

Estrógeno potenciado en el tratamiento homeopático del dolor pélvico asociado a endometriosis: Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas

Marcus Zulian Teixeira¹, Sérgio Podgaec²,
Edmund Chada Baracat³

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); ²Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); Instituto Israelit de Enseñanza e Investigación Albert Einstein, São Paulo; ³Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP), Brasil. Correo: marcus@homeozulian.med.br

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del estrógeno potenciado en comparación con el placebo en el tratamiento homeopático del dolor pélvico asociado a endometriosis (EAPP, por sus siglas en inglés). **Diseño del estudio:** El presente fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, el cual incluyó a 50 mujeres de entre 18 y 45 años de edad con diagnóstico de endometriosis infiltrante profunda con base en ultrasonido transvaginal o imágenes de resonancia magnética después de preparación intestinal, así como puntaje ≥ 5 en una escala visual analógica (VAS: rango de 0 a 10 puntos) para el dolor pélvico asociado con la endometriosis. Se administró estrógeno potenciado (12cH, 18cH y 24cH) o placebo dos veces al día por vía oral. La medida principal de resultado fue el cambio en la severidad de los puntajes parcial y global de EAPP (VAS) de la línea basal a la semana 24, determinada como la diferencia en el puntaje medio de cinco modalidades de dolor pélvico crónico (dismenorrea, dispareunia profunda, dolor pélvico no cíclico, dolor intestinal cíclico y/o dolor urinario cíclico). Las medidas secundarias de resultado fueron la diferencia media de puntaje para la calidad de vida evaluada con el Cuestionario de Salud SF-36, los síntomas de depresión en el Inventario de la Depresión de Beck (BDI) y los síntomas de ansiedad en el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI). **Resultados:** El puntaje global de EAPP (VAS: rango de 0 a 50 puntos) se redujo en 12.82 ($p < 0.001$) en el grupo tratado con estrógeno potenciado de la línea basal a la semana 24. El grupo que utilizó estrógeno potenciado también presentó una reducción en el puntaje parcial (VAS: rango de 0 a 10 puntos) en tres modalidades de EAPP: dismenorrea (3.28; $p < 0.001$), dolor pélvico no cíclico (2.71; $p = 0.009$) y dolor intestinal cíclico (3.40; $p < 0.001$). El grupo de placebo no mostró cambio significativo alguno en los puntajes global o parcial de EAPP. Además, el grupo de estrógeno potenciado mostró un mejoramiento significativo en tres de ocho ámbitos de SF-36 (dolor de cuerpo, vitalidad y salud mental) y síntomas de depresión (BDI). El grupo de placebo no mostró un mejoramiento significativo a este respecto. Estos resultados demuestran la superioridad del estrógeno potenciado sobre el placebo. Se asociaron pocos eventos adversos con el estrógeno potenciado. **Conclusiones:** El estrógeno potenciado (12cH, 18cH y 24cH) en dosis de 3 gotas dos veces al día durante 24 semanas fue significativamente más efectivo que el placebo para reducir el dolor pélvico asociado con la endometriosis. Registro del estudio clínico: ClinicalTrials.gov Identificador: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Endometriosis; Dolor pélvico; Remedio homeopático; Efecto de rebote; Placebo; Estudio clínico controlado aleatorizado.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of potentized estrogen compared to placebo in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain (EAPP). **Study design:** The present was a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that included 50 women aged 18-45 years old with diagnosis of deeply infiltrating endometriosis based on magnetic resonance imaging or transvaginal ultrasound after bowel preparation, and score ≥ 5 on a visual analogue scale (VAS: range 0 to 10 points) for endometriosis-associated pelvic pain. Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) or placebo was administered twice daily per oral route. The primary outcome measure was change in the severity of EAPP global and partial scores (VAS) from baseline to week 24, determined as the difference in the mean score of five modalities of chronic pelvic pain (dysmenorrhea, deep dyspareunia, non-cyclic pelvic pain, cyclic bowel pain and/or cyclic urinary pain). The secondary outcome measures were mean score difference for quality of life assessed with SF-36 Health Survey Questionnaire, depression symptoms on Beck Depression Inventory (BDI), and anxiety symptoms on Beck Anxiety Inventory (BAI). **Results:** The EAPP global score (VAS: range 0 to 50 points) decreased by 12.82 ($p < 0.001$) in the group treated with potentized estrogen from baseline to week 24. Group that used potentized estrogen also exhibited partial score (VAS: range 0 to 10 points) reduction in three EAPP modalities: dysmenorrhea (3.28; $p < 0.001$), non-cyclic pelvic pain (2.71; $p = 0.009$), and cyclic bowel pain (3.40; $p < 0.001$). Placebo group did not show any significant changes in EAPP global or partial scores. In addition, the potentized estrogen group showed significant improvement in three of eight SF-36 domains (bodily pain, vitality and mental health) and depression symptoms (BDI). Placebo group showed no significant improvement in this regard. These results demonstrate superiority of potentized estrogen over placebo. Few adverse events were associated with potentized estrogen. **Conclusions:** Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) at a dose of 3 drops twice daily for 24 weeks was significantly more effective than placebo for reducing endometriosis-associated pelvic pain.

Keywords:

Homeopathy; Endometriosis; Pelvic pain; Homeopathic remedy; Rebound effect; Placebo; Randomized controlled trial.

Reedición de "Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:48-55." Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.052>

Introducción

La endometriosis es una condición dependiente del estrógeno que se caracteriza por la presencia de tejido endométrico extrauterino, que afecta aproximadamente a un rango de entre 10 y 15% de las mujeres en edad reproductiva [1, 2]. Mientras que un diagnóstico certero requiere de cirugía, la precisión de métodos no invasivos para el diagnóstico de endometriosis profunda, tal como la imagen por resonancia magnética y el ultrasonido transvaginal, es bastante alta cuando las lleva a cabo un profesional con experiencia [3 -10].

El dolor pélvico asociado con la endometriosis (EAPP), abarca la dismenorrea, la dispareunia profunda, el dolor pélvico no cíclico, el dolor intestinal cíclico y/o el dolor urinario cíclico. El tratamiento más común incluye drogas antiinflamatorias no esteroideas, anticonceptivos combinados y progestinas. Aunque estas opciones son parcialmente efectivas, suelen asociarse con efectos secundarios sistémicos, mientras que la necesidad del uso repetido o la administración regular de estos métodos perjudica su aceptabilidad en un largo plazo, lo cual resulta en una disminución de su eficacia [11,12].

