



<https://doi.org/10.24245/gom.v91i5.8219>

# Tratamiento a largo plazo del dolor pélvico con levonorgestrel en mujeres con endometriosis que desean posponer el embarazo y preservar su fertilidad. Serie de casos

## Long-term management of pelvic pain with levonorgestrel in women with endometriosis who desire to postpone a future pregnancy and preserve their fertility. Case Series.

Óscar Sánchez-Resendis,<sup>1</sup> Javier Ávila-Morales,<sup>2</sup> Óscar Eduardo Sánchez-Aguilar,<sup>3</sup> José Hernán Del Valle-Jiménez<sup>4</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Valorar el tratamiento a largo plazo del dolor pélvico con levonorgestrel en mujeres con endometriosis que desean posponer el embarazo y preservar su fertilidad.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio ambispectivo, con intervención medicamentosa, longitudinal y descriptivo de serie de casos. *Parámetros de estudio:* medición de la intensidad del dolor a los 12, 24 y 36 meses posteriores a la colocación de un implante único de goserelina (Zoladex de 10,6 mg, AstraZeneca AB, Gärtunavägen). Al retorno de la menstruación se colocó un dispositivo intrauterino con levonorgestrel (Mirena Bayer AG, Leverkusen). La intensidad del dolor pélvico se midió con la Escala Numérica del Dolor (Escala ENA).

**RESULTADOS:** Se estudiaron 14 pacientes de las que 5 refirieron dolor: 4 con intensidad 1 y una con intensidad 3. El resto de las pacientes no refirió dolor. Todas las pacientes refirieron alivio general subjetivo a los 12 meses de seguimiento.

**CONCLUSIONES:** El levonorgestrel administrado por vía intrauterina puede ser una alternativa para mantener, a largo plazo, sin dolor a pacientes con endometriosis que desean posponer el embarazo. Para confirmar lo aquí encontrado hacen falta estudios controlados, con asignación al azar y con un tamaño de muestra realmente representativo.

**PALABRAS CLAVE:** aGnRH; endometriosis; goserelina; levonorgestrel; dolor pélvico; tibolona.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To assess the long-term treatment of pelvic pain with levonorgestrel in women with endometriosis who wish to postpone pregnancy and preserve their fertility.

**MATERIALS AND METHODS:** Ambispective study, with drug intervention, longitudinal and descriptive case series. Study parameters: measurement of pain intensity at 12, 24 and 36 months after placement of a single goserelin implant (Zoladex 10.6 mg, AstraZeneca AB, Gärtunavägen). At the return of menstruation, an intrauterine device containing levonorgestrel (Mirena Bayer AG, Leverkusen) was inserted. The intensity of pelvic pain was measured with the Numerical Pain Scale (NPS).

<sup>1</sup> Ginecoobstetra, Maestría en Administración de Hospitales, doctor en Ciencias Biomédicas.

<sup>2</sup> Cirujano general, oncólogo, doctor en Ciencias de la Salud, coordinador de Oncología Ginecológica.

<sup>3</sup> Médico becario, apoyo para protocolos de investigación y seguimiento de pacientes.

<sup>4</sup> Ginecoobstetra, colposcopista, coordinador del área de displasias.

Unidad de Diagnóstico para la Mujer (UNIDIM), Guanajuato, Guanajuato, México.

**Recibido:** septiembre 2022

**Aceptado:** marzo 2023

### Correspondencia

Óscar Sánchez Resendis  
magua@prodigy.net.mx

### Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Resendis O, Ávila-Morales J, Sánchez-Aguilar O, Del Valle-Jiménez JH. Tratamiento a largo plazo del dolor pélvico con levonorgestrel en mujeres con endometriosis que desean posponer un embarazo y preservar su fertilidad. Serie de casos. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (5): 307-316.

