



# clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



## REVISIÓN DE CONJUNTO

# Uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del dolor pélvico asociado a endometriosis: revisión sistemática

I. Lete

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Araba, Osakidetza, Servicio Vasco de Salud, Vitoria, Álava, España

Disponible en Internet el 25 de agosto de 2021

### PALABRAS CLAVE

Endometriosis;  
Dolor pélvico asociado a endometriosis;  
Inhibidores de la aromatasa;  
Anastrozol;  
Letrozol

### KEYWORDS

Endometriosis;  
Endometriosis-associated pelvic pain;

### Resumen

**Objetivo:** Conocer el efecto del uso de los inhibidores de la aromatasa (IA) en el tratamiento del dolor pélvico asociado a endometriosis (DPAE).

**Material y métodos:** Revisión sistemática de la literatura.

**Resultados:** Se identificaron 173 artículos de los que resultaron válidos para la revisión 25, de los cuales 4 resultaron ser ensayos clínicos aleatorizados, 3 ensayos clínicos no aleatorizados, 10 estudios prospectivos no comparativos y 8 reportes de casos clínicos. En la mayoría de los estudios y/o casos clínicos (24 de 27) el uso de los IA se asoció a una mejoría en el DPAE. Se identificaron importantes sesgos que pueden influir en el análisis de la eficacia, fundamentalmente el uso combinado de IA con otros fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la endometriosis.

**Conclusiones:** A pesar de la existencia de numerosos artículos que presentan y/o analizan el efecto de los IA en el control del DPAE, los sesgos de interpretación de sus resultados, junto con el perfil de efectos secundarios de este grupo de fármacos, hacen que su uso no se haya extendido y siga siendo considerado como un tratamiento experimental de la endometriosis. A día de hoy no existen evidencias de suficiente calidad para poder recomendar el uso de los IA en el tratamiento del DPAE en la práctica clínica habitual.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A systematic review

#### Abstract

**Objective:** To know the effect of the use of aromatase inhibitors (AI) in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain (EAPP).

**Material and methods:** Systematic review of the literature.

Correo electrónico: [luisignacio.letelasa@osakidetza.net](mailto:luisignacio.letelasa@osakidetza.net)

<https://doi.org/10.1016/j.gine.2021.100706>

0210-573X/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aromatase inhibitors;  
Anastrozole;  
Letrozole

**Results:** 173 articles were identified of which 25 were valid for the review, of which 4 were randomized clinical trials, 3 were non-randomized clinical trials, 10 were prospective non-comparative studies and 8 were clinical case reports. In most of the studies and/or case reports (24 of 27) the use of AI was associated with an improvement in EAPP. Important biases were identified that may influence the efficacy analysis, primarily the combined use of AI with other drugs widely used in the treatment of endometriosis.

**Conclusions:** Despite the existence of numerous articles presenting and/or analysing the effect of AIs in the control of EEAP, the biases in the interpretation of their results, together with the side effect profile of this group of drugs, mean that their use has not become widespread, and they continue to be considered an experimental treatment for endometriosis. To date, there is insufficient evidence of sufficient quality to recommend the use of AI in the treatment of EEAP in routine clinical practice.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina. Es una enfermedad que afecta al 2-10% de la población general, al 50% de las pacientes que consultan por infertilidad y hasta el 60% de las pacientes con dolor pélvico crónico<sup>1</sup>.

La endometriosis debe de ser considerada como una enfermedad crónica que afectará a la mujer que la presenta durante toda su vida fértil e incluso puede prolongarse al periodo posmenopáusico. Los tratamientos médicos de la endometriosis ejercen su efecto mientras son utilizados y una vez que dejan de ser usados, los síntomas vuelven a aparecer. Por ello, los tratamientos deberán de ser bien tolerados, efectivos y eficientes. En general, el tratamiento médico del dolor pélvico asociado a endometriosis (DPAE) se basa en el uso de hormonas esteroideas en forma de anti-conceptivos hormonales combinados o de gestágenos solos y en los casos más complejos de análogos de la GnRH<sup>2</sup>.

En las lesiones endometriósicas se ha podido detectar una mayor actividad de la enzima aromatasa p-450. La aromatasa es la enzima que activa, a nivel de los adipocitos, la transformación de andrógenos en estrona. El uso de inhibidores de esta enzima conduce a un estado hipoestrogénico que puede ayudar al control y tratamiento de la endometriosis. Desde hace años se ha probado el uso estos fármacos en la endometriosis con resultados poco robustos. No obstante, algunos estudios han puesto de manifiesto que cuando se utilizan asociados a otros fármacos, como gestágenos, AHC o análogos de la GnRH son un buen adyuvante para el control del dolor<sup>3</sup>.

A pesar de que han pasado más de 20 años desde la primera publicación sobre el uso de los inhibidores de la aromatasa (IA) en una paciente posmenopáusica con implantes endometriósicos y dolor<sup>4</sup>, este tipo de fármacos no se han integrado en los protocolos de tratamiento habitual de la endometriosis y siguen siendo considerados como tratamientos experimentales.