La Homeopatía, al igual que otras medicinas alternativas y complementarias [13], podría representar una opción para mujeres con endome-

triosis sintomática. El modelo teórico-práctico que subyace en las terapéuticas homeopáticas está basado en cuatro pilares: similitud terapéutica (*similia similibus curentur*, similar cura a similar); ensayos patógenicos homeopáticos (similar a la fase 2 de los ensayos farmacológicos clínicos); el uso de medicamentos potenciados (preparados tras una serie de diluciones y agitaciones); y la individualización de tratamiento (selección de medicamentos con base en el panorama general de los síntomas que presenta el paciente).

En la práctica clínica, a los pacientes se les receta medicamentos que previamente han mostrado señales y síntomas similares en pacientes sanos (los llamados efectos primarios, directos y patogénicos de los medicamentos) para así inducir una reacción homeostática (efecto secundario, de rebote o paradójico) en el cuerpo contra los desórdenes en curso [14,15]. Cualquier sustancia (natural o sintética) puede ser utilizada como un medicamento homeopático siempre y cuando desencadene efectos patogénicos similares (o eventos adversos, en términos de farmacología moderna) en sujetos sanos.

Para ampliar el alcance de acción del tratamiento basado en la similitud, a partir del 2003 desarrollamos un método sistemático para la aplicación del efecto curativo de rebote de las drogas modernas. Dentro de este contexto, sugerimos darle a los pacientes drogas que inducen eventos adversos similares a la imagen completa de sus señales y síntomas, pero en dosis altamente diluidas (potencias homeopáticas) para desencadenar una reacción curativa (homeostática, de rebote o homeopática) [16-18]. La propuesta resultante está disponible en un sitio web de acceso abierto (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>) [19].

En el presente artículo, se describen los efectos del método ya mencionado para el tratamiento homeopático individualizado de las EAPP, según un protocolo previamente establecido [20,21]. En el escrito también se toma en consideración utilizar estrógeno potenciado para el tratamiento de la EAPP, ya que esta hormona provoca, como efectos adversos (o patogénicos), una serie de señales y síntomas muy similares a los de la endometriosis, incluyendo hiperplasia endometrial, dolor pélvico, depresión, ansiedad, insomnio y migraña, entre otros.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El estudio consistió en una prueba clínica aleatorizada de 24 semanas, en la cual se investigó la eficacia

y seguridad del estrógeno en tres potencias homeopáticas (12cH, 18cH y 24cH) o un placebo (tasa 1:1). Las potencias se administraron secuencialmente cada ocho semanas a mujeres que presentaban dolor pélvico asociado con lesiones de endometriosis profunda (total o parcialmente) refractario al tratamiento convencional (terapia hormonal y/o drogas antiinflamatorias no esteroideas). Las participantes fueron reclutadas en el 2014 en la Unidad de Endometriosis de la División de Ginecología, en el Hospital Clínico de la Escuela de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (HCFMUSP), que también fue el escenario del estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de la institución y todas las participantes dieron su consentimiento a través de una firma.

Participantes

La Tabla 1 muestra el criterio de inclusión primario (relacionado con la endometriosis). Los casos de pacientes que cumplieron con el criterio fueron evaluados en busca del criterio secundario (relacionado con lo homeopático — *a priori* o la pre individualización de pacientes cara a cara con los eventos adversos causados por el estrógeno, es decir, los efectos patogénicos del estrógeno). Entre las pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión primario, sólo aquellas que exhibieron una serie de señales y síntomas similares a los correspondientes con los efectos adversos causados por estrógeno (ansiedad, depresión, insomnio, migraña y estreñimiento, entre otros), fueron seleccionadas para participar en el estudio. La individualización del tratamiento — descrita a detalle en el protocolo antes mencionado — [21] según la similitud de las señales y los síntomas es un requisito *sine qua non* para el desarrollo de una respuesta homeostática curativa (eficacia clínica) y se debe incluir, de manera mandatoria, en todas las pruebas clínicas homeopáticas [22].

Preparación del medicamento homeopático (estrógeno potenciado)

El estrógeno potenciado fue preparado de un valerato 17-beta-estradiol (lote #12030691A, Pharma Nostra, Sao Paulo, Brasil, 2011) en conformidad con la Farmacopea Homeopática Brasileña [23]. Los primeros tres pasos consistieron en el molido de 17-beta-estradiol mezclado con lactosa, seguido por una dilución 1:100 (cada dilución de agitó 100 veces), hasta que se alcanzaron las potencias 12cH, 18cH y 24cH. El medicamento se administró en forma de gotas (solución hidroalcohólica al 30%) en envases de 30 ml con un gotero incluido.

Aleatorización y cegación

A las participantes se les asignó de manera aleatoria

recibir estrógeno potenciado o un placebo en una tasa 1:1. La secuencia de aleatorización fue creada por un supervisor independiente utilizando un generador de número al azar. Tanto los médicos-investigadores como las pacientes fueron cegados en cuanto a las intervenciones (administración de estrógeno potenciado o placebo) durante todo el estudio y a lo largo del proceso de análisis de datos. Para preservar la cegación, se aseguró que ambas intervenciones fueran idénticas en apariencia y sabor.

Intervenciones

Se programó que cada paciente asignado al grupo de tratamiento activo (verum), recibiera un frasco de 17-beta-estradiol, mientras que los pacientes en el grupo de placebo recibieron contenedores idénticos con una solución hidroalcohólica. Tras la evaluación inicial y la entrega del primer contenedor de medicamento homeopático (potencia 12cH) o el placebo en la primera visita, a las participantes se les evaluó cada

ocho semanas por el médico-investigador (visitas 2, 3 y 4) durante el período de tiempo de duración del estudio (24 semanas). En la segunda y tercera visita se les proporcionó a los participantes nuevos contenedores de medicamento homeopático (visita 2, semana 8, potencia 18cH; visita 3 semana 16, potencia 24cH) o un placebo. El estudio concluyó en la semana 24 (visita 4) y se llevó a cabo la evaluación de los resultados finales. Tanto el estrógeno potenciado como el placebo fueron administrados en una dosis de tres gotas, dos veces al día, (cada 12 horas). Se evaluó el apego al tratamiento con la devolución de los contenedores vacíos por parte de las participantes.