Cuando es apremiante suprimir el dolor

# Ketorolaco **SUPRADOL**®

**Suprime** el dolor...

- Posee gran **actividad analgésica y antiinflamatoria**<sup>1</sup>
- Efectivo para dolor **leve, moderado e intenso**<sup>1</sup>
- Alivia el dolor **sin efectos de sedación y ansiedad**<sup>1</sup>
- Indicado cada **6 horas**<sup>1</sup>
- **Supradol Duet**® indicado cada **12 horas**<sup>2</sup>



Líder en el mercado gracias a usted<sup>3</sup>



Cambie la expresión **de su paciente.**



Aviso de publicidad No.213300202C5390

Supradol® tabletas Reg. Núm. 026M92 SSA IV. Supradol® 30mg sublingual Reg. Núm. 096M2000 SSA IV. Supradol® gel Reg. Núm. 260M99 SSA IV. Supradol F® tabletas Reg. Núm. 345M2006 SSA IV. Supradol® solución inyectable Reg. Núm. 036M92 SSA IV. Supradol Duet® solución inyectable Reg. Núm. 090M2014 SSA IV.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

**Referencias:** 1. Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Supradol® sublingual. 2. Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Supradol Duet® solución inyectable. 3. Data de mercado IQVIA PMM valores MAT móvil marzo 2021

Literatura exclusiva para médicos

**RESULTS:** Fourteen patients were studied of whom five reported pain: four with intensity 1 and one with intensity 3. The rest of the patients reported no pain. All patients reported subjective general relief at 12 months follow-up.

**CONCLUSIONS:** Levonorgestrel administered intrauterine may be an alternative for the long-term pain-free treatment of patients with endometriosis who wish to postpone pregnancy. Controlled, randomized studies with a truly representative sample size are needed to confirm the findings.

**KEYWORDS:** aGnRH; Endometriosis; Gosereline; Levonorgestrel; Pelvic pain; Tibolone.

## ANTECEDENTES

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la existencia de tejido fuera del útero, semejante al endometrio (sobre todo en los órganos y tejidos pélvicos) que se asocia con dolor pélvico (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico crónico) y reducción de la fertilidad.<sup>1</sup> Alrededor de 176 millones de mujeres en el mundo padecen endometriosis, 6 al 10% en edad reproductiva.<sup>2-5</sup>

La prevalencia de mujeres con infertilidad y dolor pélvico va del 35 al 50%.<sup>6</sup> El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) define al dolor pélvico crónico como el de seis o más meses de evolución localizado en la pelvis anatómica, frecuentemente acompañado de conductas cognitivas negativas, con consecuencias emocionales y sexuales, con síntomas sugerentes de problemas urinarios bajos, intestino, piso pélvico y disfunción miofascial y ginecológica.<sup>7</sup> El 30% de las pacientes con endometriosis sufren dolor pélvico crónico.<sup>8,9</sup>

El tratamiento de elección de la endometriosis es la remoción quirúrgica de los implantes endometriósicos. A pesar de ello, la recurrencia del

dolor es del 50 al 60% en los primeros cinco años posteriores a la intervención.<sup>10,11</sup>

Como complemento al tratamiento quirúrgico se ha recurrido a muchas opciones: analgésicos no esteroideos, hormonas y agonistas de GnRH.<sup>12</sup> Estos últimos se indican para disminuir el dolor,<sup>13,14</sup> algunas veces con efectos secundarios indeseables: síntomas vasomotores y disminución de la densidad mineral ósea, de ahí su limitación de indicarlos por largo plazo. La opción son los progestágenos y estrógenos que evitan los síntomas vasomotores y protegen la densidad mineral ósea.<sup>15,16</sup> La tibolona (un regulador selectivo de la actividad tisular), por ejemplo, tiene efectos tisulares selectivos progestágenos, estrogénicos y androgénicos favorables al hueso que se indica como protector en contra de los efectos secundarios de los antagonistas de GnRH.<sup>17-21</sup> El dispositivo intrauterino con levonorgestrel (Mirena, Bayer AG, Leverkusen) ha reportado su utilidad en el tratamiento de pacientes con endometriosis al causar la decidualización del estroma endometrial, atrofia glandular e incremento de la actividad apoptótica; puede ofrecer a las pacientes protección a largo plazo contra el dolor pélvico crónico cíclico.<sup>22</sup>



Las mujeres jóvenes con endometriosis que desean posponer el embarazo se verán expuestas a recidivas de la endometriosis y a padecer, de nuevo, dolor pélvico crónico, incluso después del tratamiento quirúrgico. De ahí la opción de tratamiento a largo plazo para disminuir las recidivas.<sup>23,24</sup>