Con el objetivo de analizar las evidencias sobre la eficacia del tratamiento con los IA en el dolor asociado a

endometriosis hemos realizado una revisión sistemática de todos los artículos publicados sobre este tópico.

## Material y método

Hemos realizado una revisión sistemática de la literatura sobre el uso de los IA en el tratamiento de la endometriosis siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>5</sup>. Registramos nuestra revisión en la base de datos PROSPERO. La búsqueda se realizó en PubMed, Embase y con Google Scholar, utilizando la siguiente combinación de términos: endometriosis OR endometriosis profunda OR endometrioma de ovario AND inhibidores de la aromatasa OR letrozol OR anastrozol.

Los estudios identificados solo se consideraron válidos si incluían datos de intervención farmacológica con algún IA en pacientes con endometriosis con independencia de que se tratase de ensayos clínicos comparativos aleatorizados, no aleatorizados, ensayos no comparativos o series de casos clínicos. No se incluyeron en la revisión sistemática los artículos de investigación realizados en modelo animal, ni los realizados con cultivos celulares *in vitro*. No se aplicó ninguna restricción sobre el idioma o el año de publicación, y la búsqueda se realizó entre el 1 y el 5 de marzo de 2021.

El autor de esta revisión evaluó los títulos y los resúmenes de los estudios para comprobar si cumplían con los criterios de inclusión establecidos y, al mismo tiempo, identificaron duplicados y cualquier serie de pacientes informada repetidamente (en más de una publicación) por el mismo grupo de autores.

Posteriormente, se recopilaron sistemáticamente los datos de los artículos seleccionados y se introdujeron en una base de datos diseñada específicamente para este estudio. Se recopilaron los siguientes datos: edad de las mujeres en el momento de iniciar el tratamiento con IA; tipo de IA utilizado; comparador; tratamiento adyuvante al IA; objetivo principal del estudio; resultados. El objetivo principal de esta revisión fue evaluar la eficacia del tratamiento con IA en DPAE.

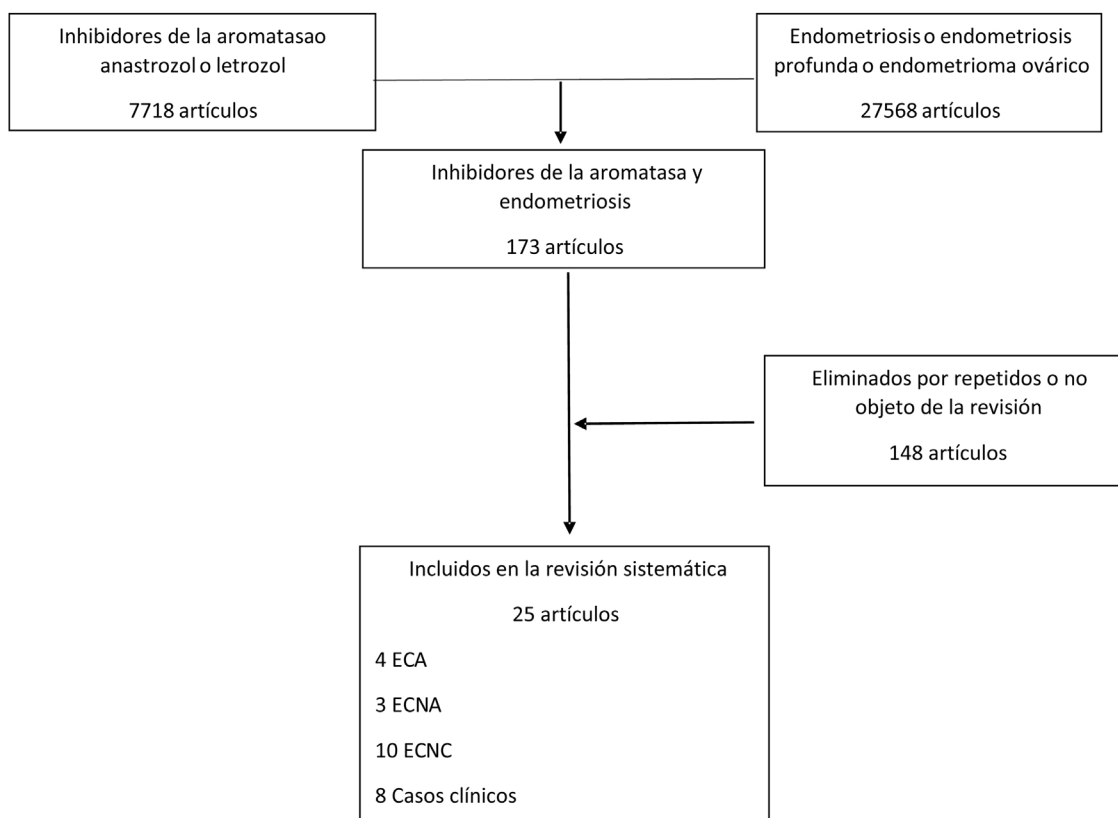


Figura 1 Flow-chart de la búsqueda bibliográfica.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los artículos identificados hemos utilizado los criterios de la Colaboración Cochrane para estudios aleatorizados<sup>6</sup>, y para los estudios no aleatorizados hemos utilizado la herramienta ROBINS-1<sup>7</sup>.