Todas las pacientes permanecieron bajo el cuidado de sus ginecólogos y no se permitieron cambios en los medicamentos concomitantes (terapia hormonal y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) con el fin de evitar una posible interferencia de esta variable con los resultados evaluados.

Tabla 1. Criterios primarios de inclusión (relacionados con endometriosis).

| Edad de 18-45 años |
|--|
| Diagnóstico de endometriosis con infiltración profunda con base en la historia clínica y la evidencia de lesiones en las imágenes de MRI ó TVU |
| Ausencia de signos clínicos o de laboratorio para menopausia o falla ovárica prematura |
| Presencia de dolor pélvico crónico refractario a la terapia convencional (por lo menos un año de administración) |
| Puntaje ≥ 5 en una escala VAS: rango de 0 a 10; en donde 0 representa la ausencia de dolor y 10 indica un dolor insoportable) para EAPP. |

MRI: imágenes de resonancia magnética; TVU: ultrasonido transvaginal; VAS: escala visual analógica; EAPP: Dolor pélvico asociado a endometriosis.

Medición de resultados

La medida primaria de medición de resultados fue: los cambios en la severidad del dolor pélvico, lo cual se determinó a través de modificaciones en la puntuación de la escala EVA (rango 0 a 10) de 5 modalidades de EAPP (dismenorrea, dispaurenia profunda, dolor pélvico no cíclico, dolor intestinal cíclico, y/o dolor cíclico urinario). El puntaje fue analizado por modalidades individuales (puntaje parcial de EAPP: rango de 0 a 10) y globalmente (puntaje global de EAPP: rango de 0 a 50) en el punto de arranque (visita 1) y las semanas 8 (visita 2), 16 (visita 3) y 24 (visita 4).

Las medidas secundarias de resultados fueron cambios en el puntaje con respecto a la calidad de vida, evaluado con los criterios del cuestionario de salud SF-36 [24,25]; también se tomaron en cuenta los síntomas depresivos del Inventario de Depresión de Beck (BDI rango de 0 a 63) [26], y los síntomas

de ansiedad del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI rango de 0 a 63) [27]. Las medidas secundarias de resultados fueron evaluadas en el punto de arranque y el final del estudio (semana 24).

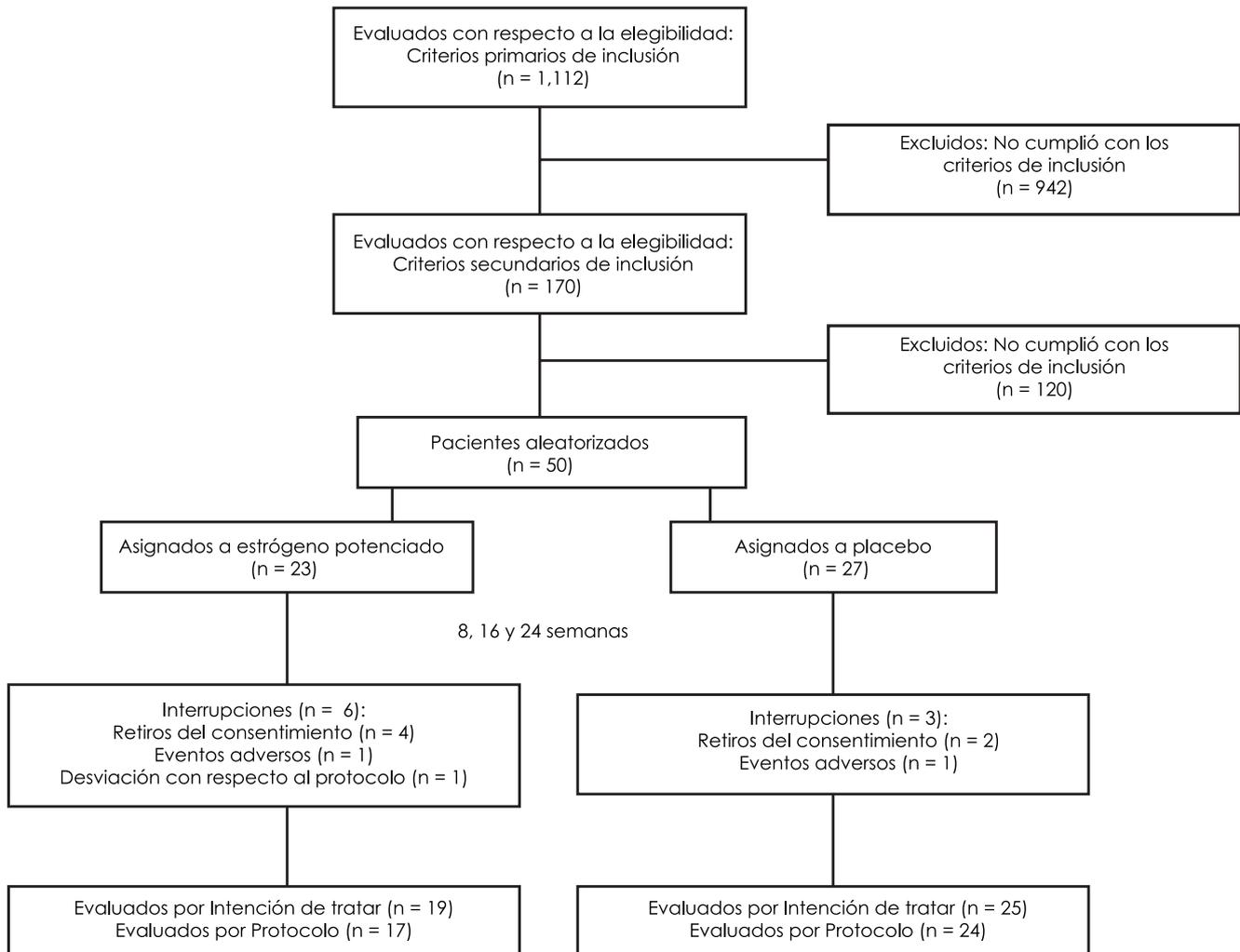
Eventos Adversos

Tanto la incidencia como la severidad de los eventos adversos fueron registrados en cada visita en un documento *ad hoc*. Solamente los eventos adversos que no se habían presentado en el historial médico previo de las participantes, fueron considerados como potencialmente relacionados con los medicamentos, así como la terminación del tratamiento.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó con base en el resultado primario, es decir, cambios en el puntaje EVA desde el punto de arranque (visita 1) a la semana 24 (visita 4). Con tratamiento convencional [28],