Con este estudio se propone un esquema inicial de tratamiento poslaparoscopia con goserelina (antagonista de GnRH) indicado con el coadyuvante tibolona para evitar los efectos secundarios del antagonista de GnRH y continuar el tratamiento a largo plazo con levonorgestrel intrauterino. El objetivo de este estudio fue: valorar el tratamiento a largo plazo del dolor pélvico con levonorgestrel en mujeres con endometriosis con deseo de posponer el embarazo y preservar su fertilidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

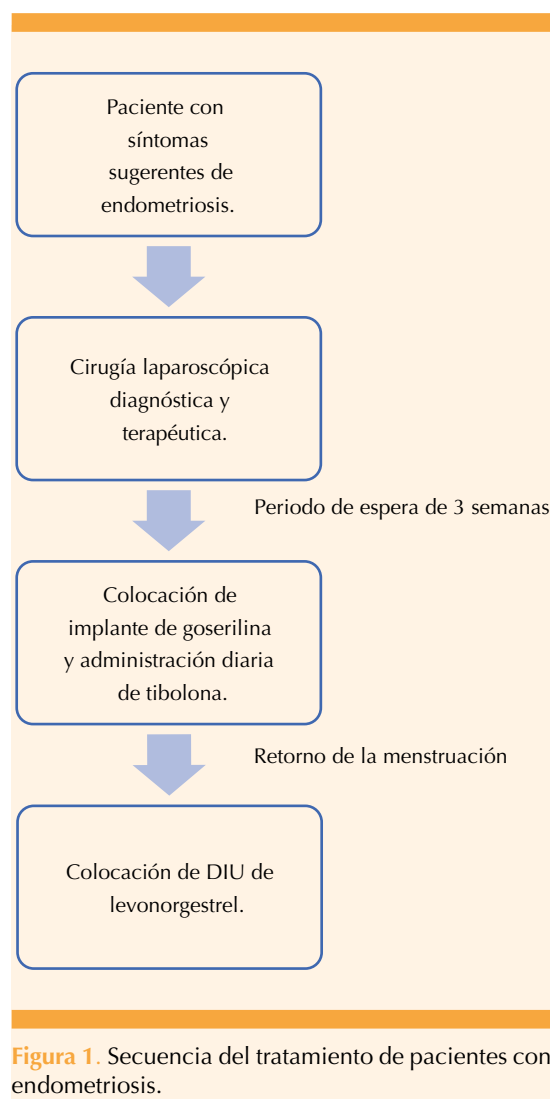
Estudio ambispectivo, con intervención medicamentosa, longitudinal, descriptivo de serie de casos de pacientes con dolor pélvico por endometriosis confirmada por laparoscopia y deseos de posponer el embarazo al menos cinco años. Se efectuó del 2017 al 2021 en la ciudad de Celaya, Guanajuato, en una clínica privada de atención ginecológica.

El dolor pélvico se evaluó con la Escala Numérica del Dolor (ENA).<sup>25</sup> Tres semanas después de la intervención quirúrgica se colocó a las pacientes un implante subcutáneo en la región periumbilical de un antagonista de GnRH (10.6 mg de goserelina; Zoladex, AstraZeneca, Gärtunavägen) e indicó una dosis diaria oral de 2.5 mg de tibolona (para evitar los síntomas de la insuficiencia ovárica inducida por la goserelina) hasta el restablecimiento espontáneo de la menstruación (el antagonista de GnRH ocasiona amenorrea de varios meses).

Al retorno de la menstruación (alrededor de un año después de la aplicación del implante de

goserelina) se colocó un dispositivo intrauterino con levonorgestrel (Mirena, Bayer AG, Leverkusen) (**Figura 1**), que es una pequeña pieza de plástico en forma de "T" y tiene una membrana que contiene 52 mg de levonorgestrel (una progestina sintética de segunda generación), libera 0.02 mg cada 24 horas hacia el endometrio.

Las pacientes se citaron a los 12, 24 y 36 meses después de colocado el implante intrauterino para evaluar los siguientes parámetros:



**Figura 1.** Secuencia del tratamiento de pacientes con endometriosis.

- Dolor pélvico
- Amenorrea
- Mejoría general subjetiva (medida con una escala analógica numerada del 1 al 10 y con imágenes <sup>26</sup>) (**Figura 3**).
- Necesidad de analgésicos.

Este proyecto se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki y regulaciones locales, con el correspondiente consentimiento informado de las pacientes.