## Resultados

En nuestra búsqueda bibliográfica encontramos 173 artículos de los que, finalmente, resultaron válidos para la revisión 25. En la figura 1 se muestran las características de los estudios identificados. En la tabla 1 se recogen y resumen los artículos identificados.

En total se ha recogido información de 683 mujeres con endometriosis tratadas con un IA o un comparador. Los 4 ensayos clínicos aleatorizados identificados incluyen información sobre 364 pacientes; los 3 ensayos clínicos comparativos no aleatorizados incluyen 205 pacientes; los 10 ensayos clínicos, abiertos, no comparativos recogen datos de 100 pacientes y los 8 casos clínicos de 14 pacientes.

En la figura 2 se presentan los resultados del análisis de riesgo de sesgos de los ensayos clínicos comparativos aleatorizados y en la figura 3 los de los ensayos clínicos comparativos no aleatorizados.

## Eficacia del letrozol

Se ha evaluado en 18 estudios: 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 3 ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA),

7 estudios prospectivos no comparativos (EPNC) y 5 descripciones de casos clínicos.

En el ECA de Roghaei et al.<sup>23</sup> se incluyeron 105 pacientes con endometriosis confirmada que fueron asignadas, aleatoriamente, a recibir 3 grupos diferentes de tratamiento durante 6 meses: un grupo que recibió letrozol 2,5 mg/día, calcio 1.000 mg/día y vitamina D 800 unidades internacionales (UI)/día (38 pacientes); otro grupo que recibió danazol 600 mg/día, calcio 1.000 mg/día y vitamina D 800 UI/día (37 pacientes) y un tercer grupo placebo que recibió calcio 1.000 mg/día y vitamina D 800 UI/día. Se evaluó el impacto de cada tipo de tratamiento en el dolor pélvico, la dismenorrea y la dispareunia utilizando una escala visual analógica (EVA). El grupo tratado con letrozol reportó mayor disminución del dolor en la EVA que el grupo tratado con danazol o con placebo ( $p < 0,025$ ).

En el ensayo de Alborzi et al.<sup>27</sup>, 144 pacientes infértiles a las que se realizó laparoscopia para el diagnóstico de endometriosis se aleatorizaron en 3 grupos: Grupo 1 de 47 pacientes que recibieron letrozol, 2,5 mg/día durante 2 meses; Grupo 2 (40 pacientes) que recibió 2 inyecciones intramusculares de triptorelina, 3,75 mg, una por mes durante 2 meses; Grupo 3, constituido por 57 pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento. Las pacientes fueron seguidas durante 12 meses. La tasa de recurrencia de síntomas asociados a la endometriosis (dismenorrea, dispareunia o dolor pélvico) fue del 6,4, 5 y 5,3%, respectivamente para cada grupo y las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p > 0,05$  en todas las comparaciones).