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra los grupos de intervención del ensayo clínico aleatorizado.



el puntaje se redujo, en promedio, por 2.58. En el presente estudio (placebo controlado), el promedio debe de reducirse por 2.16 para así obtener la misma diferencia. Con un nivel de 80% de poder y 5% de significado, el número mínimo de participantes para una prueba de dos colas [29] debería ser de 23 por cada grupo. Anticipando una tasa de abandono del 10%, el tamaño de la muestra final se estimó a un total de 50 participantes (25 por grupo).

Análisis de datos

Los datos se analizaron a través del método de la estadística descriptiva, y se ideó un diagrama de flujo similar al CONSORT [30, 31] para describir el flujo de las participantes a lo largo del estudio.

Los datos se sometieron a un análisis de intención de tratar (ITT) y análisis por protocolo (PP) a un nivel de significación de 5% (intervalo de confianza de 95%). La medida de resultados primaria fue la

variación promedio del puntaje de dolor que se evaluó desde la primera (punto de arranque) a la última (semana 24), el cual se evaluó mediante un método de Análisis de Covarianza ajustado a los puntajes del punto de arranque. Se utilizó el mismo método para la evaluación de la medida de resultados secundarios (puntajes en SF - 36, BDI y BAI).

Los datos se analizaron por grupo junto con un seguimiento, utilizando desviación y medición estándar [29]. La comparación entre grupos y puntos de tiempo se realizó por medio de ecuaciones de estimación generalizada con una estructura autoregresiva, distribución marginal normal así como función de identidad de vínculo [32]. Las medidas de resultados que mostraron significación estadística fueron sujetas a la prueba Bonferroni [33] para establecer entre qué grupos y puntos de tiempo ocurrieron diferencias en síntomas y en escalas. Los resultados se describen como medios (diferencia media DM) y desviación estándar al menos que se indique lo contrario.

Resultados

Características de las participantes

Se analizaron un total de 1112 historiales médicos y 170 de las pacientes coincidieron con el criterio primario de inclusión, mientras que 50 de ellas también cumplieron con el criterio secundario de inclusión y fueron aleatorizadas para recibir tratamiento (n=23, estrógeno potenciado; n=27 placebo; de estas, se incluyó a 44 participantes en análisis ITT (n=19, estrógeno potenciado; n= 25, placebo). Con una tasa de abandono del 18%, el estudio fue completado por 41 participantes (n= 17, estrógeno potenciado; n= 24, placebo) quienes fueron incluidas en el análisis PP. La Figura 1 muestra los motivos principales de discontinuación del estudio.

Las características demográficas y de enfermedad, incluyendo puntajes VAS (puntajes EAPP globales y parciales) fueron ampliamente similares

en el punto de partida entre los dos grupos (Tabla 2). La mayor parte de las participantes de ambos grupos exhibieron puntajes de dolor altos y lesiones de endometriosis profunda afectando al rectosigmoide. Las participantes exhibieron una completa conformidad con el tratamiento, lo cual se hizo evidente por medio de la devolución de los contenedores.

Medida de resultado primaria

El estrógeno potenciado fue ampliamente superior al placebo para reducir los puntajes globales y parciales de EAPP en los análisis ITT y PP.

Cambio en puntaje global de EAPP (EVA: Rango 0 a 50)

En análisis ITT para el período de tratamiento completo (del punto de partida a la semana 24), el estrógeno potenciado se asoció con una reducción del puntaje global de EAPP (MD 12.82%; 95% CI: 6.74-18.89; P < 0.001). El placebo, mientras tanto, no fue asociado con ningún cambio significativo. Se ob-

Tabla 2. Características demográficas y severidades de la enfermedad en línea basal.

| Parámetros | Estrógeno potenciado (n = 23) | Placebo (n = 27) |
|--|-------------------------------|------------------|
| Edad (años, media ± SD) | 34.3 ± 5.0 | 35.3 ± 4.9 |
| Sitio principal de las lesiones endometrióticas (% de mujeres) | | |
| Retrocervicales | 30 | 41 |
| Rectosigmoides | 70 | 59 |
| Puntajes parciales de EAPP (VAS: 0-10 puntos; media ± SD) | | |
| Dismenorrea | 8.3 ± 2.5 | 7.6 ± 2.2 |
| Dispareunia profunda | 8.0 ± 2.7 | 6.9 ± 2.0 |
| Dolor pélvico acíclico | 8.1 ± 2.5 | 7.1 ± 1.7 |
| Dolor intestinal cíclico | 7.7 ± 2.3 | 5.9 ± 3.2 |
| Dolor urinario cíclico | 4.1 ± 3.6 | 3.9 ± 3.6 |
| Puntaje global de EAPP (VAS: 0-50 puntos; media ± SD) | 33.7 ± 8.5 | 29.4 ± 7.7 |
| SF-36 (puntos, media ± SD) | | |
| Funcionamiento físico | 46.3 ± 23.6 | 54.6 ± 21.9 |
| Desempeño físico | 40.2 ± 40.4 | 22.2 ± 32.8 |
| Dolor corporal | 23.4 ± 15.3 | 28.3 ± 11.6 |
| Salud general | 34.5 ± 14.5 | 35.9 ± 14.6 |
| Vitalidad | 26.5 ± 17.1 | 25.6 ± 12.0 |
| Funcionamiento social | 32.1 ± 19.9 | 40.7 ± 15.7 |
| Desempeño emocional | 26.1 ± 34.8 | 25.9 ± 37.4 |
| Salud mental | 30.6 ± 18.5 | 36.9 ± 14.5 |
| BDI (0-63 puntos, media ± SD) | 30.0 ± 13.2 | 22.8 ± 6.6 |
| BAI (0-63 puntos, media ± SD) | 27.0 ± 11.1 | 26.1 ± 12.2 |
| Medicación concomitante (% de mujeres) | | |
| Terapia hormonal | 83 | 78 |
| NSAIDs | 100 | 10 |

