias. Por ello, desde el punto de vista fisiopatológico, el dolor en la endometriosis puede clasificarse como nociceptivo, neuropático e inflamatorio. Debido a la participación de estos distintos mecanismos, el abordaje terapéutico requiere evaluar diversos factores, entre ellos la localización del dolor, su intensidad, la duración de los síntomas y la posible existencia de intervenciones quirúrgicas previas.

1.5 Clasificación

La estadificación de la enfermedad constituye un elemento clave para orientar adecuadamente la toma de decisiones clínicas relacionadas con el tratamiento y seguimiento de las pacientes. Por ello, es necesaria la existencia de un sistema de clasificación homogéneo que contemple aspectos relevantes de la endometriosis, como la distribución de lesiones y el grado de afectación. Hoy en día, la clasificación de la endometriosis más empleada es la propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), que se estratifica según la localización de las lesiones, su diámetro, profundidad y densidad de las adherencias encontradas por laparoscopia.

De forma resumida, según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la enfermedad se clasifica en:

- **Estadio I (Mínima):** Implantes aislados y sin adherencias.
- **Estadio II (Leve):** Implantes superficiales menores de 5cm. Adheridos o diseminados sobre la superficie del peritoneo y ovarios.
- **Estadio III (Moderada):** Múltiples implantes superficiales o invasivos. Adherencias alrededor de las trompas o periováricas, que pueden ser evidentes.
- **Estadio IV (Severa):** Implantes múltiples, superficiales y profundos que incluyen grandes endometriomas ováricos. Usualmente se observan adherencias membranosas extensas.

El sistema de clasificación descrito presenta diversas limitaciones. En primer lugar, la identificación de las lesiones requiere la realización de una laparoscopia, técnica invasiva a la que un número considerable de pacientes no se someten. Su tasa de reproducibilidad es baja dado que depende en gran medida del criterio del profesional que evalúa los implantes. Por último, no es capaz de relacionar el estadio de la enfermedad con el tipo y/o severidad de los síntomas y su pronóstico.

La laparoscopia continúa siendo el *gold standard* para el diagnóstico de la endometriosis. Sin embargo, con el fin de evitar un procedimiento invasivo, en la práctica clínica el diagnóstico suele basarse en la historia clínica y la exploración física, alcanzando una precisión diagnóstica entre el 78 % y el 87 % de los casos (2).

1.6 Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento capaz de eliminar definitivamente la patología, el abordaje terapéutico actual se limita a ralentizar de manera transitoria la evolución de la enfermedad y mitigar la sintomatología. La elección del tratamiento depende de la preferencia de la mujer, su edad, deseo de embarazo, tratamientos previos y gravedad de los síntomas y de la enfermedad (2).

La endometriosis ha sido tradicionalmente tratada mediante terapias hormonales dirigidas al estrógeno. Esto se fundamenta en que el endometrio ectópico, es decir, el tejido endometrial que se encuentra fuera de la cavidad uterina se ve afectado por los esteroides ováricos de la misma forma que el endometrio eutópico.

La estrategia terapéutica se puede clasificar en:

- a) Intervención quirúrgica
- b) Tratamiento farmacológico

1.6.1 Intervención quirúrgica

Actualmente, el abordaje quirúrgico estrella es la laparoscopia, que permite diagnosticar la enfermedad, la escisión completa de las lesiones, mejores resultados a largo plazo y mejora la fertilidad posterior de las pacientes (2) . En términos generales, el tratamiento médico de elección debe corresponder al enfoque menos invasivo y asociado al menor riesgo posible ya que, independientemente de la intervención quirúrgica que se lleve a cabo, no se puede asegurar la ausencia de recurrencia. El enfoque de la intervención depende del tipo de endometriosis que queramos tratar, diferenciando así el tratamiento de la endometriosis ovárica, la peritoneal y la profunda, cada uno con sus correspondientes objetivos y complicaciones.

1.6.2 Tratamiento farmacológico

En cuanto a la parte farmacológica, el tratamiento de primera línea incluye los anticonceptivos orales combinados (AOC), como etinilestradiol/drospirenona,

progestágenos como el dienogest y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). En aquellos pacientes en los que no se consiga controlar los síntomas de esta forma, se procedería con el tratamiento de segunda línea, formado por los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa y GnRHant), como leuprorelina y relugolix. Recientemente se ha incorporado una tercera línea de tratamiento con el uso de los inhibidores de la aromatasa.

El mecanismo de acción de los análogos hormonales es reducir los efectos de los estrógenos sobre el endometrio ectópico mientras que los inhibidores de la aromatasa reducen los niveles de estrógeno. Esta supresión ovárica disminuye el dolor asociado a la endometriosis en aproximadamente 6 meses (2). En general, todos los tratamientos son igual de eficaces, pero se diferencian por sus efectos secundarios y coste. En la práctica clínica, la eficacia y efectos adversos son altamente individuales, por lo que se suelen probar varios tratamientos antes de encontrar el definitivo. En la *Tabla 2* se encuentran recogidos los principales grupos farmacológicos con sus características principales.

Fármacos	Características
Progestágenos	Es una terapia efectiva para el tratamiento de la sintomatología dolorosa de la endometriosis.
Anticonceptivos orales combinados	Reducen de forma significativa el dolor, la dismenorrea y dispareunia, resultando en una mejora en la calidad de vida. Se pueden administrar de forma cíclica o continua.
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa)	Su uso está limitado por sus graves efectos adversos, sobre todo cardíacos y óseos. Se reserva como segunda línea, en periodos cortos y en terapia “add-back” (combinarlos con dosis bajas de estrógenos o progestágenos).
Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHant)	Se induce un hipoestrogenismo parcial dependiente de la dosis, que minimiza los efectos adversos observados con los agonistas de la GnRH (3).
Inhibidores de la aromatasa	Deben ser investigados a largo plazo para comprobar si son superiores a los tratamientos actuales en cuanto al manejo del dolor, efectos adversos y calidad de vida del paciente (4).

Tabla 2: Grupos farmacológicos empleados en el tratamiento hormonal.

En las mujeres que padecen endometriosis sintomática, la manifestación clínica más frecuente es el dolor pélvico. Es por ello por lo que el tratamiento hormonal suele ir acompañado de fármacos analgésicos.

1.6.3 Manejo del dolor

El manejo del dolor requiere un abordaje multidisciplinar, sobre todo en casos de difícil tratamiento que pueden necesitar la intervención de Unidades de Dolor.

Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) son los más utilizados en primera línea, debido a sus escasos efectos adversos y fácil accesibilidad. No obstante, ensayos clínicos realizados con AINES de uso común, como el naproxeno, no han encontrado evidencia suficiente de una disminución del dolor en comparación con el grupo placebo (5). Los neuromoduladores se recetan principalmente por especialistas para el abordaje del dolor crónico o persistente, en este grupo se incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. Estos, a diferencia de los AINES, actúan sobre la modulación del dolor en el sistema nervioso central, abordando las necesidades de un mayor grupo de mujeres. En la *Tabla 3* se observa la clasificación de los diferentes grupos farmacológicos empleados para el manejo del dolor.

Grupo farmacológico	Ejemplos de fármacos
Analgésicos / Antiinflamatorios	Paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, metamizol...
Antihiperalgésicos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina: duloxetina.
	Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina.
	Anticonvulsivos: gabapentina, pregabalina.
Opioides	Morfina, fentanilo, metadona...

Tabla 3: Grupos farmacológicos empleados en el manejo del dolor.

A pesar de la disponibilidad de diversas opciones terapéuticas, el manejo de la endometriosis continúa considerándose un reto debido a la gran variabilidad en la respuesta de las pacientes. En este contexto, resulta necesario llevar a cabo una revisión de las distintas alternativas terapéuticas, con el fin de analizar de

manera comparativa su efectividad frente a determinadas variables y sus limitaciones.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica sistemática para analizar de forma comparativa la eficacia y seguridad de las alternativas farmacoterapéuticas actuales en el tratamiento de la endometriosis, con el fin de ofrecer una visión crítica sobre su utilidad clínica real y visibilizar necesidad de seguir investigando en esta enfermedad, a pesar de afectar a un 10% de las mujeres en edad fértil.

2.2 Objetivos secundarios

- Evaluar la efectividad frente al dolor de los diferentes grupos farmacológicos.
- Analizar el impacto de la terapia farmacológica en la calidad de vida de las pacientes
- Comparar las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) asociadas a las terapias.

3. Materiales y métodos

3.1 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática a través de Internet en la base de datos bibliográfica MedLine (vía PubMed), hasta el 9 de abril del 2026.