## RESULTADOS

Se estudiaron 14 pacientes con endometriosis que deseaban posponer el primer embarazo, al menos durante cinco años. Los límites de edad al inicio del estudio fueron 19 y 38 años (media 28.4 años). (**Cuadro 1**) A 3 pacientes se les dio seguimiento durante 12 meses, a dos por espacio de 24 meses y a las 9 restantes durante 36 meses. La razón del menor tiempo de seguimiento fue su incorporación al ensayo en fechas más tardías respecto de la fecha de corte. La intensidad del dolor pélvico se midió con la Escala Analógica (ENA) (**Figura 2**) que va del 0 al 10; el 0 es la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable. De las 14 pacientes, 5 requirieron analgésicos (1 a los 12 meses, 2 a los 24 meses y 2 a los 36 meses del seguimiento). Las otras 9 pacientes nunca refirieron dolor durante el seguimiento. De quienes sí lo refirieron, 4 lograron el control del dolor perimenstrual con una sola dosis oral de 7.5 mg de meloxicam y otra con 750 mg de paracetamol en dosis única. El resto no requirió la toma de analgésicos. **Cuadro 2**

Todas las pacientes seguidas durante un año permanecieron en amenorrea. De las seguidas por espacio de 24 meses, solo una reportó manchado transvaginal escaso ocasional. En el grupo de seguimiento de 36 meses, 5 tuvieron manchado transvaginal ocasional y 4 permanecieron en amenorrea. **Cuadro 2**

A los 12 meses de haber iniciado el tratamiento todas las pacientes comunicaron una mejoría subjetiva (evaluada con una escala analógica y con imágenes numeradas del 1 (ninguna satisfacción) al 10 (excelente satisfacción)).<sup>26</sup> **Figura 3**

## DISCUSIÓN

Como intervención primaria, a todas las pacientes del estudio se les practicó una laparoscopia, que es el tratamiento de elección de la endometriosis, a pesar de su alta recurrencia.<sup>27</sup> Así lo reportó Guo con 21.5% a los dos años y entre 40 a 50% a los cinco años.<sup>28</sup> Weir, en un estudio con 7993 mujeres a quienes se les practicó la laparoscopia por endometriosis, reportó una frecuencia de reintervención quirúrgica en el 27 (endometriosis leve) al 53% (endometriosis moderada) de los casos.<sup>29</sup> Cheong, en un estudio efectuado en el Reino Unido en pacientes intervenidas por endometriosis, en un periodo de 10 años de seguimiento, reportó la recurrencia de reintervención del 51%, con requerimiento de tres o más cirugías en los siguientes cuatro años.<sup>31</sup> Por estas razones, a las pacientes con endometriosis es necesario ofrecerles tratamiento no quirúrgico a largo plazo, sobre todo a las jóvenes que desean posponer el embarazo.

Los aGnRH están indicados en el tratamiento posoperatorio para reducir los implantes endometriósicos, imposibles de extirpar por laparoscopia. Estos agonistas son una buena opción en el posoperatorio de pacientes con endometriosis. Su indicación a largo plazo está limitada por los efectos secundarios<sup>32</sup> aunque se han sugerido varias opciones para evitarlos. A las pacientes del estudio se les prescribió tibolona, con buena tolerancia y desenlaces, como una opción a los aGnRH.