Puntaje de EAPP: puntaje de dolor pélvico asociado a endometriosis; VAS: escala visual analógica; SD: desviación estándar; SF-36: Cuestionario de Encuesta de Salud SF-36; BDI: Inventario de Depresión de Beck; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck; NSAIDs: fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

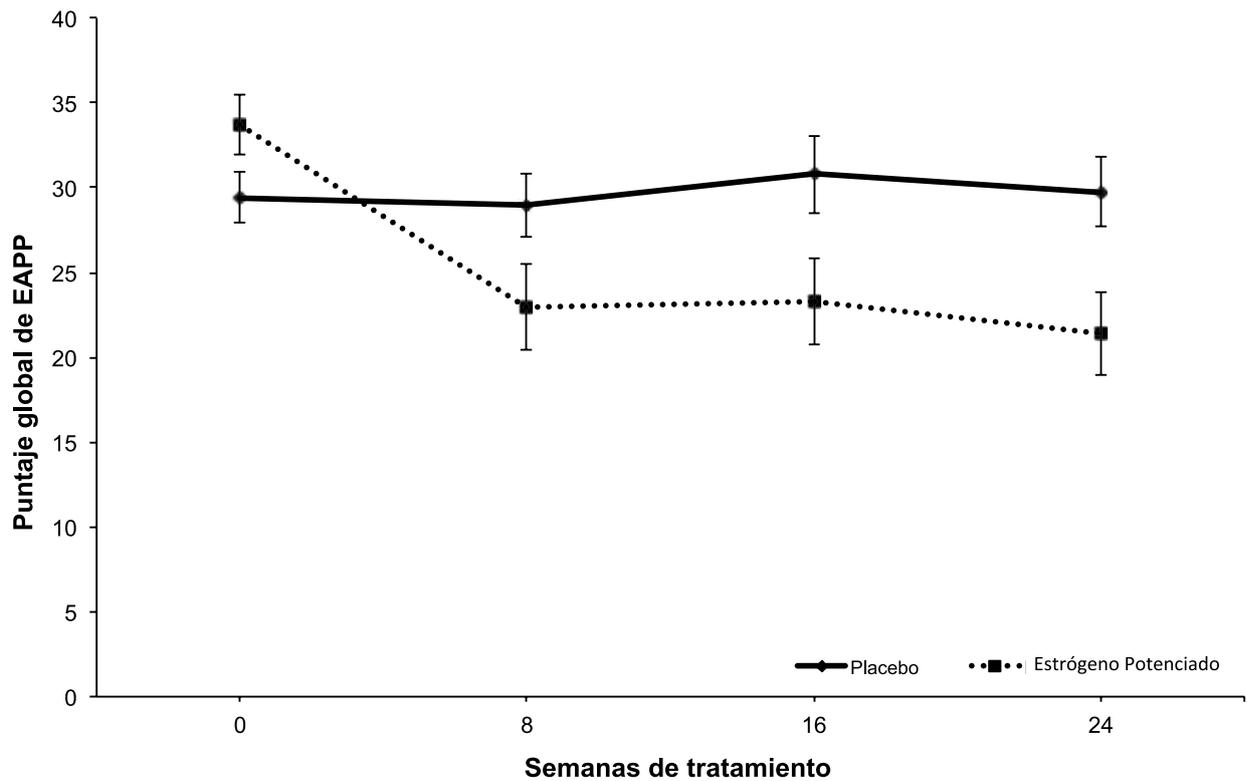


Figura 2. Cambio en el puntaje global de EAPP (diferencia media - MD) a partir de la línea basal hasta la semana 4 en los grupos de estrógeno potenciado y placebo (análisis de intención de tratar) ($P < 0.001$).