Con el fin de asegurar la recuperación de información, se empleó el Tesauro MeSH (Medical Subject Headings), seleccionando los términos que más se ajustaban a los objetivos del trabajo. También se consultó la base de datos Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para identificar los términos de búsqueda adecuados.

Se estableció como eje central de la búsqueda el término clave “Endometriosis/drug therapy” para acotar los resultados a las intervenciones farmacológicas. Este descriptor se combinó con los términos “Quality of life”, “Pain” y “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” dando lugar a la siguiente ecuación de búsqueda:

("Endometriosis/drug therapy"[Mesh]) AND ("Quality of Life"[Mesh] OR "Pain"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh])

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Tras la obtención de los resultados iniciales, se definieron los siguientes filtros temporales y metodológicos: fecha de publicación en los últimos 10 años y el rango de edad “Adult: 19+ years”.

A continuación, se aplicaron una serie de criterios de selección para delimitar los artículos analizados.

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos que analicen los tratamientos farmacológicos contemplados en el trabajo.
- Que empleen como método de medición del dolor la Escala Visual Análoga (VAS), una escala horizontal de 10cm donde el 0cm representa no dolor y 10cm el máximo dolor imaginable.
- Que analicen la calidad de vida por medio de Endometriosis Health Profile Questionnaire (EHP-30), un cuestionario específico de la endometriosis que evalúa la calidad de vida.

Criterios de exclusión:

- Estudios que establezcan una distinción en pacientes operadas o no, al centrarse frecuentemente en recidivas postquirúrgicas y no en los objetivos del trabajo.
- Ensayos clínicos sin acceso al texto completo.

4. Resultados

Al aplicar la ecuación de búsqueda previamente mencionada en la base de datos MedLine de PubMed, se obtuvieron 733 resultados. Tras introducir los filtros: publicados en los últimos 10 años (345), “Free full text” y “Full text” (173) y adultos mayores de 19 años (81), la cifra se redujo a 81 artículos.

Los 81 artículos restantes se evaluaron mediante la lectura del título y el *abstract*, y se descartaron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente se seleccionaron 13 artículos para su análisis crítico.

En la *Figura 1* se muestra de forma esquemática el proceso de identificación y selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

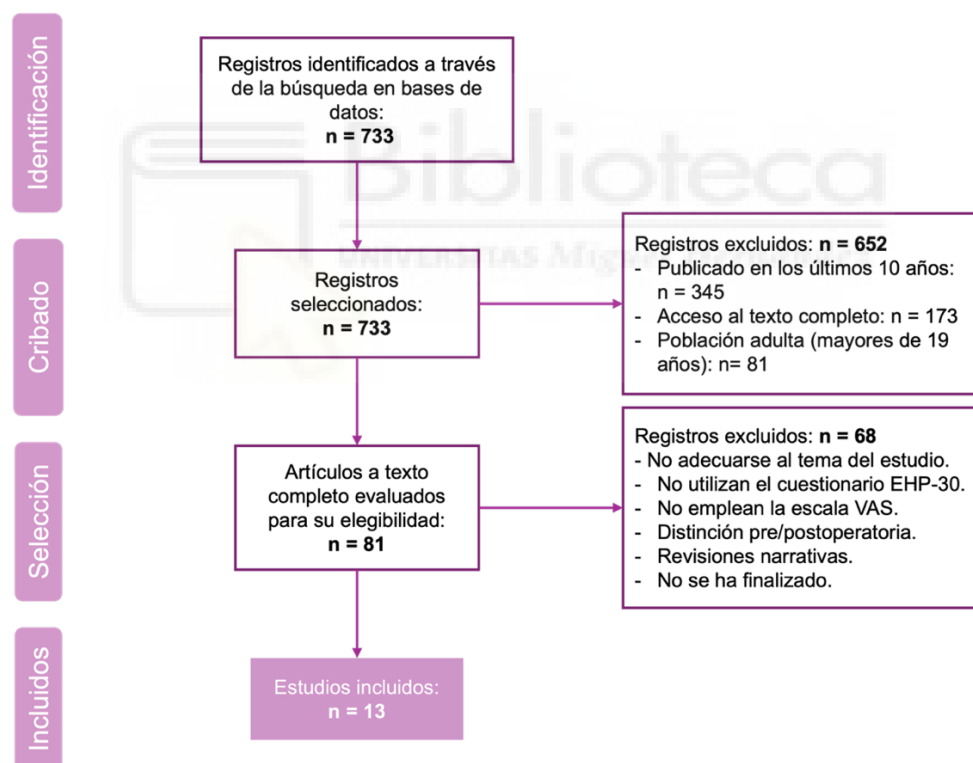


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

En la *Tabla 4* se observa un recopilatorio de los artículos finalmente seleccionados para la revisión bibliográfica.

Título	Autores y fecha	Fármaco	Tipo de estudio	Objetivo	Conclusión / Resultados
Efficacy and acceptability of dienogest among patients with endometriosis in Thailand	Ammarin Suwan; et. al, Enero 2026	Dienogest 2 mg	Ensayo prospectivo observacional	Evaluar la eficacia y seguridad del Dienogest en las mujeres de Tailandia	El Dianogest fue asociado con una reducción de dolor y un perfil de seguridad aceptable
Efficacy and Safety of 48-Week Low-Dose Dienogest Treatment in Patients with Endometriosis-Associated Dysmenorrhea: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Trial	Kyoko Kikuno; et. al, Diciembre 2025	Dienogest 1 mg/día y 2 mg/día	Ensayo clínico aleatorizado, abierto y de grupos paralelos	Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Dienogest durante 48 semanas (1mg/día vs 2mg/día) en pacientes con dismenorrhea asociada a la endometriosis	Ambos grupos demuestran una reducción significativa del dolor menstrual. El valor medio de VAS disminuyó un 44.63 y 54.19mm en los grupos de 1mg/día y 2mg/día
Impact of Long-Term Dienogest Therapy on Quality of Life in Asian Women with Endometriosis: the Prospective Non-Interventional Study ENVISIOeN	Kitirat Techatraisak; et. al, Abril 2022	Dienogest 2 mg/día	Ensayo prospectivo observacional no intervencionista	Evaluar la calidad de vida empleando el EHP-30	Dienogest mejora la calidad de vida en mujeres diagnosticadas de endometriosis
Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice	Kitirat Techatraisak; et. al, Abril 2022	Dienogest 2 mg/día	Ensayo prospectivo, multicéntrico y no intervencionista	Evaluar la influencia de Dienogest en la calidad de vida	La terapia con dienogest disminuyó los valores del cuestionario EHP-30. El dolor se mejoró en un 78,4 de los pacientes
Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Yutaka Osuga; et. Al, Febrero 2021	Relugolix 10 mg, 20 mg y 40 mg	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo	Evaluar la eficacia y seguridad de tres dosis distintas de Regulolix, comparado con placebo y leuprorelina en mujeres con dolor asociado a la endometriosis	La administración de Relugolix alivia el dolor relacionado con la endometriosis de forma dosis-dependiente y es, en general, bien tolerado

Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study	Tasuku Harada; et. Al, Marzo 2022	Relugolix 40 mg	Ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad	Evaluar la eficacia y seguridad de 40mg de Relugolix en comparación con la misma dosis de Leuprorelina en mujeres con dolor asociado con la endometriosis	Relugolix fue no inferior a Leuprorelina para tratar el dolor asociado a la endometriosis. Los perfiles de seguridad de ambos fueron similares
Impact of relugolix combination therapy on functioning and quality of life in women with endometriosis-associated pain	Sawsan As-Sanie; et. Al, Octubre 2024	Terapia combinada con Relugolix, compuesta por 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona	Estudio de extensión a largo plazo, de un solo brazo y abierto, correspondiente a los ensayos de fase 3 SPIRIT	Evaluar el efecto de la terapia combinada con relugolix, administrada hasta por 2 años, sobre la calidad de vida mediante el cuestionario Endometriosis Health Profile EHP - 30	La reducción sostenida del dolor asociado a la endometriosis se acompañó de mejoras evidentes en la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud.
Efficacy and safety of the combination of estetrol 15 mg/drospirenone 3 mg in a cyclic regimen for the treatment of endometriosis-associated pain and objective gynecological findings: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study	Tasuku Harada; et. Al, Julio 2024	Estretol 15 mg y drospirenona 3 mg	Estudio de grupos paralelos, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración	Evaluar la eficacia y seguridad de la administración cíclica de 24 semanas de estetrol (15 mg) y drospirenona (3 mg) en pacientes japonesas con endometriosis	La combinación de estetrol y drospirenona trata de manera eficaz el dolor asociado a la endometriosis y mejora los hallazgos clínicos ginecológicos
Comparison of dienogest or combinations with ethinylestradiol/estradiol valerate on the pain score of women with endometriosis: A prospective cohort study	Aslihan Yurtkal, Mahmut Oncul, Julio 2024	Dienogest cíclico, 0,03 mg de etinilestradiol combinado con 2 mg de dienogest y valerato de estradiol combinado con 2 mg de dienogest	Estudio observacional de cohorte prospectivo	Comparar la eficacia de Dienogest frente a anticonceptivos orales de bajo costo evaluando la puntuación de la escala visual analógica (VAS) del dolor pélvico.	Se considera más razonable utilizar medicamentos anticonceptivos orales rentables en lugar del costoso dienogest, ya que todos los fármacos evaluados presentan la misma eficacia y éxito en el tratamiento

Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial	Tasuku Harada, et. Al, Noviembre 2017	Etinilestradiol 20 µg y drospirenona 3 mg en un régimen extendido flexible	Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	Investigar la eficacia y la seguridad del etinilestradiol 20 µg/drospirenona 3 mg en un régimen extendido flexible en comparación con un placebo para el tratamiento del dolor pélvico asociado a la endometriosis.	El tratamiento en régimen extendido flexible mejoró el dolor pélvico asociado a la endometriosis y demostró ser bien tolerado
Effects of Etonogestrel implants on pelvic pain and menstrual flow in women suffering from adenomyosis or endometriosis: Results from a prospective, observational study	Xiaocen Niu, et. Al, Enero 2021	Implante anticonceptivo de etonogestrel	Estudio prospectivo observacional	Evaluar los efectos del implante de Etonogestrel sobre el dolor pélvico y sangrado menstrual en mujeres que requieren anticoncepción reversible de acción prolongada y que padecen adenomiosis o endometriosis	Se confirmó la eficacia de los implantes de etonogestrel en la reducción del dolor pélvico y del flujo menstrual en pacientes con adenomiosis o endometriosis
Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial	Nelsilene Carvalho, et. Al, Noviembre 2018	Implante anticonceptivo de Etonogestrel y el sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel de 52 mg	Ensayo clínico aleatorizado de no-inferioridad, de grupos paralelos y abierto	Evaluar la eficacia de un implante anticonceptivo de liberación de etonogestrel o el sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel de 52 mg en el control del dolor pélvico asociado a la endometriosis	Se demostró que ambos anticonceptivos mejoraron significativamente el dolor pélvico, la dismenorrea y la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con endometriosis
Comparison of quality of life in patients with endometriosis undergoing treatment with progestins, oral contraceptives pills (OCP), and GnRH agonists	Mania Kaveh, et. Al, Agosto 2025	Progestágenos, píldoras anticonceptivas orales y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina	Estudio prospectivo, observacional y comparativo.	Comparar la calidad de vida en pacientes con endometriosis que reciben tratamiento con progestágenos, píldoras anticonceptivas orales y agonistas de GnRH	Los tres enfoques de tratamiento demostraron resultados comparables en términos de la calidad de vida de las pacientes diagnosticadas con endometriosis

Tabla 4: Características de los estudios seleccionados.

5. Discusión

5.1 Manejo del dolor

La endometriosis afecta negativamente a las personas que la padecen en múltiples aspectos, como en su vida social, éxito profesional y decisiones laborales o relaciones interpersonales. El síntoma más incapacitante se trata del dolor pélvico y dismenorrea. Por ello, es esencial evaluar cómo este factor varía según el fármaco empleado.

5.1.1 Diseño de los estudios y criterios de inclusión de las participantes.

En este apartado se analizan 6 ensayos clínicos aleatorizados y 3 estudios prospectivos que evalúan la eficacia de diferentes fármacos y dosis frente al dolor, midiendo los resultados con la Escala Visual Análoga.

Los ensayos clínicos Tasuku Harada 1 (6) y 2 (7) se encuentran en fase 3, ambos son aleatorizados y doble ciego. Tasuku Harada 1 es un ensayo de doble simulación y no inferioridad, mientras que el 2 es controlado por placebo y tiene una fase de extensión abierta. Los artículos Yutaka Osuga (8), Tasuku Harada 3 (9) y Kyoko Kikuno (10) son multicéntricos realizados en diferentes ubicaciones de Japón. Los dos primeros tienen en común que son aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Yutaka Osuga además se encuentra en fase 2. Sin embargo, el de Kyoko Kikuno es de grupos paralelos y compara diferentes dosis de un mismo fármaco. El último ensayo clínico es el de Nelsilene Carvalho (11), que es aleatorizado y de no inferioridad. Los artículos de Ammarin Suwan (12), Aslihan Yurtkal (13) y Xiaocen Niu (14) son estudios prospectivos que aportan información útil sobre el comportamiento del tratamiento en condiciones más cercanas a la práctica clínica. El primero es de un único brazo, el segundo es un estudio de cohortes y el último es autocontrolado. Esta diversidad metodológica entre los estudios analizados permite estudiar el comportamiento de los fármacos bajo condiciones muy distintas, obteniendo así un abanico de información más amplio.

En cuanto a los criterios de inclusión, se seleccionaron mujeres adultas premenopáusicas, con edad mínima entre 18 y 20 años según el ensayo, y diagnosticadas de endometriosis. Kyoko Kikuno, Yutaka Osuga, Tasuku Harada 3 y Nelsilene Carvalho exigían un diagnóstico quirúrgico o por imagen, mientras que el resto de los estudios aceptaban diagnósticos clínicos. Algunos ensayos establecieron un umbral mínimo de VAS, como fue el caso de Ammarin Suwan, Tasuku Harada 1 y Tasuku Harada 3, con un valor de VAS igual o mayor a 4, 30mm o 40mm respectivamente. Todos los ensayos menos el de Yutaka Osuga permitían el uso de AINES según las necesidades de las pacientes.

El estudio con mayor tamaño muestral fue el de Yutaka Osuga, con 487 pacientes aleatorizados divididos en 5 grupos. El ensayo más pequeño fue el de Ammarin Suwan, que involucró a 62 participantes.

5.1.2 Fármacos empleados, dosis administradas y duración del tratamiento.

Los artículos incluidos en esta revisión analizan diferentes alternativas farmacológicas para el abordaje del dolor asociado a la endometriosis. Los tratamientos evaluados se clasifican en cuatro grupos: progestágenos orales (Dienogest), antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), combinaciones de estrógeno-progestágeno y dispositivos hormonales de liberación prolongada.

Dienogest aparece como uno de los tratamientos más repetidos. Se trata de un progestágeno de administración oral que presenta alta afinidad por los receptores de progesterona, lo que permite que se pueda administrar de forma continua. Este fármaco se utiliza en los ensayos de Ammarin Suwan, Kyoko Kikuno y Aslihan Yurtkal. En el primer artículo se administra dienogest 2 mg una vez al día durante 24 semanas, con controles a mitad y final del tratamiento, lo que permitió registrar la evolución del dolor y registrar acontecimientos adversos durante el seguimiento. El segundo ensayo también se centra en este fármaco, pero compara dos dosis distintas en un periodo de tratamiento más prolongado. Las pacientes fueron asignadas a dienogest 1 mg/día o dienogest 2 mg/día

durante 48 semanas, con el objetivo de evaluar la eficacia frente a la dismenorrea y comprobar si una dosis inferior podría mantener una eficacia suficiente con un perfil de seguridad más favorable. Participaron un total de 88 pacientes que recibían dos veces al día 0,5 mg o 1 mg de Dienogest, según el grupo al que pertenecían, y se realizaron controles en las semanas 12, 24, 36 y 48. El último ensayo con este fármaco es el de Aslihan Yurtkal, que compara la eficacia frente al dolor con anticonceptivos orales combinados que contienen el mismo progestágeno. Para ello, 60 pacientes se dividieron en tres grupos que recibieron dienogest 2 mg en régimen continuo, etinilestradiol 0,03 mg combinado con dienogest 2 mg o valerato de estradiol combinado con dienogest 2 mg. El seguimiento se realizó tras seis ciclos de tratamiento, momento en el que se volvió a evaluar el dolor mediante la escala VAS.