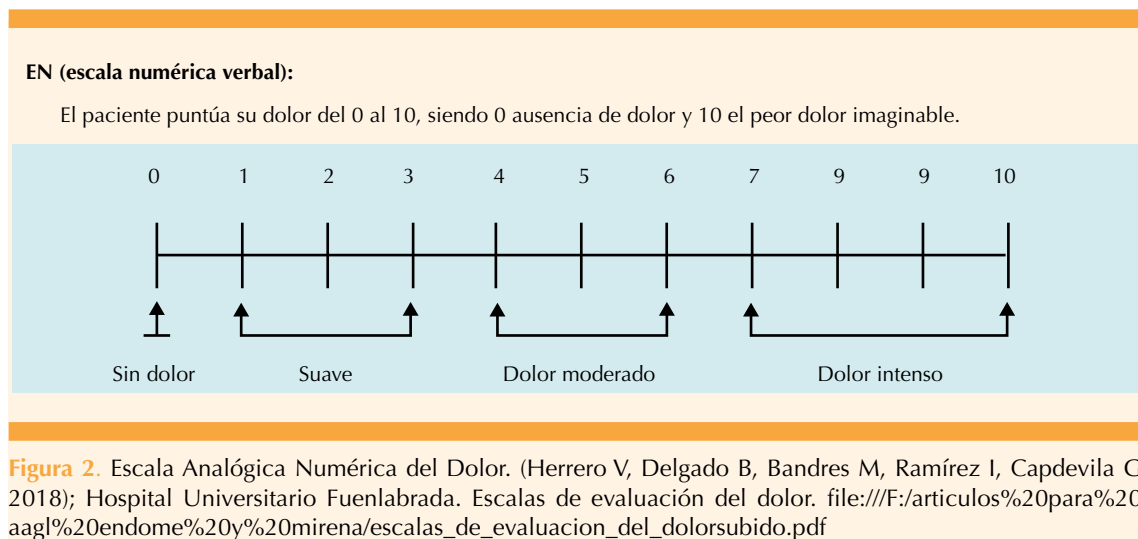
La prescripción de aGnRH está limitada en tiempo de administración por sus efectos secundarios: síndrome vasomotor y repercusiones adversas en la densidad mineral ósea. Esta es

**Cuadro 1.** Características de las pacientes

Caso	Edad al inicio de la intervención	Edad a marzo 2021	Cirugía laparoscópica previa	Cirugía realizada por nuestro equipo	Adenomiosis	Observaciones
1	20	24	No	Si	No	Ninguna
2	25	29	Si	Si	No	Endometriosis de 8 cm y múltiples adherencias
3	27	31	No	Si	No	Endometriomas bilaterales
4	33	37	Si	Si	No	Ninguna
5	20	24	No	Si	No	Endometrioma y adherencias severas
6	38	42	Si	Si	No	Endometrioma y adherencias severas
7	19	23	No	Si	No	Endometriosis profunda en ambos ligamentos uterosacos
8	27	31	No	Si	No	Ninguna
9	29	33	Si	Si	No	Antecedentes quirúrgicos con otros médicos
10	30	33	Si	No	Si	Antecedente de 2 cirugías practicadas por otros médicos
11	29	32	No	Si	Si	Antecedente de múltiples cirugías practicadas por otros médicos, adenomiosis
12	32	34 Nota: solo llevaba 24 meses de seguimiento	No	Si	Si	Adenomiosis y miomectomía múltiple
13	32	34 Nota: solo llevaba 24 meses de seguimiento	Si	No	No	Antecedente de cirugías realizadas por otros médicos
14	37	38 Nota: solo llevaba 12 meses de seguimiento	Si	No	No	Endometriomas bilaterales

la razón por la que en el estudio se decidió continuar el tratamiento a largo plazo con un progestágeno (LNG-IUS). En un estudio de Song se comparó a los aGnRH y LNG-IUS en el tratamiento médico de la endometriosis y ambos resultaron efectivos en cuanto disminuir el dolor y mantener la amenorrea. LNG-IUS tiene la ventaja de no provocar hipoestrogenismo.<sup>32</sup>

Una de las opciones para disminuir las recidivas y mantener a las pacientes sin dolor por largo plazo son los progestágenos. Varios estudios fundamentan su indicación en el tratamiento de la endometriosis. Osten demostró que en la endometriosis existe una respuesta alterada a la progesterona al permitir una continua expresión de incremento de síntesis de prostaglandinas,



citocinas, desregulación de metaloproteinasas y factores proinflamatorios, que podrían influir en la capacidad invasiva del endometrio ectópico al mesotelio.<sup>33</sup> Uno de los problemas principales es la recurrencia del dolor. Se dispone de evidencias de que la progesterona es importante en este aspecto. Tokushige identificó el aumento de las fibras nerviosas en la capa basal y funcional del endometrio en todas las pacientes con endometriosis, pero en ninguna sin ésta ( $p < 0.001$ ). La progesterona podría disminuir estas fibras.<sup>34</sup> En otro estudio, Nakamura sugiere que las progestinas pueden normalizar el fluido peritoneal y disminuir los factores que aumentan la sensibilización y el dolor: la IL-1b, angiogénesis y la actividad de las células natural killer.<sup>35</sup>

Con base en estos antecedentes se propone la indicación de progestágenos para el tratamiento a largo plazo de pacientes con endometriosis. Esto lo han sugerido diferentes autores. Vercellini, en una revisión de la bibliografía publicada hasta ese momento, sugiere a la progesterona para tratar a las pacientes con endometriosis. Menciona que los progestágenos también ejercen efectos antiangiogénicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores que tendrían un efecto

benéfico en los síntomas y la evolución de la endometriosis.<sup>37</sup> Las diferentes vías de administración de los progestágenos han demostrado sus ventajas (oral, subcutánea, intravaginal o intrauterina); cuando se abandonan lo común es que los síntomas reaparezcan.