**Tabla 1** Artículos incluidos en la revisión sistemática (N = 25)

Autor/año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Diagnóstico de la endometriosis	Tratamiento	Comparador	Duración del tratamiento	Tiempo de seguimiento	Objetivo	Resultados
Takayama et al., 1998 <sup>4</sup>	Caso clínico	1	Cirugía previa	Anastrozol	No	9 meses	9 meses	Reducción tamaño implantes endometriósicos y reducción del DPAE	Reducción del tamaño en un 90% a los 9 meses. Reducción del DPAE ya en el primer mes
Shippen y West, 2004 <sup>8</sup>	Caso clínico	2	Laparoscopia	Anastrozol, progesterona, calcitriol, rofecoxib	No	6 meses	24 meses	Reducción del DPAE	Disminución del DPAE a partir del tercer mes tratamiento mantenida hasta los 24 meses
Ailawadi et al., 2004 <sup>9</sup>	Prospectivo no comparativo	10	Laparoscopia	Letrozol, NETA, calcio y vitamina D	No	6 meses	9 meses	Cambios en la clasificación de la endometriosis Reducción del DPAE	Mejoría en la clasificación ASRm y disminución del DPAE
Soysal et al., 2004 <sup>10</sup>	ECA	80	Cirugía previa	Anastrozol goserelina	Goserelina sola	6 meses	24 meses	Tasa de recurrencia del DPAE	Menos recurrencia de DPAE en el grupo de tratamiento
Razzi et al., 2004 <sup>11</sup>	Caso clínico	1	Cirugía previa	Letrozol	No	6 meses	6 meses	Reducción del DPAE	Disminución del DPAE
Hefler et al., 2005 <sup>12</sup>	Prospectivo no comparativo	10	Biopsia TRV	Anastrozol por vía vaginal	No	6 meses	6 meses	Reducción del DPAE y erradicación de los implantes en el TRV	No reducción significativa del DPAE y no cambios en el tamaño de los implantes
Amsterdam et al., 2005 <sup>13</sup>	Prospectivo no comparativo	15	Cirugía previa	Anastrozol, EE 20 µg y LNG 100 µg	No	6 meses	6 meses	Reducción del DPAE	Catorce de las 15 pacientes mejoraron el DPAE significativamente
Fatemi et al., 2005 <sup>14</sup>	Caso clínico	1	Cirugía previa	Letrozol	No	18 meses	18 meses	Reducción del DPAE y del tamaño del endometrioma	Reducción del tamaño y del DPAE
Remorgida et al., 2007 <sup>15</sup>	Prospectivo no comparativo	12	Laparoscopia	Letrozol, desogestrel, calcio y vitamina D	No	6 meses	6 meses	Reducción del DPAE	Reducción del DPAE durante el tratamiento que recurre al finalizar el mismo
Remorgida et al., 2007 <sup>16</sup>	Prospectivo no comparativo	12	Laparoscopia	Letrozol, NETA, calcio y vitamina D	No	6 meses	6 meses	Reducción del DPAE	Reducción del DPAE durante el tratamiento que recurre al finalizar el mismo
Mousa et al., 2007 <sup>17</sup>	Caso clínico	1	Cirugía previa	Letrozol	Exemestano	4 meses	4 meses	Reducción del DPAE	Mejoría del DPAE con letrozol, pero no con exemestano
Bohrer et al., 2008 <sup>18</sup>	Caso clínico	1	Cirugía previa	Anastrozol	No	15 meses	15 meses	Función renal en ureterohidronefrosis por endometriosis	No mejoría de la función renal
Verma y Konje, 2009 <sup>19</sup>	Prospectivo no comparativo	4	Cirugía previa	Anastrozol (3 pacientes), letrozol (un paciente)	No	6 meses	6 meses	Reducción del DPAE	Mejoría del DPAE en las 4 pacientes
Bedawy et al., 2009 <sup>20</sup>	Prospectivo no comparativo	9	Laparoscopia	Leuproterina + letrozol como terapia <i>adback</i>	No	3 meses	3 meses	Capacidad de letrozol para reducir los sofocos de leuprorelina y controlar el DPAE	Se controlan los sofocos típicos de los análogos de la GnRh y se controla el DPAE

4




I. Lete

**Tabla 1** (continuación)

Autor/año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Diagnóstico de la endometriosis	Tratamiento	Comparador	Duración del tratamiento	Tiempo de seguimiento	Objetivo	Resultados
Ferrero et al., 2009 <sup>21</sup>	ECNA	82	Cirugía previa	Letrozol + NETA	NETA	6 meses	18 meses	Reducción del DPAAE	Letrozol + NETA más efectivo que NETA solo en la reducción del DPAAE Mejoría del DPAAE
Chawla, 2010 <sup>22</sup>	Prospectivo no comparativo	14	Laparoscopia	Letrozol/noretisterona + calcio	No	6 meses	8-10 meses	Reducción del DPAAE	Reducción del DPAAE en el grupo de letrozol Mejoría del DPAAE y de los síntomas gastrointestinales Mejoría del DPAAE y disminución del tamaño del endometrioma Mejoría del DPAAE con efectos secundarios no aceptables
Roghaei et al., 2010 <sup>23</sup>	ECA	105	Laparoscopia	Letrozol + calcio	Danazol Placebo	6 meses	6 meses	Reducción del DPAAE	Recurrencia de DPAAE en el 6,4% de pacientes del grupo letrozol, 5% en el grupo triptorelina y 5,3% en el grupo control Mejoría del DPAAE en ambos grupos con mejor tolerabilidad en el letrozol + NETA
Ferrero et al., 2010 <sup>24</sup>	Prospectivo no comparativo	6	Cirugía previa	Letrozol + NETA	No	6 meses	6 meses	Reducción del DPAAE en endometriosis colorrectal	Mejoría del DPAAE y de los síntomas gastrointestinales Mejoría del DPAAE y disminución del tamaño del endometrioma Mejoría del DPAAE con efectos secundarios no aceptables
Seal et al., 2011 <sup>25</sup>	Caso clínico	5	Cirugía previa	Letrozol + AHC + calcio + vitamina D	No	6 meses	12 meses	Reducción en el tamaño del endometrioma y en el DPAAE	Recurrencia de DPAAE en el 6,4% de pacientes del grupo letrozol, 5% en el grupo triptorelina y 5,3% en el grupo control Mejoría del DPAAE en ambos grupos con mejor tolerabilidad en el letrozol + NETA
Ferrero et al., 2011 <sup>26</sup>	Caso clínico	2	Laparoscopia y cistoscopia	Letrozol + NETA + calcio + vitamina D	No	6 meses	14 meses	Reducción del DPAAE en endometriosis vesical	Mejoría del DPAAE con efectos secundarios no aceptables
Alborzi et al., 2011 <sup>27</sup>	ECA	144	Laparoscopia	Letrozol	Triptorelina No tratamiento	2 meses	12 meses	Tasa de embarazo y de recurrencia del DPAAE	Recurrencia de DPAAE en el 6,4% de pacientes del grupo letrozol, 5% en el grupo triptorelina y 5,3% en el grupo control Mejoría del DPAAE en ambos grupos con mejor tolerabilidad en el letrozol + NETA
Ferrero et al., 2011 <sup>28</sup>	ECA	35	Cirugía previa	Letrozol + NETA	Letrozol + triptorelina	6 meses	6 meses	Reducción del DPAAE	Mejoría del DPAAE en ambos grupos con mejor tolerabilidad en el letrozol + NETA
Ferrero et al., 2013 <sup>29</sup>	ECNA	83	TAC	Letrozol + ETA	NETA Triptorelina + tibolona Desogestrel AHC	12 meses	12 meses	Reducción del DPAAE en endometriosis colorrectal y reducción del tamaño del nódulo de endometriosis rectovaginal	Reducción del DPAAE y del tamaño del nódulo del TRV similar en todos los grupos
Ferrero et al., 2014 <sup>30</sup>	ECNA	40	Ecografía	Letrozol + NETA	NETA	6 meses	12 meses	Reducción del DPAAE y reducción del tamaño del endometrioma	Reducción del DPAAE similar en ambos grupos y mayor reducción del tamaño con L + NETA
Agarwal y Foster, 2015 <sup>31</sup>	Prospectivo no comparativo	8	Ecografía	Letrozol + NETA	No	3 meses	3 meses	Reducción del DPAAE y reducción del tamaño del endometrioma	Reducción del DPAAE y reducción del 75% del volumen del endometrioma