Dentro de los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, el fármaco más destacado es relugolix. Los antagonistas de GnRH se desarrollaron para evitar el incremento transitorio en la secreción de gonadotropinas que ocurre al iniciar el tratamiento con los agonistas de esta hormona, como la leuprorelina, que empeora los síntomas. Por el contrario, relugolix consigue una supresión estrogénica inmediata, considerándose una alternativa mejor tolerada y con un perfil de seguridad aceptable. Estos datos se ven representados en los ensayos de Yutaka Osuga y Tasuku Harada 1. En el primero se evaluaron tres dosis de relugolix: 10 mg, 20 mg y 40 mg una vez al día durante 12 semanas, junto con un grupo control de placebo y un grupo de referencia con leuprorelina 3,75 mg administrada por vía subcutánea cada 4 semanas. De esta forma, se consiguió analizar la existencia de una respuesta dosis-dependiente de relugolix y su comparación con leuprorelina. Por otro lado, el ensayo de Tasuku Harada 1 evaluó relugolix 40 mg, que era la dosis mayor del ensayo anterior, y leuprorelina 1,88 mg o 3,75 mg cada 4 semanas durante 24 semanas. Debido a la duración del estudio se consiguió observar el efecto de ambos fármacos en un periodo de tiempo superior.

Otro grupo repetido de tratamientos son las combinaciones hormonales estrógeno – progestágeno. Las guías clínicas recomiendan estas combinaciones como tratamiento de primera línea. Es común que estas terapias se administren

siguiendo un régimen cíclico de 28 días (21 + 7), por su similitud con la duración del ciclo menstrual fisiológico. No obstante, no existe evidencia científica sólida que demuestre ventajas terapéuticas específicas al utilizar este régimen frente a pautas continuas. El ensayo de Tasuku Harada 3 evalúa la combinación de estreptol 15 mg/drospirenona 3 mg durante 24 semanas, es decir, seis ciclos consecutivos. Es un ensayo controlado por placebo y estudia una combinación con menor actividad estrogénica, lo que podría ser relevante para tratamientos prolongados. El artículo Tasuku Harada 2 analizó etinilestradiol 20 µg /drospirenona 3 mg en un régimen flexible extendido. A diferencia de las pautas cíclicas tradicionales como la mencionada anteriormente, este régimen consiste en un ciclo repetitivo de 120 días de comprimidos activos seguidos de un intervalo de 4 días libres de fármaco. El estudio incluyó una fase de doble ciego de 24 semanas seguida de una extensión abierta hasta las 52 semanas, lo que permitió valorar la tolerabilidad a largo plazo. Fue un estudio de tres brazos en el que los participantes se dividieron en etinilestradiol/drospirenona, dienogest y placebo. En la fase de extensión, el grupo placebo comenzó el tratamiento con etinilestradiol/drospirenona.

Por último, los ensayos de Xiaocen Niu y Nelsilene Carvalho estudian tratamientos hormonales de liberación prolongada. Estos son una alternativa a los progestágenos orales que podrían favorecer la adherencia, especialmente en enfermedades como la endometriosis que requieren un tratamiento de larga duración. El primer ensayo evalúa el implante subcutáneo de etonogestrel de 68 mg, durante 24 meses. El implante se introduce entre los días 1 y 5 del ciclo menstrual y libera progresivamente progestágeno permitiendo una acción prolongada. Se realizaron controles a los 1, 6, 12 y 24 meses desde el inicio para valorar el dolor pélvico por medio de VAS. Por otro lado, el ensayo de Nelsilene Carvalho compara el implante anticonceptivo de etonogestrel con el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel de 52 mg. Se trata de un ensayo de no inferioridad con una duración de seis meses y controles mensuales. Ambos dispositivos se insertaron en los primeros cinco días del ciclo menstrual y se evaluaron mediante registros diarios de dolor pélvico y dismenorrea mediante VAS.

Como se ha mencionado, la duración del tratamiento varía de forma notable entre los estudios. Algunos ensayos, como el de Yutaka Osuga, valoran periodos cortos de 12 semanas. La duración más repetida es la de 24 semanas, que coincide en cinco ensayos, ya que permite valorar la eficacia a medio plazo. El ensayo de Kyoko Kikuno amplía el seguimiento hasta las 48 semanas, aportando información a la eficacia y seguridad de dienogest a largo plazo. Finalmente, el ensayo de mayor duración fue el de Xiaocen Niu, que alcanza los 24 meses, lo que permite observar los efectos del fármaco durante más tiempo, y así evaluar su aplicación en una enfermedad crónica como ocurre con la endometriosis.

5.1.3 Comparación de la eficacia analgésica mediante la escala visual analógica (VAS).

La escala visual analógica (VAS) fue la herramienta más utilizada en los ensayos revisados para valorar la evolución del dolor asociado a la endometriosis. Esta escala permite cuantificar la intensidad del dolor percibido por la paciente, habitualmente en una línea de 0 a 10 cm o de 0 a 100 mm, donde 0 indica la ausencia del dolor y los valores más altos el peor dolor imaginable. Aunque se trate de una medida autorreferida, su uso repetido en los estudios analizados permite comparar la evolución del dolor antes y después del tratamiento. La fuerza de la evidencia varía según el diseño del estudio y la duración. Por ello, se diferencia entre estudios observacionales, ensayos controlados por placebo y ensayos de no inferioridad.

En primer lugar, dentro de los estudios observacionales encontramos el de Ammarin Suwan. En este, el tratamiento con dienogest 2 mg durante 24 semanas se asoció con una disminución significativa del dolor global asociado a la endometriosis, pasando de una puntuación de VAS de $7,5 \pm 1,5$ al inicio a $2,8 \pm 2,2$ a las 12 semanas y a $1,9 \pm 1,7$ a las 24 semanas. Además, se observaron descensos significativos en la dismenorrea, el dolor pélvico crónico y la dispareunia, todo ello con valores de $p < 0,001$. Estos resultados sugieren que dienogest mejora el dolor global y también las distintas manifestaciones clínicas dolorosas de la endometriosis. De este ensayo destaca que la mayor parte de la mejoría se produjo durante las primeras 12 semanas, ya que la diferencia entre

la semana 12 y la 24 no fue estadísticamente significativa para el dolor global, la dismenorrea, el dolor pélvico crónico ni la dispareunia. Esto se puede interpretar como que el efecto analgésico de dienogest podría aparecer de forma relativamente temprana y mantenerse posteriormente, no aumentar de forma progresiva durante el tratamiento.

El ensayo de Xiaocen Niu, que analizaba el efecto del implante de etonogestrel, también mostró una reducción muy marcada del dolor pélvico. En este estudio prospectivo observacional, el VAS disminuyó desde $6,39 \pm 2,35$ antes de la implantación hasta $0,17 \pm 0,69$ a los 24 meses, con diferencias significativas respecto al valor basal. Este descenso es uno de los más pronunciados entre los estudios revisados, lo que remarca la eficacia analgésica del implante. Sin embargo, una limitación de este ensayo es que incluía a pacientes tanto con endometriosis como con adenomiosis, por lo que sus resultados no son exclusivos de la enfermedad estudiada.

El ensayo de Kyoko Kikuno aporta información especialmente útil acerca del dienogest, ya que compara dos dosis de este fármaco durante un periodo de tiempo prolongado de 48 semanas. En este ensayo aleatorizado abierto, tanto dienogest 1 mg/día como 2 mg/día redujeron significativamente el dolor menstrual. La reducción media fue de 44,63 mm en el grupo de 1 mg/día y de 54,19 mm en el grupo de 2 mg/día. No obstante, la diferencia entre ambos grupos fue de -9,57 mm, con un intervalo de confianza de -22,7 a 3,65, por lo que no se pudo confirmar estadísticamente la no inferioridad de la dosis de 1 mg/día frente a la de 2 mg/día. Ambas dosis fueron eficaces para disminuir el dolor menstrual, pero la dosis estándar de 2 mg/día ofrece una reducción algo mayor. Además, la disminución del VAS fue más rápida en este grupo durante la fase inicial del tratamiento.

En el ensayo de Aslihan Yurtkal, se incluye el dienogest pero desde una perspectiva distinta. En este estudio prospectivo de cohortes se evalúan tres grupos de 20 participantes cada uno: dienogest 2 mg, etinilestradiol/dienogest y valerato de estradiol/dienogest. Los tres grupos mostraron una disminución estadísticamente significativa del VAS a los seis meses, sin diferencias

significativas entre ellos. En concreto, las puntuaciones descendieron de 7,2 a 3,3 en el grupo de dienogest, de 7,85 a 4,0 en el grupo de etinilestradiol/dienogest y de 7,65 a 4,6 en el grupo de valerato de estradiol/dienogest, siendo significativa la reducción entre los tres grupos. Estos resultados sugieren que los anticonceptivos combinados que contienen dienogest pueden alcanzar una eficacia analgésica similar a la del dienogest en monoterapia.