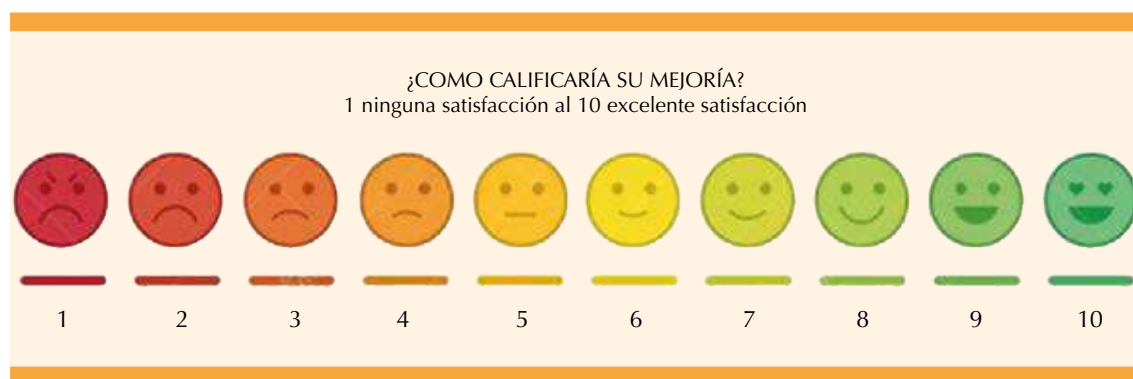
En nuestro estudio, luego de conocer las ventajas de la progesterona en el tratamiento de pacientes con endometriosis, se estudió la administración de una progestina a largo plazo, en forma segura y cómoda; se eligió levonorgestrel intrauterino (LNG-IUD). En la bibliografía existen varios antecedentes que apoyan nuestra propuesta. Lockhat, por ejemplo, en un estudio prospectivo efectuado en 34 pacientes con confirmación laparoscópica de endometriosis, insertó levonorgestrel intrauterino y en un seguimiento de seis meses reportó una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en cuanto a la severidad y frecuencia del dolor. El 68% de las pacientes estudiadas eligió continuar, después de los seis meses de estudio, con el levonorgestrel intrauterino.<sup>38</sup> De los Ríos reportó un caso en una paciente con pelvis congelada por endometriosis que consiguió un buen control a largo plazo con levonorgestrel intrauterino.<sup>38</sup> Egekvist reportó en un estudio



**Cuadro 2.** Seguimiento de los casos a los 12, 24 y 36 meses postaplicación del DIU

Casos	Dolor referido (0-10) (escala ENA)			Patrón menstrual			Analgésico utilizado	Mejoría general subjetiva
	12 meses	24 meses	36 meses	12 meses	24 meses	36 meses		
1	0	1	1	Amenorrea	Amenorrea	Manchado ocasional	Meloxicam	10
2	0	0	1	Amenorrea	Amenorrea	Manchado ocasional	Meloxicam	8
3	0	0	0	Amenorrea	Amenorrea	Manchado ocasional	No	9
4	0	0	0	Amenorrea	Amenorrea	Manchado ocasional	No	10
5	0	0	0	Amenorrea	Amenorrea	Amenorrea	No	10
6	0	0	0	Amenorrea	Amenorrea	Amenorrea	No	10
7	0	0	1	Amenorrea	Amenorrea	Amenorrea	Meloxicam	9
8	0	0	0	Amenorrea	Amenorrea	Manchado ocasional	No	10
9	0	0	0	Amenorrea	Amenorrea	Amenorrea	No	10
10	0	0	-	Amenorrea	Manchado ocasional	-	No	10
11	0	1	-	Amenorrea	Amenorrea	-	Paracetamol	10
12	0	-	-	Amenorrea	-	-	No	10
13	0	-	-	Amenorrea	-	-	No	10
14	3	-	-	Amenorrea	-	-	Meloxicam	10

El dolor referido (0 al 10, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable); el patrón menstrual; la necesidad de uso de analgésicos para controlar el dolor.