AHC: anticonceptivo hormonal combinado oral; ASRm; American Society for Reproductive Medicine; DPAAE: dolor pélvico asociado a endometriosis; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; EE: etinilestradiol; GnRH: hormonal liberadora de gonadotropinas; L: letrozol; LNG: levonorgestrel; NETA: acetato de noretisterona; TAC: tomografía axial computarizada; TRV: tabique rectovaginal.

	Sesgo en la generación de la secuencia aleatoria	Sesgo en la ocultación de la asignación	Cegamiento de pacientes y personal	Cegamiento de los resultados	Manejo de datos incompleto antes del final	Sesgo de publicación selectiva
Soysal, 2004 <sup>10</sup>	●	●	●	●	●	●
Roghaei, 2010 <sup>26</sup>	●	●	●	●	●	●
Alborzi, 2011 <sup>30</sup>	●	●	●	●	●	●
Ferrero, 2011 <sup>31</sup>	●	●	●	●	●	●

 Riesgo elevado de sesgos
  Riesgo intermedio de sesgos
  Riesgo bajo de sesgos



















**Figura 2** Evaluación de sesgos de los ensayos clínicos comparativos aleatorizados.

El estudio de Ferrero et al.<sup>28</sup> recoge información de 35 pacientes con endometriosis del tabique rectovaginal tratadas con 2,5 mg/día de letrozol y aleatorizadas a recibir, además bien acetato de noretisterona (NETA) por vía oral (2,5 mg/día) o triptorelina intramuscular (11,25 mg cada 3 meses). La duración del estudio fue de 6 meses y el objetivo fue evaluar el impacto sobre el dolor relacionado con la endometriosis de los 2 tipos de tratamiento utilizando una EVA. No hubo diferencias entre los 2 grupos de tratamiento respecto a la variable principal (dolor), aunque el grupo con letrozol y NETA reconoció mayor satisfacción y menores tasas de abandono.

En el ensayo clínico comparativo no aleatorizado de Ferrero et al.<sup>21</sup>. Ochenta y dos pacientes con endometriosis del tabique recto-vaginal fueron tratadas durante 6 meses con NETA 2,5 mg/día o una combinación de NETA,

2,5 mg/día, letrozol 2,5 mg/día, calcio 1.000 mg/día y vitamina D 880 UI/día. Las pacientes fueron seguidas durante un periodo de 12 meses tras la finalización del tratamiento. Se utilizó una EVA para la medición del dolor y a los 3 y 6 meses de tratamiento la intensidad del dolor fue menor en el grupo de tratamiento combinado con letrozol y NETA que en el grupo de solo NETA ( $p < 0,001$  y  $p = 0,002$ , respectivamente). No obstante, a los 12 meses de seguimiento las tasas de recurrencia del dolor fueron similares en ambos grupos ( $p = 0,873$ ).