El ensayo de Yutaka Osuga es controlado con un grupo placebo, lo que incrementa la solidez de sus resultados. Evaluó relugolix en diferentes dosis, 10, 20 y 40 mg, y mostró una respuesta dosis dependiente. Los cambios medios en el VAS del dolor pélvico fueron de -6,2 mm, -8,1 mm y -10,4 mm respectivamente. Además, el grupo de leuprorelina mostró una reducción de -10,6 mm. Este ensayo es especialmente relevante porque permite observar una relación dosis–respuesta e incluye placebo y comparador activo, la leuprorelina. Sumado a esto, la reducción de VAS del grupo de relugolix 40 mg y leuprorelina fue similar, lo que sugiere que esta dosis es la más eficaz dentro de las evaluadas y podría considerarse como una alternativa al agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Continuando con esta idea, el ensayo de Tasuku Harada 1 comparó relugolix 40 mg/día frente a leuprorelina en un ensayo fase 3 de no inferioridad. En este caso, relugolix fue no inferior a leuprorelina para el tratamiento del dolor pélvico asociado a endometriosis, con una reducción de VAS de $-52,6 \pm 1,3$ frente a $-57,5 \pm 1,4$ respectivamente. El valor de VAS comenzó a disminuir durante el primer mes de tratamiento y continuó a un ritmo similar a lo largo de las 24 semanas para ambos grupos. La importancia de este ensayo recae en que compara relugolix con un tratamiento hormonal ya establecido y, aunque la leuprorelina mostró una reducción ligeramente mayor, la diferencia no fue suficiente para no demostrar la no inferioridad, lo que respalda su posible uso como alternativa oral a los agonistas de la GnRH.

En cuanto a las combinaciones hormonales estrógeno-progestágeno, el ensayo de Tasuku Harada 3 evaluó estreptol 15 mg/drospirona 3 mg durante 24

semanas. El tratamiento redujo el VAS del dolor pélvico en -33,2 mm frente a -22,2 mm en el grupo placebo, con una diferencia significativa entre grupos de -8,5 mm. Además, el 53,2 % del grupo tratado alcanzó una reducción $\geq 30\%$ del VAS frente al 29,6% del placebo, y el 36,4% alcanzó una reducción $\geq 50\%$ frente al 12,3% en el grupo placebo. Estos datos son relevantes porque muestran una mayor proporción de pacientes con respuesta clínicamente significativa.

El ensayo de Tasuku Harada 2 también mostró superioridad frente a placebo con una combinación hormonal, en este caso etinilestradiol 20 μg /drospirenona 3 mg en un régimen flexible extendido. A las 24 semanas, la reducción del dolor pélvico asociado a endometriosis fue claramente mayor con la combinación hormonal que con placebo. El valor de VAS pasó de $77,2 \pm 16,5$ mm a $40,5 \pm 25,1$ mm en el grupo etinilestradiol 20 μg /drospirenona 3 mg, mientras que en el grupo placebo pasó de $77,7 \pm 15,6$ mm a $66,4 \pm 21,8$ mm. Estos resultados muestran que los regímenes hormonales extendidos pueden ser eficaces en el control del dolor ya que, al reducir los episodios de sangrado por privación se evita la dismenorrea asociada.

Por último, el ensayo de Nelsilene Carvalho compara dos tratamientos de liberación prolongada: el implante de etonogestrel y el sistema intrauterino liberador de levonogestrel de 52 mg. Ambos tratamientos redujeron significativamente el dolor pélvico y la dismenorrea, sin diferencias significativas entre los grupos. A los seis meses, el dolor pélvico no cíclico descendió de $7,6 \pm 1,7$ a $2,0 \pm 2,4$ con el implante de etonogestrel y de $7,4 \pm 1,7$ a $1,9 \pm 1,7$ con el sistema intrauterino. La dismenorrea también se redujo significativamente, de $7,5 \pm 1,7$ a $2,2 \pm 3,2$ con etonogestrel y de $7,3 \pm 1,7$ a $1,9 \pm 2,2$ con levonogestrel. Este estudio es especialmente útil porque muestra dos opciones anticonceptivas de larga duración que pueden ofrecer un control analgésico similar, lo que puede ser importante en pacientes que desean evitar tratamientos orales.

Al comparar los resultados, se observa que las mayores reducciones del VAS aparecen en estudios con valores iniciales de VAS elevados y seguimiento de 24 semanas o más. Sin embargo, no se puede concluir que un tratamiento sea

superior solo por la reducción del VAS, ya que las escalas no se expresan igual en todos los ensayos y los tipos de dolor y diseños metodológicos son diferentes. En cuanto a la evolución temporal, muchos tratamientos producen una reducción importante del dolor en las primeras semanas, que posteriormente tiende a estabilizarse. Por ejemplo, esto se observa con dienogest en el ensayo de Ammarin Suwan, donde la reducción entre el inicio y la semana 12 fue clara, pero el cambio hasta la semana 14 fue menor.

Teniendo en cuenta lo observado en este apartado, los ensayos analizados muestran una disminución consistente del dolor asociado a endometriosis medido por la Escala Visual Analógica. Los progestágenos como dienogest, antagonistas de la GnRH como relugolix, las combinaciones estrógeno-progestágeno y los dispositivos de liberación prolongada demostraron eficacia analgésica en diferentes contextos. No obstante, la comparación directa entre tratamientos debe realizarse con precaución debido a la heterogeneidad de los estudios. La elección terapéutica no debe basarse únicamente en la reducción del VAS, también entran en juego otros factores como la rapidez de respuesta, el perfil de seguridad, la preferencia del paciente o la necesidad de anticoncepción.

5.2 Calidad de vida

Valorar la calidad de vida en pacientes con endometriosis constituye un pilar fundamental dentro del abordaje terapéutico, ya que esta enfermedad afecta a dimensiones físicas, emocionales, sociales y funcionales de la vida diaria. La herramienta elegida para medir este factor es el cuestionario *Endometriosis Health Profile-30* (EHP-30). Este cuestionario es un instrumento que evalúa cinco escalas puntuables: Dolor, Falta de control o impotencia, Apoyo social, Bienestar emocional y Autoestima. Además, dispone de seis módulos complementarios opcionales que pueden utilizarse junto al cuestionario principal para analizar áreas del estado de salud que no afectan por igual a todas las pacientes con endometriosis. Dichos módulos abarcan: Trabajo, Relación con

los hijos, Relaciones sexuales, Infertilidad y Satisfacción con la profesión médica (15).

5.2.1 Diseño de los estudios y criterios de inclusión de las participantes.

Los ensayos de Kitirat Techatraisak 1 (16) y 2 (17) pertenecen al mismo estudio, ENVISIOeN, centrado en mujeres asiáticas con endometriosis tratadas con dienogest. Se trata de un estudio prospectivo, no intervencional, multicéntrico y desarrollado en condiciones de práctica clínica real, lo que permite observar cómo evoluciona la calidad de vida de las pacientes fuera del contexto más controlado de un ensayo clínico. El ensayo Kitirat Techatraisak 2, correspondiente al análisis intermedio, indica que el estudio se llevó a cabo en 36 centros de varios países asiáticos, incluyendo Tailandia, Indonesia, República de Corea, Malasia, Filipinas y Singapur. En cuanto a los criterios de inclusión del estudio ENVISIOeN, se seleccionaron mujeres asiáticas de mayores de 18 años, con diagnóstico clínico o quirúrgico de endometriosis, presencia de dolor pélvico asociado a endometriosis y decisión médica previa de iniciar tratamiento con dienogest.

El ensayo de Sawsan As-Sanie (18) es una extensión a largo plazo de los ensayos de fase 3 SPIRIT. Las participantes eran mujeres premenopáusicas con dolor moderado-severo asociado a endometriosis que habían completado previamente los ensayos SPIRIT y fueron posteriormente incluidas en la fase de extensión. Al tratarse de una extensión, puede darse sesgo de selección ya que las pacientes que continúan en estudios de larga duración suelen ser aquellas que toleran mejor el tratamiento. Aun así, la longitud del ensayo es especialmente útil para analizar la evolución de la calidad de vida.

Por último, el ensayo de Mania Kaveh (19) es un estudio prospectivo, observacional y comparativo realizado en pacientes con endometriosis tratadas con tres grupos farmacológicos. Los criterios de inclusión fueron más restrictivos, incluyeron pacientes de 18 a 45 años, diagnosticadas de endometriosis mediante

técnicas de imagen y debían presentar síntomas clínicos de la endometriosis, como dolor pélvico o dismenorrea, con una puntuación VAS superior a 6.

Comparando los cuatro estudios, todos incluyen mujeres con endometriosis y síntomas clínicos, pero difieren en los diseños del ensayo y la duración. Los ensayos Kitirat Techatraisak 1 y 2 valoran la evolución de la calidad de vida con en condiciones reales, mientras que el de Sawsan As-Sanie muestra un seguimiento prolongado de la calidad de vida en una población procedente de ensayos en fase 3. Por su parte, el ensayo de Mania Kaveh permite comparar grupos terapéuticos, aunque con una muestra más pequeña y más limitado en el tiempo.