**Figura 3.** Escala analógica para medir la satisfacción de los resultados (<https://es.dreamstime.com/plantilla-de-encuesta-retroalimentaci%C3%B3n-vector-diez-escala-emoci%C3%B3n-color-sonr%C3%A4de-enojado-feliz-con-n%C3%BAmeros-aislados-en-fondo-image191261452>)



en 80 pacientes con endometriosis profunda en el tabique recto vaginal, que el levonorgestrel administrado por vía intrauterina es una buena opción para disminuir el dolor persistente.<sup>39</sup>

En cuanto a la importancia del tratamiento a largo plazo del dolor por endometriosis y la importancia de tener un buen control y tratar de disminuir las recurrencias, Carvalho (2018) y Margatho (2020) reportaron, en un seguimiento a dos años, que el levonorgestrel intrauterino disminuyó el dolor crónico y la dismenorrea relacionada con la endometriosis.<sup>41,42</sup> La administración intrauterina de levonorgestrel ha demostrado, en diferentes estudios, su utilidad en endometriosis, por lo que puede considerarse una posibilidad para el tratamiento a largo plazo. La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), en su actualización 2022, recomienda al levonorgestrel intrauterino para disminuir el dolor en pacientes con endometriosis.<sup>28</sup>

En la muestra aquí estudiada se registró una disminución importante del dolor en todas las pacientes, coincidente con lo reportado por los diferentes autores citados. Los desenlaces en satisfacción del control del dolor y mejoría (**Cuadro 2**) de las pacientes estudiadas fueron positivos. Cinco de las 14 pacientes aquí estudiadas requirieron tomar un analgésico para aminorar las molestias del dolor cólico perimenstrual (meloxicam o paracetamol). En todos los casos, el dolor se refirió de intensidad leve que se controló después de una toma única del analgésico. En las pacientes en seguimiento, revisadas a los 36 meses, 5 refirieron manchado transvaginal ocasional, las restantes permanecieron en amenorrea durante los 12 meses de seguimiento y reportaron haber tenido una mejoría satisfactoria.

Las limitaciones de este estudio fueron el tamaño de la muestra estudiada, la falta de grupos control y la no valoración del dolor en

la menstruación cuando se hizo la inserción del DIU con levonorgestrel, que implicó un sesgo importante porque la pura resección de las lesiones endometriósicas y la aplicación del antagonista de la GnRH pudieron haber favorecido la disminución del cuadro doloroso. Hacen falta estudios con muestras más grandes con grupos control aleatorizados que permitan formular hipótesis y hacer inferencias que confirmen lo aquí encontrado.

## CONCLUSIÓN

Es frecuente que el tratamiento de la endometriosis se enfoque en las consecuencias en la fertilidad; sin embargo, el tratamiento del dolor adquiere gran importancia porque afecta la calidad de vida. Por esto es importante ofrecer opciones a las mujeres que refieren dolor pélvico crónico relacionado con la endometriosis y desean posponer el embarazo. La cirugía no es suficiente para controlar la enfermedad y se necesita tratamiento médico para que permanezcan sin dolor. La inhibición de la función estrogénica ovárica con goserelina es una alternativa con buenos resultados; sin embargo, se asocia con efectos antiestrogénicos indeseables; la tibolona debe considerarse como una opción para evitarlos. El levonorgestrel intrauterino parece ser una alternativa de tratamiento efectivo para mantener a las pacientes sin dolor a largo plazo, permitiéndoles posponer el embarazo sin dañar su futuro potencial reproductivo. La serie de casos aquí reportada fue pequeña, de ahí la necesidad de que en el futuro se emprendan ensayos con asignación al azar que permitan confirmar lo que aquí se encontró.