En otro ensayo clínico no aleatorizado, Ferrero et al.<sup>29</sup>, incluyeron 83 pacientes con nódulos endometriósicos en el tabique rectovaginal. Las pacientes recibieron durante los 6 meses de estudio, NETA 2,5 mg/día o triptorelina 11,25 mg intramusculares/3 meses + tibolona 2,5 mg/día o letrozol 2,5 mg/día + NETA 2,5 mg/día + calcio

	Sesgos debidos a factores de confusión	Sesgos en la selección de pacientes	Sesgos en clasificación de las intervenciones	Sesgos por ausencia de datos	Sesgos en la medida de los resultados	Sesgos en la publicación de resultados
Ferrero, 2009 <sup>24</sup>						
Ferrero, 2013 <sup>33</sup>						
Ferrero, 2014 <sup>34</sup>						




 Riesgo elevado de sesgos     
  Riesgo intermedio de sesgos     
  Riesgo bajo de sesgos

Figura 3 Evaluación de sesgos de los ensayos clínicos comparativos no aleatorizados.

1.000 mg/día + vitamina D 880 UI/día o desogestrel 75 µg/día o un anticonceptivo oral con 20 µg etinilestradiol y 150 µg de desogestrel en pauta cíclica de 21/7 días. El volumen de los nódulos endometriósicos se evaluó mediante ecografía y tras los 6 meses de tratamiento todos los tratamientos resultaron ser igualmente efectivos en la reducción del tamaño del nódulo de endometriosis.

En un estudio no aleatorizado en el que se evaluó la eficacia de NETA comparada con la de una combinación de letrozol, NETA, calcio y vitamina D en el tratamiento de los endometriomas, 20 mujeres eligieron la primera opción de tratamiento y otras 20 la segunda<sup>30</sup>. Se midió, mediante ecografía, el volumen del endometrioma y mediante una EVA los síntomas asociados. La combinación de letrozol, NETA, calcio y vitamina redujo más el volumen del endometrioma que NETA solo ( $p=0,02$ ), mientras que los resultados en el DPAE medidos mediante una VAS fueron similares en ambos grupos.

Letrozol fue utilizado por primera vez en el tratamiento del DPAE en el estudio prospectivo, no comparativo de

Ailawadi et al.<sup>9</sup>. En este estudio se incluyeron 10 pacientes con endometriosis tratada médica y quirúrgicamente y con persistencia del dolor. A las pacientes se les realizó una laparoscopia diagnóstica con toma de biopsia antes de iniciar el tratamiento y una segunda laparoscopia tras finalizar el tratamiento. El tratamiento consistió en la administración de letrozol 2,5 mg/día, NETA 2,5 mg/día, calcio 1250 mg/día y vitamina D 880 UI/día durante 6 meses. El tratamiento consiguió una marcada reducción de las lesiones endometriósicas en las 10 pacientes ( $p=0,0013$ ) y una mejoría significativa del dolor en 9 de las 10 pacientes que previamente no habían respondido a otros tratamientos ( $p<0,001$ ). Este estudio en fase II, dio inicio a toda la serie posterior de ensayos realizados con letrozol.

Con posterioridad al estudio de Ailawadi et al., se realizaron varios estudios más administrando letrozol a dosis de 2,5 mg/día combinado con NETA a dosis de 2,5 mg/día<sup>16,22,24</sup>, o bien con desogestrel 0,75 mg/día<sup>15</sup>, o bien solo, como terapia *add-back*, para reducir los sofocos del tratamiento de la endometriosis con análogos de la GnRh<sup>20</sup>. El último estudio

identificado en el que se utilizó letrozol fue publicado en el año 2015<sup>31</sup>. En este estudio se utilizó letrozol a dosis de 5 mg/día y NETA 5 mg/día durante 3 meses con buenos resultados en la reducción del tamaño del endometrioma.

Nuestra búsqueda ha identificado 5 artículos de presentación de casos clínicos que incluyen 3 casos de recurrencia tras ovariectomía bilateral: uno en una mujer joven<sup>11</sup>, 2 de recurrencia en la posmenopausia<sup>14,17</sup>. Además se han publicado 5 casos de endometrioma recidivados tratados con letrozol<sup>25</sup> y 2 casos más de endometriosis vesical<sup>26</sup>.

## Eficacia del anastrozol

Se ha evaluado en 7 estudios: un estudio ECA, 3 estudios prospectivos no comparativos y 3 descripciones de casos clínicos.

El ECA de Soysal et al.<sup>10</sup> incluyó 97 pacientes sometidas a cirugía conservadora por endometriosis severa (más de 40 puntos en la clasificación de la ASRM<sup>32</sup>) de las que resultaron elegibles 80, que fueron aleatorizadas a utilizar anastrozol 1 mg/día, vía oral + goserelina 3,6 mg inyectados/4 semanas durante 24 semanas o placebo un comprimido/día vía oral + goserelina a las dosis anteriormente mencionadas, durante el mismo periodo de tiempo. El objetivo principal del ensayo fue evaluar la tasa de recurrencia de síntomas relacionados con el DPAE (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico) en los 2 brazos de tratamiento. En el grupo de anastrozol + goserelina se produjeron 3 recurrencias (7,5% de los casos) mientras que en el grupo de goserelina sola se registraron 14 recidivas (35%) ( $p < 0,0001$ ).