5.2.2 Fármacos empleados, dosis administradas y duración del tratamiento.

Los ensayos incluidos en este apartado evalúan distintos grupos farmacológicos dirigidos al manejo de la endometriosis y, de forma específica, su repercusión sobre la calidad de vida.

Los ensayos de Kitirat Techatraisak 1 y 2 pertenecen al estudio ENVISIOeN y evalúan el tratamiento con dienogest 2 mg al día. En el ensayo 2 corresponde al análisis intermedio de 6 meses, mientras que el ensayo de Kitirat Techatraisak 1 corresponde al análisis a largo plazo del mismo estudio, con un seguimiento de 24 meses. De esta forma, el ensayo 2 muestra la respuesta inicial en calidad de vida, mientras que el 1 permite valorar si la mejoría se mantiene con el tratamiento prolongado. Por tanto, aunque ambos artículos emplean el mismo fármaco y la misma dosis, su utilidad es diferente y la visión a largo plazo resulta imprescindible en una enfermedad crónica como es la endometriosis.

El ensayo de Sawsan As-Sanie analiza la terapia combinada con relugolix, formada por relugolix 40 mg, estradiol 1 mg y acetato de norestisterona 0,5 mg. Esta combinación se administró en el contexto de la extensión a largo plazo de los ensayos SPIRIT y se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario EHP-30 hasta las 104 semanas, dos años aproximadamente. En especial, este

ensayo distinguió 3 grandes grupos: pacientes que recibieron relugolix combinado desde el principio, pacientes que pasaron de placebo a relugolix combinado, y pacientes con relugolix diferido, es decir, relugolix 40 mg en monoterapia durante 12 semanas seguido de relugolix combinado durante otras 12 semanas.

El último ensayo es el de Mania Kaveh, que compara tres grandes grupos de tratamiento: anticonceptivos orales combinados, progestágenos y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. La muestra se distribuyó en tres grupos de 39, 74 y 22 pacientes respectivamente. En el ensayo no se detalla el fármaco específico dentro del grupo farmacológico que emplea cada participante ni la dosis administrada. Se limita a comparar las familias terapéuticas. En cuanto a la duración, se establecía que las pacientes debían haber estado recibiendo tratamiento continuado durante un mínimo de 3 meses antes de completar el EHP-30. La duración total del tratamiento podía variar entre 3 y 12 meses, pero para homogeneizar la evaluación, la calidad de vida se valoró en el control de los 3 meses en todos los grupos.

Teniendo en cuenta los cuatro ensayos, la duración de los tratamientos es uno de los factores que varía entre ellos. El ensayo de Mania Kaveh evalúa la calidad de vida a corto plazo y su objetivo principal es contrastar categorías terapéuticas. Los ensayos Kitirat Techatraisak 1 y 2 presentan resultados a los 6 y 24 meses, lo que permite valorar un seguimiento más continuado en el tiempo y, por último, el ensayo de Sawsan As-Sanie alcanza la mayor duración, prolongándose por 104 semanas. Estas diferencias permiten observar la calidad de vida desde diferentes momentos del tratamiento: la respuesta inicial, consolidación a medio plazo y mantenimiento prolongado.

5.2.3 Comparación de la calidad de vida mediante el cuestionario Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30).

Todos los ensayos evaluados en este apartado emplean como herramienta para medir la calidad de vida el cuestionario *Endometriosis Health Profile-30*. Las puntuaciones se expresan en una escala de 0 a 100, donde 0 representa la mejor

calidad de vida posible y 100 la peor, por lo que la disminución de la puntuación tras el tratamiento se interpreta como una mejoría clínica.

En primer lugar, el ensayo de Kitirat Techatraisak 2, correspondiente al análisis intermedio del estudio ENVISIOeN, utilizó el EHP-30 y evaluó los dominios centrales y modulares. Los resultados muestran una clara mejora a los seis meses, dienogest redujo las puntuaciones de EHP-30 en todos los dominios evaluados, lo que indica una mejoría global de la calidad de vida. La mejoría más destacada se produjo en el dominio del dolor, que mejoró en el 78,4% de las pacientes y, en menor medida, en el control, con una mejora en el 70,5% de las participantes. Cabe destacar que en la discusión se indica que las mejoras se observaron en todos los dominios, pero que áreas como el apoyo social o la autoestima podrían estar menos influidas por el tratamiento, ya que dependen de factores psicosociales distintos al dolor pélvico asociado a endometriosis.

El análisis final del estudio ENVISIOeN se observa en el ensayo de Kitirat Techatraisak 1, que permite valorar si la mejoría observada a los seis meses se mantiene a largo plazo. En este estudio, las puntuaciones de los dominios centrales del EHP-30 mejoraron a los seis meses y continuaron mejorando hasta los 24 meses, cuando finalizó el ensayo. En el dominio del dolor, la puntuación media pasó de 37,5 al inicio a 8,4 a los 6 meses y 3,9 a los 24 meses. El cambio medio respecto al valor basal fue de $-28,9 \pm 27,5$ a los 6 meses y de $-34,0 \pm 28,4$ a los 24 meses. Este dominio fue el que mostró una de las mejorías más destacadas. En cuanto al resto de dominios centrales, en control e impotencia la puntuación basal fue de 35,3, descendió a 11,4 a los 6 meses y a 5,7 a los 24 meses, con cambios medios de -23,7 y -28,5 respectivamente. En bienestar emocional, la puntuación pasó de 32,3 al inicio a 17,7 a los 6 meses y 9,8 a los 24 meses. En apoyo social, se redujo de 27,7 a 14,4 y posteriormente a 8,4. Finalmente, en autoestima el cambio fue menos marcado, desde 20,6 al inicio hasta 11,7 y 7,1 a los 6 y 24 meses. Una aportación relevante de este ensayo es que incluye los módulos complementarios opcionales, lo que permite analizar dimensiones más concretas enfocadas a la vida cotidiana de las pacientes. En el módulo de trabajo, la puntuación media pasó de 30,4 al inicio a 7,5 a los 6 meses y 2,8 a los 24 meses, con cambios de -22,4 y -25,4, respectivamente. En

la relación con los hijos, la puntuación descendió de 25,5 a 6,7 y posteriormente a 2,4. En el módulo de las relaciones sexuales, la puntuación pasó de 28,1 a 15,0 a los 6 meses y a 11,1 a los 24 meses, mostrando una mejoría moderada pero mantenida. En cuanto a la percepción del tratamiento, la puntuación se redujo de 19,9 a 11,2 y después a 6,9. Finalmente, en el módulo de infertilidad, la puntuación descendió de 29,0 al inicio a 20,2 a los 6 meses y 14,2 a los 24 meses. Al comparar ambos estudios, se muestra claramente como la mejoría aparece a los 6 meses y se mantiene y progresa hasta el final de los 24 meses. Los resultados del ensayo Kitirat Techatraisak 1 muestran que la reducción del dolor puede traducirse en una recuperación en muchos otros factores, afectando positivamente a la actividad laboral, la vida familiar y la percepción del tratamiento.

En el ensayo de Sawsan As-Sanie, que analiza la terapia combinada con relugolix, también muestra una mejoría importante de la calidad de vida. En las 277 mujeres tratadas con relugolix combinado, el dominio del dolor mejoró un 57,8% a la semana 24, un 66,4% a la semana 52 y un 72,2% a la semana 104. Esto representa cambios medios en la escala del EHP-30 de -32,8, -37,7 y -41,3 respectivamente. Además, la proporción de mujeres con una mejoría clínicamente significativa en el dominio del dolor fue de 75,9 % a la semana 24, 83,6% a la semana 52 y 88,6% a la semana 104. En cuanto al resto de dominios analizados por el cuestionario EHP-30, el bienestar emocional mejoró un 45% a la semana 24, un 46% a la semana 52 y un 57% a la semana 104. El dominio del control y la impotencia mostró una mejoría del 55%, 65% y 70% en esos mismos tiempos. El apoyo social mejoró un 46%, 54% y 62%, mientras que el de autoestima mejoró un 46% a la semana 24 y un 54% tanto a la semana 52 como a la 104. La puntuación total del EHP-30 también descendió de forma progresiva, con mejorías del 52,6%, 60,5% y 66,5%, pasando de un valor de 57,1 al inicio a 24,6, 19,7 y 16,2, respectivamente. Un aspecto destacable del ensayo de Sawsan As-Sanie fue la correlación positiva observada por los autores entre la reducción de la dismenorrea y del dolor pélvico no menstrual y la mejoría de los dominios no dolorosos del cuestionario EHP-30, como el control e impotencia o el bienestar emocional. Esto refuerza la idea del impacto que ejerce el dolor en la calidad de vida de las pacientes que sufren endometriosis, y como su

reducción repercute positivamente en la autonomía, estado emocional, autoestima e interacción social de las mismas.