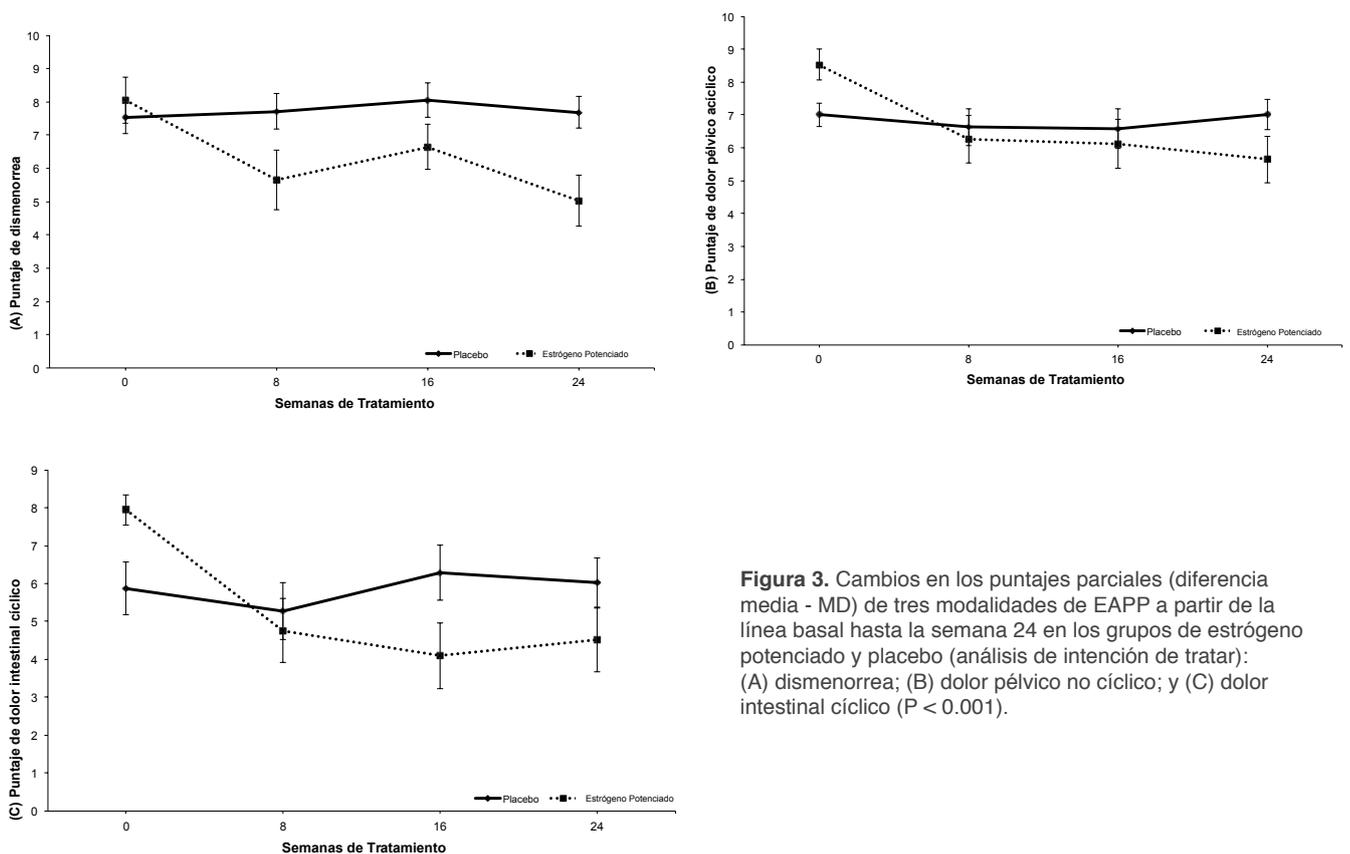


Figura 3. Cambios en los puntajes parciales (diferencia media - MD) de tres modalidades de EAPP a partir de la línea basal hasta la semana 24 en los grupos de estrógeno potenciado y placebo (análisis de intención de tratar): (A) dismenorrea; (B) dolor pélvico no cíclico; y (C) dolor intestinal cíclico ($P < 0.001$).

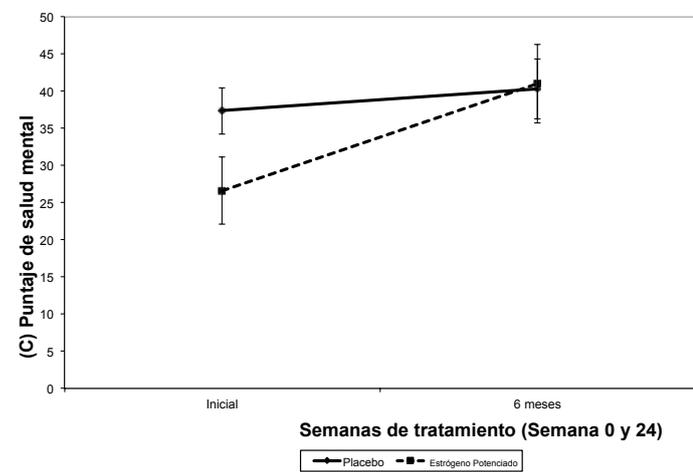
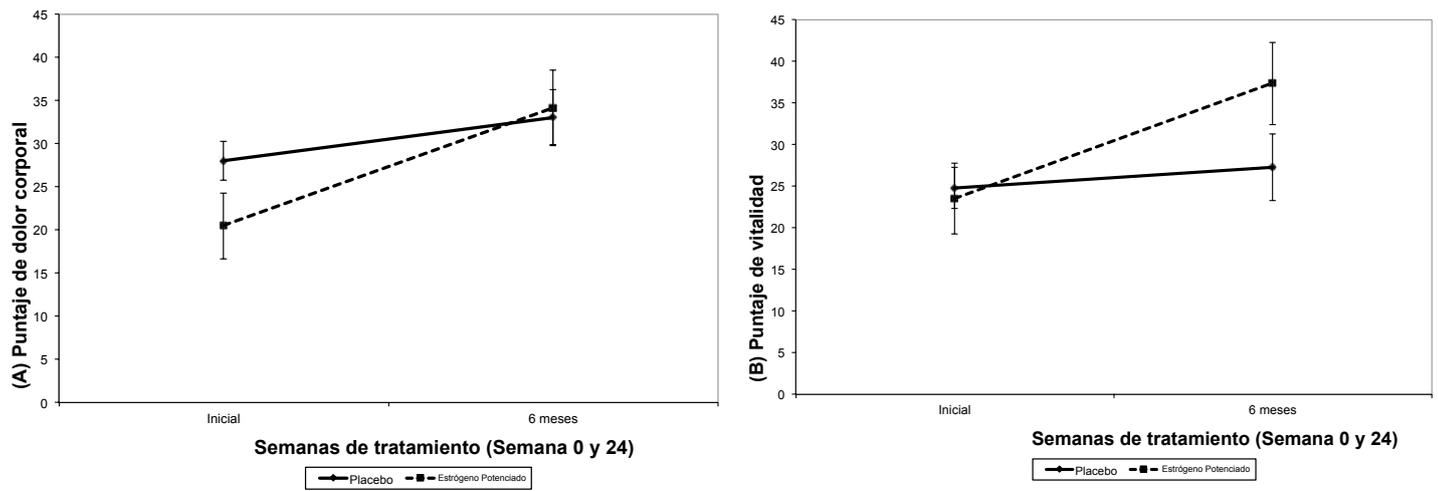


Figura 4. Cambios en los puntajes (diferencia media - MD) de tres dominios SF-36 a partir de la línea basal hasta la semana 24 en los grupos de estrógeno potenciado y placebo (análisis por protocolo): (A) dolor corporal; (B) vitalidad; y (C) salud mental ($P < 0.02$).