En el estudio prospectivo, no comparativo de Hefler et al.<sup>12</sup> se evaluó la eficacia de 0,25 mg de anastrozol administrado por vía vaginal durante 6 meses en 9 pacientes con endometriosis del tabique rectovaginal. Al cabo de los 6 meses de tratamiento las diferencias respecto al dolor basal no fueron significativas ( $p = 0,9$  para el dolor pélvico). En el estudio de Amsterdam et al.<sup>13</sup> anastrozol se administró por vía oral, a dosis de 1 mg/día y combinado con un anti-conceptivo oral con 20 µg de etinilestradiol (EE) y 100 µg de levonorgestrel (LNG) en 15 pacientes con DPAE refractario a los tratamientos habituales. Tras 6 meses de tratamiento, 14 de las 15 pacientes presentaron una reducción significativa del dolor ( $p = 0,001$ ) respecto a la situación basal. Otro estudio prospectivo con anastrozol incluyó 4 pacientes con DPAE refractario a los tratamientos clásicos<sup>19</sup>.

Hemos identificado 3 reportes de casos clínicos que presentan información sobre 4 pacientes: una paciente posmenopáusica con recurrencia del dolor tras histerectomía y doble anexectomía<sup>4</sup>, 2 pacientes, hermanas, de 24 y 26 años con DPAE que fueron tratadas con anastrozol + progesterona + calcitriol + rofecoxib con buenos resultados<sup>8</sup>, y una paciente con obstrucción ureteral originada por una placa de endometriosis en la que se intentó tratamiento médico conservador con anastrozol que fracasó<sup>18</sup>.

## Discusión

En nuestra revisión hemos identificado 737 pacientes participantes en estudios clínicos de las que 381 fueron tratadas

con un inhibidor de la aromataza: 93 (24,4%) con anastrozol y 288 (75,6%) con letrozol. De estas 381 pacientes, 119 (31,2%) recibieron tratamiento únicamente con el inhibidor de la aromataza y 272 (68,8%) fueron tratadas con una combinación del inhibidor con un gestágenos, un análogo de la GnRH u otras combinaciones posibles.

En los estudios identificados, el tratamiento con IA ha resultado efectivo en el control del DPAE, pero llama la atención que dos terceras partes de las pacientes hayan sido tratadas con una combinación de tratamientos, entre los que estaba un IA. Este hecho introduce un sesgo evidente de interpretación de los resultados, puesto que es difícil de delimitar la aportación de cada uno de los tratamientos al resultado final sobre el dolor. Como consecuencia, podemos concluir que los IA asociados a otros tratamientos hormonales de la endometriosis disminuyen las tasas de DPAE, pero no podemos discernir el efecto de cada uno de los tratamientos. Esto es debido, en parte, a la heterogeneidad de las pautas de tratamiento utilizadas en los estudios y a la combinación de los mismos.

Asimismo, los objetivos primarios de los estudios identificados no han sido uniformes. Si bien, la mayoría de ellos se diseñaron en base a evaluar el efecto de los IA en el DPAE como objetivo principal, otros tenían la reducción del DPAE como objetivo secundario. En general, la herramienta para la medición del DPAE ha sido una EVA para casi todos los estudios, pero alguno de ellos, como el de Agarwal y Foster<sup>31</sup>, ha utilizado la escala de Biberoglu & Behrman para la evaluación del dolor. Esta heterogeneidad de estudios dificulta realizar un metaanálisis.

En general, las dosis utilizadas de letrozol en los estudios han sido de 2,5 mg/día y las de anastrozol de 1 mg/día que corresponden a las dosis que habitualmente se utilizan en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama<sup>33</sup>. Los IA se han asociado a efectos secundarios relacionados con el hipoes-tronismo, básicamente con la osteoporosis<sup>34</sup>. Por esta razón todos los estudios prospectivos con una duración mayor a 3 meses identificados, añaden al inhibidor calcio y vitamina D en una estrategia de prevención de la pérdida de densidad mineral ósea.

A pesar de que en la mayoría de los estudios identificados el uso de IA presenta un efecto beneficioso y positivo sobre el DPAE, su uso no se ha extendido en la práctica clínica habitual y sigue siendo considerado como tratamiento experimental<sup>35</sup>. Esto es debido a que los tratamientos médicos de la endometriosis se deben de plantear a largo plazo y el perfil de efectos adversos de los IA los hace poco apropiados para su uso durante largos periodos de tiempo, especialmente en mujeres premenopáusicas<sup>36</sup>. Una reciente encuesta realizada entre pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento hormonal adyuvante basado en el uso de IA, ha puesto de manifiesto que hasta el 91% de las pacientes reportan efectos secundarios con este tipo de tratamiento y una tercera parte abandona la terapia por los efectos secundarios<sup>37</sup>.

Otro posible sesgo identificado en la revisión sistemática se relaciona con el hecho de que una tercera parte de los estudios provengan de un mismo centro hospitalario. Tener un gran pool de pacientes como consecuencia de ser un centro de referencia es una muy buena opción para realizar estudios clínicos, pero, por otro lado, también incrementa



el riesgo de sesgo de selección de pacientes y el riesgo de duplicar pacientes en diferentes estudios.