En el ensayo de Mania Kaveh se comparan los valores del cuestionario EHP-30 entre tres grupos farmacológicos. Sin embargo, la interpretación de los resultados debe hacerse con prudencia ya que no existen diferencias significativas entre los grupos, por lo que no se puede afirmar que una de las estrategias terapéuticas sea superior a las demás en términos de calidad de vida. La puntuación media de la calidad de vida fue de $88,68 \pm 26,17$ en el grupo de los anticonceptivos orales combinados, $89,56 \pm 39,85$ con progestágenos y $105,25 \pm 31,66$ en las pacientes con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. Aunque el grupo tratado con agonistas de GnRH presentó una puntuación media más alta, que indicaría peor calidad de vida, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Otra diferencia de este ensayo es que no analiza módulos adicionales como trabajo, infertilidad o relaciones sexuales, por lo que su comparación es menos amplia que la del ensayo de Kitirat Techatraisak 1.

Los cuatro ensayos coinciden en afirmar la importancia de la calidad de vida en la evaluación terapéutica de la endometriosis. Al comparar los ensayos entre ellos, se observa que los estudios con seguimiento a lo largo del tiempo, como es el caso de Kitirat Techatraisak 1 y 2 y Sawsan As-Sanie, muestran una mejoría marcada de la calidad de vida tras el tratamiento. En el ensayo de Kitirat Techatraisak 1, la mejoría con dienogest aparece a los 6 meses y se mantiene hasta los 24 meses, con descensos especialmente importantes en los dominios del dolor y control e impotencia. En el ensayo de Sawsan As-Sanie, el relugolix combinado muestra una mejoría progresiva hasta las 104 semanas, con cambios muy marcados tanto en dolor como en puntuación total del EHP-30. Por último, el ensayo de Mania Kaveh aporta una comparación transversal entre tratamientos y no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

5.3 Reacciones Adversas

La valoración de las reacciones adversas es fundamental en el tratamiento farmacológico de la endometriosis, ya que se trata de una enfermedad crónica que con frecuencia requiere terapias prolongadas y puede afectar a la adherencia del tratamiento. El objetivo de este apartado es identificar las reacciones adversas más comunes y evaluar su gravedad. Para ello se analizarán los perfiles de seguridad de los ensayos incluidos en esta revisión.

5.3.1 Dienogest.

Dienogest es el fármaco más repetido en los ensayos incluidos, apareciendo en los estudios de Ammarin Suwan, Kyoko Kikuno, Kitirat Techatraisak 1 y 2, Aslihan Yurtkal y Tasuku Harada 2. En conjunto, los ensayos muestran que el perfil de seguridad es aceptable, aunque destacan algunos efectos adversos recurrentes.

Las alteraciones del sangrado son uno de los efectos adversos más constantes, En el ensayo de Ammarin Suwan, tras 24 semanas de dienogest, se observó amenorrea en el 55% de las pacientes, *spotting* en el 21,7% y sangrado irregular en el 10%. En el ensayo de Kitirat Techatraisak 2, el 31,5 % de las pacientes comunicaron reacciones adversas, siendo las más frecuentes amenorrea y *spotting*. En el ensayo de Tasuku Harada 2 el brazo de dienogest se utilizó como referencia para comparar el sangrado frente al régimen flexible con etinilestradiol/drospirenona, observándose que el *spotting* era un aspecto importante de la tolerabilidad.

La cefalea aparece de forma reiterada, pero en proporciones variables. En el ensayo de Ammarin Suwan se comunicó en el 14, 5% de las pacientes a las 12 semanas y en el 10% a las 24 semanas. En el ensayo de Kitirat Techatraisak 2, la cefalea aparece entre los efectos adversos más frecuentes, con 3,12% de los pacientes afectados. En el ensayo de Kyoko Kikuno, que compara dienogest 1 mg/día frente a 2 mg/día, la cefalea se notificó en el 35% del grupo de 1 mg y en el 41% del grupo de 2 mg.

El acné también se repite en varios estudios. En el ensayo de Ammarin Suwan fue uno de los eventos más frecuentes, afectando al 26,7% de las pacientes a las 24 semanas. En el ensayo Kitirat Techatraisak 2 se comunicó acné en el 2.31% de la muestra. Esta diferencia de frecuencia entre estudios se debe principalmente al tamaño de la muestra, ya que en el segundo ensayo este dato es significativamente mayor.

En cuanto a otras reacciones adversas, los cambios del estado de ánimo también se describen con dienogest. En el ensayo de Ammarin Suwan el ánimo deprimido se notificó en el 10% de las participantes a las 24 semanas. En el ensayo de Kyoko Kikuno se recogen síntomas como ansiedad, irritabilidad, ánimo deprimido, inestabilidad emocional, depresión, insomnio y cambios de humor, aunque distribuidos entre los grupos de 1 mg y 2 mg. En relación con la densidad mineral ósea, el ensayo de Kyoko Kikuno es el más importante dentro de dienogest, porque compara dosis. Aunque ambas fueron bien toleradas, el grupo de 1 mg/día mostró menor pérdida de densidad mineral ósea que el de 2 mg/día.

5.3.2 Relugolix y leuprorelina.

Los ensayos de Yutaka Osuga, Tasuku Harada 1 y Sawsan As-Sanie aportan información sobre relugolix, los primeros dos estudios comparándolo con leuprorelina. En conjunto, los efectos adversos más característicos son los relacionados con la supresión estrogénica.

La pérdida de densidad mineral ósea (DMO) es el efecto adverso más relevante en este grupo. En el ensayo de Yutaka Osuga se observó una disminución de la DMO dependiente de la dosis, -1% con relugolix 10 mg, -1,3% con 20 mg, -2,1% con 40 mg y -2,2% con leuprorelina. En el ensayo de Sawsan As-Sanie se introduce una idea importante, cuando relugolix se administra como terapia combinada con estradiol y acetato de noretisterona, se asocia una pérdida de DMO inferior al 1%.

Los sofocos son otro de los efectos adversos más característicos de los tratamientos sobre los receptores GnRH. En el ensayo de Yutaka Osuga se describen como uno de los principales efectos adversos, junto con la menstruación irregular, menorragia y *spotting*. Además, las reacciones adversas aumentaron con la dosis y fueron comparables al grupo de leuprorelina en la dosis de relugolix más alta. En el ensayo de Tasuku Harada 1, los efectos adversos con incidencia mayor al 10% fueron sofocos, *spotting*, cefalea y hemorragia genital. Las alteraciones del sangrado también fueron frecuentes, en específico en este mismo ensayo se alcanzaron valores altos de amenorrea al final del tratamiento.

5.3.3 Anticonceptivos orales combinados.

En este apartado se incluyen los ensayos de Tasuku Harada 3, Aslihan Yurtkal, Tasuku Harada 2 y Mania Kaveh, con combinaciones como estetrol/drospirenona y etinilestradiol/drospirenona.

El efecto adverso más repetido es el sangrado intermenstrual o manchado irregular. En el ensayo de Tasuku Harada 3, con estetrol/drospirenona, el sangrado intermenstrual fue común, pero disminuyó con los ciclos. Se observó en el 51,9% de las pacientes en el primer ciclo y en el 24,4% al final del tratamiento. En el ensayo de Tasuku Harada 2 también se describieron eventos relacionados con hemorragia genital y alteraciones en el patrón de sangrado.

El riesgo tromboembólico es el factor de seguridad más relevante de este grupo. En el ensayo de Tasuku Harada 2, con etinilestradiol/drospirenona, se notificó al menos un acontecimiento adverso grave relacionado con el tratamiento, que resultó en trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, y en la fase abierta se describió otro caso de trombosis venosa profunda relacionada con el fármaco.

Por último, la cefalea aparece en todos los ensayos menos en el de Aslihan Yurtkal, y en todos ellos se encuentra entre los acontecimientos adversos más frecuentes, junto a náuseas, somnolencia y sensibilidad mamaria.

5.3.4 Implante de etonogestrel y sistema intrauterino de levonogestrel.

Los ensayos de Xiaocen Niu y Nelsilene Carvalho analizan métodos hormonales de liberación prolongada, el primero se trata de un implante de etonogestrel y el segundo un sistema intrauterino de liberación de levonogestrel.