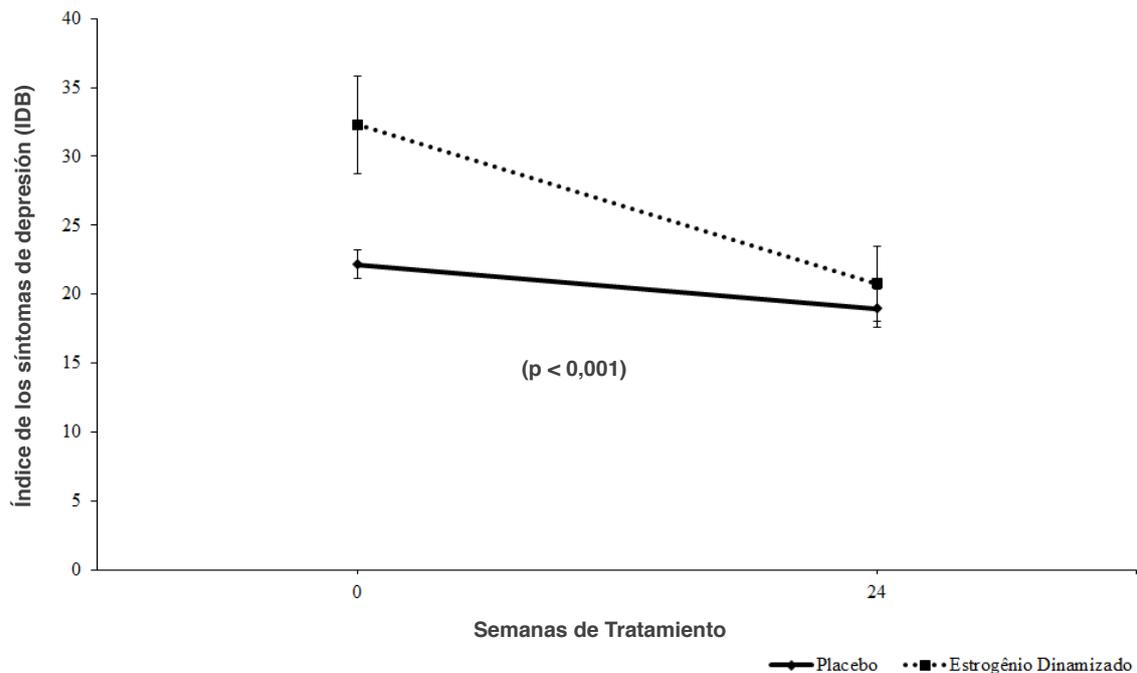


Figura 5. Puntaje (promedio; error estándar) de los síntomas de depresión (IDB) en los momentos basal (semana 0) y final (semana 24) en los grupos placebo y estrógeno dinámico (análisis por protocolo).

servaron resultados similares en el análisis PP (MD 12.03; 95% CI: 5.32-18.74; $P < 0.001$) (Figura 2).

En las evaluaciones intermedias, el estrógeno potenciado se asoció con la reducción del puntaje global del EAPP en el análisis ITT; 0-8 semanas (MD 10.60; 95% CI: 5.51-15.68; $P < 0.001$). En el caso del análisis PP, se observaron resultados similares. El placebo no mostró cambios significativos.

Cambios en puntajes parciales de EAPP (Rango EVA 0-10)

En el caso del análisis ITT del curso completo de tratamiento (24 semanas), el estrógeno potenciado se asoció con una reducción clínicamente significativa de los puntajes parciales en dismenorrea (MD 3.28; 95% CI: 1.04-5.52; $P < 0.001$), y de las semanas 0-16 (MD 10.60; 95% CI: 5.51-15.68; $P < 0.001$). En el análisis PP, se observaron resultados similares: el placebo no mostró cambios significativos (Figura 3).

Medidas de resultados secundarias

Las medidas secundarias de resultados se sometieron a un análisis PP (0 y 24 semanas). Con respecto a la calidad de vida, el grupo del estrógeno potenciado exhibió mejora en tres de las ocho dimensiones de SF-36: dolor corporal (MD - 13.71; 95% CI - 25.49 a - 1.92 $P = 0.013$), vitalidad (MD - 13.82; 95% CI: - 26.38 a - 1.27 $P = 0.022$), así como salud mental (MD - 14.35; 95% CI: - 27.58 a -1.12; $P = 0.025$). El grupo placebo no mostró ninguna mejora significativa (Figura 4).

Los síntomas de depresión (puntaje BDI) mostraron una mejoría significativa solamente en el grupo del estrógeno potenciado (MD 11.53; 95% CI: 4.16 - 18.90; $P < 0.001$) (Figura 5). Es importante recalcar que este grupo mostró una mejora significativa en el puntaje de BDI en el punto de arranque, a comparación del grupo placebo (MD 10.13; 95% CI: - 18.04 a - 2.21; $P = 0.004$). Los síntomas de ansiedad (puntaje BAI) mostraron una mejoría significativa en ambos grupos (MD 5.43; 95% CI: 2.11 - 8.74; $P = 0.001$).

Eventos Adversos

El abandono relacionado con eventos adversos ocurrió solamente en una paciente del grupo del estrógeno potenciado (punteo). Eventos adversos posiblemente relacionados con la droga ocurrieron en cuatro pacientes del grupo del estrógeno potenciado (nasofaringitis, leucorrea y diarrea) y 11 pacientes del grupo de placebo (dolor de cabeza, nasofaringitis, aftas, náusea, dolor estomacal, leucorrea, cistitis, estreñimiento, liquen plano y herpes simple).

Discusión

En el presente estudio, tanto los análisis de intención de tratar y por protocolo, demostraron una reducción significativa de EAPP en mujeres con endometriosis tras 24 semanas de tratamiento con tres potencias de 17-beta estradiol (12cH, 18cH y 24cH) a comparación de los resultados EVA (puntajes EAPP globales y parciales). La presencia de endometriosis profunda, puntajes altos de EAPP en el punto de arranque y la obstinación al tratamiento convencional denotan un nivel alto de severidad de la enfermedad previamente al tratamiento y también apuntan a la relevancia de la respuesta terapéutica obtenida.

En función de la necesidad de tratamiento global para endometriosis [34], la mejoría que se encontró en la calidad de vida de los participantes (SF-36) y síntomas de depresión (BDI) indican que el estrógeno potenciado puede ser beneficioso para el tratamiento de esta condición. Tomando también en cuenta la seguridad (pocos eventos adversos con intensidad leve) y bajo costo del tratamiento homeopático, la Homeopatía podría agregarse al tratamiento convencional de rutina de la endometriosis como un recurso terapéutico complementario [13], análogo a lo que ocurre con otros desórdenes (infecciones del tracto respiratorio superior, alergias respiratorias, diarrea infantil, otitis aguda media, síndrome premens-trual, menopausia, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, desorden de déficit de atención hiperactivo, entre otros) y en concordancia con evidencias favorables demostradas en revisiones sistemáticas y meta-análisis [35-40].