El último estudio identificado en esta revisión fue publicado en el año 2015<sup>31</sup>. Hasta entonces, hemos recogido 4 publicaciones en el año 2004<sup>8-11</sup>, 3 en 2005<sup>12-14</sup>, 4 en 2007<sup>15-18</sup>, 5 en 2009<sup>20-24</sup>, 3 en 2010<sup>25-27</sup> y 4 en el año 2011<sup>28-31</sup>. A partir del año 2011 se publica un estudio por año durante 2012, 2013, 2014 y 2015, y desde ese año no se ha publicado ningún estudio más sobre el uso de IA en mujeres con endometriosis. Parecería que se ha perdido el interés por este tipo de tratamiento o que los resultados, previamente reportados, no compensan el perfil de efectos secundarios de este tipo de fármacos.

En conclusión, a pesar de la existencia de numerosos artículos que presentan y/o analizan el efecto de los IA en el control del DPAE, los sesgos de interpretación de sus resultados, junto con el perfil de efectos secundarios de este grupo de fármacos, hacen que su uso no se haya extendido y siga siendo considerado como un tratamiento experimental de la endometriosis. A día de hoy no existen evidencias de suficiente calidad para poder recomendar el uso de IA en el tratamiento del DPAE en la práctica clínica habitual.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

No he recibido ninguna financiación para esta revisión sistemática.

## Conflicto de intereses

El autor es asesor de MSD España y Adamed España, y declara no conflicto de intereses en este artículo.

## Bibliografía

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *The Lancet*. 2004;364:1789-99.
- Lete I. Endometriosis: diagnóstico y tratamiento. *Med Clin*. 2019;152:508-12.
- Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG*. 2008;115:818-22.
- Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69:709-13.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:e1-34.
- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011 [consultado 3 Mar 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/>.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
- Shipp ER, West WJ Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 2004;81:1395-8.
- Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: A pilot study. *Fertil Steril*. 2004;81:290-6.
- Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: A prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2004;19:160-7.
- Razzi S, Fava A, Sartini A, de Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111:182-4.
- Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril*. 2005;84:1033-6.
- Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: A novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril*. 2005;84:300-4.
- Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, de Sutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online*. 2005;11:455-7.
- Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Austr N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47:222-5.
- Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2007;88:724-6.
- Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1421-3.
- Bohrer J, Chen CCG, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 2008;90:2004-10.
- Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143:112-5.
- Bedaiwy MA, Mousa NA, Casper RF. Aromatase inhibitors prevent the estrogen rise associated with the flare effect of gonadotropins in patients treated with GnRH agonists. *Fertil Steril*. 2009;91:1574-7.
- Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24:3033-41.
- Chawla S. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate. *Med J Arm For Ind*. 2010;66:213-5.

23. Roghaei MA, Ghasemi TH, Taherian AA, Koleyni N. Effects of letrozole compared with danazol on patients with confirmed endometriosis: A randomized clinical trial. *Int J Fertil Steril*. 2010;4:67–72.
24. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Seracchioli R, et al. Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150:199–202.
25. Seal SL, Kamilya G, Mukherji J, De A, Ghosh D, Majhi AK. Aromatase inhibitors in recurrent ovarian endometriomas: Report of five cases with literature review. *Fertil Steril*. 2011;95:291–300.
26. Ferrero S, Biscaldi E, Venturini PL, Remorgida V. Aromatase inhibitors in the treatment of bladder endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:337–40.
27. Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:105–10.
28. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V. Letrozole and norethisterone acetate versus letrozole and triptorelin in the treatment of endometriosis related pain symptoms: A randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:1–7.
29. Ferrero S, Maggiore ULR, Scala C, di Luca M, Venturini PL, Remorgida V. Changes in the size of rectovaginal endometriotic nodules infiltrating the rectum during hormonal therapies. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:447–53.
30. Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL, Maggiore ULR. Norethisterone acetate versus norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: A patient preference study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;174:117–22.
31. Agarwal SK, Foster WG. Reduction in endometrioma size with three months of aromatase inhibition and progestin add-back. *BioMed Res Int*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/875717>.
32. Canis M, Donnez JG, Guzick DS, Halme JK, Rock JA, Schenken RS, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:817–21.
33. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007;92:2197–200.
34. Gallicchio L, Calhoun C, Helzlsouer K. A prospective study of aromatase inhibitor therapy initiation and self-reported side effects. *Supp Care Cancer*. 2017;25:2697–705.
35. Barra F, Scala C, Mais V, Guerriero S, Ferrero S. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Exp Op Invest Drugs*. 2018;27:445–58.
36. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107:555–65.
37. Berkowitz MJ, Thompson CK, Zibecchi LT, Lee MK, Streja E, Berkowitz JS, et al. How patients experience endocrine therapy for breast cancer: An online survey of side effects, adherence, and medical team support. *J Cancer Surv*. 2021;15:29–39.