En el ensayo de Xiaocen Niu, el implante de etonogestrel se asoció a alteraciones del sangrado. El 72% de pacientes presentaron cambios en el patrón de sangrado. Además, la incidencia de amenorrea/oligomenorrea fue del 54,73% a los 6 meses, 57,47% a los 12 meses y 58,11% a los 24 meses. Otras reacciones adversas observadas en menor medida en este estudio fueron el aumento de peso en el 19% de las pacientes, acné en el 13% y sensibilidad mamaria en el 10%. De este mismo modo, en el estudio de Nelsilene Carvalho, el principal efecto registrado del implante de etonogestrel también fue el patrón de sangrado. Durante los primeros 90 días, un 30% de las pacientes manifestaron sangrado infrecuente y un 22,1% *spotting*. A los 180 días, los patrones más comunes fueron amenorrea en el 28,8% y sangrado infrecuente en el 24,4%. Por otro lado, en el grupo del sistema intrauterino de liberación de levonogestrel, durante los primeros 90 días predominaron el *spotting* en el 36,1% y sangrado prolongado en el 21,6%, mientras que a los 180 días destacaron el sangrado infrecuente en el 30% y el *spotting* en el 22,1%.

6. Conclusiones

La endometriosis es una enfermedad crónica, inflamatoria y estrógeno-dependiente que afecta de forma importante a la calidad de vida de las pacientes, principalmente por la presencia de dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia e infertilidad. A pesar de su elevada prevalencia, continúa siendo una patología infradiagnosticada, con retraso diagnóstico y sin un tratamiento curativo. Por ello, el abordaje farmacológico tiene como finalidad principal controlar los síntomas, reducir el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de las mujeres y permitir un manejo mantenido en el tiempo.

A partir de los ensayos analizados, se observa que las distintas alternativas farmacológicas muestran eficacia en la reducción del dolor asociado a endometriosis. Los progestágenos como dienogest presentan una reducción significativa del dolor medido mediante VAS y se consideran una opción útil para el tratamiento prolongado. Relugolix, antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina, también demuestra eficacia analgésica, con resultados comparables a leuprorelina en los estudios de no inferioridad. Del mismo modo, las combinaciones estrógeno-progestágeno y los dispositivos de liberación prolongada ofrecen alternativas eficaces, especialmente en pacientes que buscan anticoncepción asociada o una administración no oral del fármaco.

En cuanto a la calidad de vida, los ensayos emplean el cuestionario EHP-30 y muestran que la mejoría del dolor se acompaña de una mejora global en ámbitos físicos, emocionales y sociales. Fármacos como dienogest o terapia combinada con relugolix destacan por mostrar beneficios en el dominio del dolor y aspectos como el bienestar emocional, el trabajo o la percepción del tratamiento.

Respecto a la seguridad, cada grupo farmacológico presenta un perfil de reacciones adversas característico. Los progestágenos se asocian sobre todo a alteraciones del sangrado, acné, cefalea y aumento de peso. Las combinaciones estrógeno-progestágeno pueden producir sangrado intermenstrual, cefaléas, náuseas, y requieren especial atención por el posible riesgo tromboembólico. Los agonistas y antagonistas de la GnRH se relacionan principalmente con síntomas hipoestrogénicos, sofocos y pérdida de densidad mineral ósea. Por su parte, los métodos de liberación prolongada presentan como principal limitación la alteración en el patrón de sangrado.

En conjunto, los resultados de esta revisión muestran que no existe un tratamiento farmacológico único que pueda considerarse superior para todas las pacientes. La elección terapéutica debe individualizarse teniendo en cuenta la intensidad del dolor, la necesidad de tratamiento prolongado, el deseo gestacional, el perfil de seguridad, el coste, la tolerabilidad y las preferencias de la paciente. La endometriosis requiere, por tanto, un abordaje personalizado y

multidisciplinar que valore la eficacia clínica, así como la calidad de vida y la seguridad.

Finalmente, esta revisión expone la necesidad de continuar investigando en endometriosis, especialmente mediante estudios de larga duración y con muestras amplias. Dado el impacto sanitario, social y emocional de la enfermedad, es fundamental seguir desarrollando tratamientos eficaces, seguros y accesibles que mejoren de forma real la vida de las pacientes.

7. Bibliografía

1. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2012. p. 511–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029 PubMed PMID: 22819144.
2. Ministerio de Sanidad SS e I. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Informes, Estudios e Investigación 2013 [Internet]. [cited 2026 Mar 30]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENDOMETRIOSIS.pdf>
3. Alonso A, Gunther K, Maheux-Lacroix S, Abbott J. Medical management of endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. 353–61. doi:10.1097/GCO.0000000000000983 PubMed PMID: 39159261.
4. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Jan 1;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009
5. Park J, Chang HJ, Hwang KJ, Yum SH, Park CE, Kim JH, et al. Association of COX-2 Selectivity in Pain Medication Use with Endometriosis Incidence: Retrospective Cohort Study. *Yonsei Med J*. 2025 Jun 1;66(6):374–82. doi:10.3349/ymj.2024.0255 PubMed PMID: 40414829.
6. Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertil Steril*. 2022 Mar 1;117(3):583–92. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.11.013 PubMed PMID: 34895700.

7. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017 Nov 1;108(5):798–805. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165 PubMed PMID: 28911925.
8. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose–response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2021. p. 397–405. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.07.055 PubMed PMID: 32912633.
9. Harada T, Kobayashi T, Hirakawa A, Takayanagi T, Nogami M, Mochiyama T, et al. Efficacy and safety of the combination of estetrol 15 mg/drospirenone 3 mg in a cyclic regimen for the treatment of endometriosis-associated pain and objective gynecological findings: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. *Fertil Steril*. 2024 Nov 1;122(5):894–901. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.07.011 PubMed PMID: 39002879.
10. Kikuno K, Asada R, Ishihara T, Morishige KI, Chikazawa K, Furui T, et al. Efficacy and Safety of 48-Week Low-Dose Dienogest Treatment in Patients with Endometriosis-Associated Dysmenorrhea: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Trial. *Adv Ther*. 2025 Dec 1;42(12):6248–60. doi:10.1007/s12325-025-03397-z PubMed PMID: 41134516.
11. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018 Nov 1;110(6):1129–36. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.003 PubMed PMID: 30396557.
12. Suwan A, Rungruxsirivorn T, Panyakhamlerd K, Apirakviriya C, Chavaengkiat S, Regidor PA. Efficacy and acceptability of dienogest among patients with endometriosis in Thailand. *BMC Womens Health*. 2026 Dec 1;26(1). doi:10.1186/s12905-026-04287-4 PubMed PMID: 41588443.
13. Yurtkal A, Oncul M. Comparison of dienogest or combinations with ethinylestradiol/estradiol valerate on the pain score of women with endometriosis: A prospective cohort study. *Medicine (United States)*. 2024 Jul 5;103(27):e38585. doi:10.1097/MD.00000000000038585 PubMed PMID: 38968535.
14. Niu X, Luo Q, Wang C, Zhu L, Huang L. Effects of Etonogestrel implants on pelvic pain and menstrual flow in women suffering from adenomyosis or endometriosis: Results from a prospective, observational study. *Medicine (United States)*. 2021 Feb 12;100(6):E24597. doi:10.1097/MD.00000000000024597 PubMed PMID: 33578561.

15. Jones GL, Budds K, Taylor F, Musson D, Raymer J, Churchman D, et al. A systematic review to determine use of the Endometriosis Health Profiles to measure quality of life outcomes in women with endometriosis. *Human Reproduction Update*. Oxford University Press; 2024. p. 186–214. doi:10.1093/humupd/dmad029 PubMed PMID: 38007607.
16. Techatraisak K, Hestiantoro A, Soon R, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, et al. Impact of Long-Term Dienogest Therapy on Quality of Life in Asian Women with Endometriosis: the Prospective Non-Interventional Study ENVISIOeN. *Reproductive Sciences*. 2022 Apr 1;29(4):1157–69. doi:10.1007/s43032-021-00787-w PubMed PMID: 35112299.
17. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): Interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health*. 2019 May 16;19(1). doi:10.1186/s12905-019-0758-6 PubMed PMID: 31096979.
18. As-Sanie S, Abrao MS, Reznichenko G, Wilk K, Zhong Y, Perry J, et al. Impact of relugolix combination therapy on functioning and quality of life in women with endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2024 Oct 1;122(4):687–95. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.06.009 PubMed PMID: 38906210.
19. Kaveh M, Chaichian S, Kashi AM, Mohsenikia M, Afrouzeh M, Sadegi K. Comparison of quality of life in patients with endometriosis undergoing treatment with progestins, oral contraceptives pills (OCP), and GnRH agonists. *BMC Womens Health*. 2025 Dec 1;25(1). doi:10.1186/s12905-025-03937-3 PubMed PMID: 40836300.