Con respecto a la respuesta terapéutica de las tres potencias de 17-beta estradiol utilizadas consecutivamente, se encontró un gran incremento (12cH) seguido de un efecto continuo y progresivo (18cH y 24 cH), lo cual indica eficacia terapéutica sin importar la potencia utilizada.

Como limitaciones del estudio, el tamaño reducido de la muestra, y la duración del tratamiento y el seguimiento fueron cortos. Otro aspecto es con respecto al criterio de inclusión, ya que fue requerido un diagnóstico de endometriosis con base en un ultrasonido transvaginal después de preparación intestinal o MRI, las cuales fueron seleccionadas por su alta precisión cuando son llevadas a cabo por radiólogos experimentados [5-10]. A pesar de que las limitaciones derivadas de la muestra pequeña podrían minimizarse replicando el protocolo utilizado en estudios más amplios o multicéntricos, la tasa de abandono (18%) apunta a la dificultad de mantener a pacientes

con enfermedades severas y obstinación a tratamiento en una prueba clínica aleatorizada durante un largo período de tiempo. Estudios observacionales en el futuro con muestras más amplias y llevados a cabo durante períodos de tiempo más largos, podría consolidar los resultados hallados. Adicionalmente, métodos de imagen pueden también incluirse en estudios de mayor duración para cuantificar la posible reducción de lesiones a lo largo del tratamiento.

Aunque la ausencia de estudios similares en la literatura dificultó el cálculo del tamaño de la muestra, los resultados reportados aquí facilitarán estimaciones en futuros estudios. Como fortaleza particular de este estudio es posible recalcar la preocupación con la calidad metodológica del protocolo evaluado, lo cual nos llevó a cumplir con el criterio de inclusión/exclusión, métodos de aleatorización/cegamiento, así como métodos y técnicas para recolección de datos, registros y análisis.

Para concluir, en el presente estudio de 24 semanas, el cual fue aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, el estrógeno potenciado se asoció con una mejoría significativa del EAPP, calidad de vida y síntomas de depresión en mujeres con síntomas de endometriosis. Es posible que el estrógeno potenciado pueda ser un tratamiento complementario efectivo y bien tolerado para el dolor y los síntomas mentales de la endometriosis.

Intereses Competitivos

El presente estudio fue el proyecto postdoctoral de Marcus Zulian Texeira en el departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Universidad de Sao Paulo.

Contribuciones de los Autores

Todos los autores participaron en el diseño, la redacción del manuscrito y la discusión crítica de este estudio, asumiendo responsabilidad por el manuscrito. MZT, SP y EBC llevaron a cabo las aplicaciones para las aprobaciones requeridas. MZT reclutó y trató a las pacientes. MZT, SP y ECB tienen acceso a todos los datos y participaron en el análisis e interpretación de datos.

Fuentes de financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento.

Declaración de conflictos de intereses

MZT, SP y ECB no tienen ningún interés comercial, financiero, y/o alguna otra relación con fabricantes de farmacéuticos, equipo de laboratorio, y/o aparatos médicos, o con proveedores de servicios relacionados con la medicina.

Reconocimientos

Agradecemos a Marcia Aparecida Gutiérrez, quien es farmacéutica homeopática (Farmacia Homeopática Sensitiva, Sao Paulo, Brasil) por preparar y proveer de manera gratuita los medicamentos homeopáticos que fueron utilizados en el presente estudio.

REFERENCIAS

1. Bellelis P, Dias Jr. JA, Podgaec S, Gonzalez M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis – a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:467–71.
2. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod* 2015;30:2427–38.
3. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18:760–6.
4. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11:595–606.
5. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias Jr. JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and 54 M.Z. Teixeira et al. / *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 211 (2017) 48–55 magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092–7.
6. Gonçalves MO, Dias Jr. JA, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:156–60.
7. Gonçalves MO, Podgaec S, Dias Jr. JA, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010;25:665–71.

8. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:257–63.
9. Vimercati A, Achillarre MT, Scardapane A, et al. Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:592–603.
10. Menakaya U, Infante F, Condous G. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:3162–3.
11. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:243–55.
12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12.
13. Johnson NP, Hummelshoj L. World endometriosis society montpellier consortium: consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552–68.
14. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res* 2011;10:46–64.
15. Teixeira MZ. Rebound effect of modern drugs: serious adverse event unknown by health professionals. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2013;59:629–38.
16. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses* 2003;60:276–83.
17. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy* 2011;100:244–52.
18. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: a project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med* 2013;5:270–8.
19. Teixeira MZ. New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. Available at <http://www.newhomeopathicmedicines.com>.
20. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Homeopathic treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02427386. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.
21. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy* 2016;105:240–9.
22. Teixeira MZ, Guedes CH, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy* 2010;99:119–29.
23. Farmacopeia Homeopatica Brasileira [Brazilian homeopathic pharmacopoeia]. 3rd edn Brasília: Anvisa; 2011. Available at: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf.
24. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-Form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
25. Ciconelli RM, Ferra MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143–50.
26. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual of beck depression inventory II. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1996.
27. Beck AT, Steer RA. Beck anxiety inventory manual. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1993.
28. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorges- rel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011;95:492e496.
29. Kirwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd edn Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
30. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials e The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276: 637e639.
31. Dean ME, Coulter MK, Fisher P, Jobst KA, Walach H. Reporting data on homeopathic treatments (RedHot): a supplement to CONSORT. *Homeopathy* 2007;96: 42e45.
32. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. New York: Chapman and Hall; 1989.
33. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim.
34. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–704.
35. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834–43.
36. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:229–34.
37. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005648.
38. Davidson JR, Crawford C, Ives JA, Jonas WB. Homeopathic treatments in psychiatry: a systematic review of randomized placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2011;72:795–805.
39. Hahn RG. Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementmed* 2013;20:376–81.
40. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3:142.