## REFERENCIAS

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24 (2): 235-58. doi:10.1016/s0889-8545(05)70302-8
2. Horne AW, Saunders PTK, Abokhras IM, Hogg L; Endometriosis Priority Setting Partnership Steering Group (appendix). Top ten endometriosis research priorities in



- the UK and Ireland. *Lancet* 2017; 389 (10085): 2191-92. doi:10.1016/S0140-6736(17)31344-2
3. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (25): 2389-98. doi:10.1056/NEJMc1000274
  4. Attaran M, Falcone T. Adolescent endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22 (5): 705-6. doi:10.1016/j.jmig.2015.05.011
  5. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1244-56. doi:10.1056/NEJMr1810764
  6. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009; 92 (1): 68-74. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.04.056
  7. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol.* 2020; 135 (3): e98-e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003716
  8. Genazzani A, Nisolle M, Petraglia F, Taylor R. Endometriosis Pathogenesis, Clinical Impact and Management. *Frontiers in Gynecological Endocrinology (ISGE Series)* 1<sup>st</sup> ed. 2021; 9: 51-64.
  9. Sieberg CB, Lunde CE, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent- striking early to limit suffering: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 108: 866-76. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.12.004
  10. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48 (6): 357-87. doi: 10.1097/00006254-199306000-00001
  11. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10 (10): CD011031. doi:10.1002/14651858.CD011031.pub3
  12. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (6): 1285-92. doi:10.1097/AOG.0b013e3181758ec6. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2008; 112 (3): 710.
  13. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (3): 327-46. doi:10.1093/humupd/dmq050
  14. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11 (11): CD003678. doi:10.1002/14651858.CD003678.pub3
  15. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol* 1999; 93 (1): 51-8. doi:10.1016/s0029-7844(98)00341-x
  16. Sauerbrun-Cutler MT, Alvero R. Short- and long-term impact of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on bone loss and fracture. *Fertil Steril* 2019; 112 (5): 799-803. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.09.037
  17. Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. *Fertil Steril* 1988; 49 (3): 423-6. doi:10.1016/s0015-0282(16)59766-0. Erratum in: *Fertil Steril* 1988; 50 (1): 184.
  18. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (5 Pt 1): 709-19. doi:10.1016/s0029-7844(02)01945-2
  19. Pickar JH, Boucher M, Morgenstern D. Tissue selective estrogen complex (TSEC): a review. *Menopause* 2018; 25 (9): 1033-45. doi:10.1097/GME.0000000000001095
  20. Vos RM, Krebbers SF, Verhoeven CH, Delbressine LP. The in vivo human metabolism of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2002; 30 (2): 106-12. doi:10.1124/dmd.30.2.106
  21. Timmer CJ, Verheul HA, Doorstam DP. Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54 (2): 101-6. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01619.x
  22. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17 (4): 359-65. doi: 10.1097/01.gco.0000175353.03061.7f
  23. Song SY, Park M, Lee GW, Lee KH, Chang HK, Kwak SM, Yoo HJ. Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system as a postoperative maintenance therapy of endometriosis: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 85-92. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.014
  24. Shim JY, Laufer MR. Adolescent endometriosis: an update. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; 33 (2): 112-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2019.11.011>
  25. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20 (7): 1993-98. doi:10.1093/humrep/deh869
  26. Herrero V, Delgado B, Bandres M, Ramírez I, Capdevila G. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp* 2018; 25 (4): 228-36.
  27. Plantilla de encuesta <https://es.dreamstime.com/plantilla-de-encuesta-retroalimentaci%C3%B3n-vector-diez-escalas-emoci%C3%B3n-color-sonr%C3%ADe-enojado-feliz-con-n%C3%BAmeros-aislados-en-fondo-image191261452>
  28. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. *Guideline Endometriosis – 2022* [file:///C:/Users/Home/Downloads/ESHRE%20GUIDELINE%20ENDOMETRIOSIS%202022\\_2%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/Home/Downloads/ESHRE%20GUIDELINE%20ENDOMETRIOSIS%202022_2%20(3).pdf)
  29. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (4): 441-61. doi:10.1093/humupd/dmp007
  30. Weir E, Mustard C, Cohen M, Kung R. Endometriosis: what is the risk of hospital admission, readmission, and major

- surgical intervention? *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12 (6): 486-93. doi:10.1016/j.jmig.2005.09.001
31. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Li TC, Cooke I. Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? *J Obstet Gynaecol* 2008; 28 (1): 82-5. doi:10.1080/01443610701811761
  32. Gallagher JS, Missmer SA, Hornstein MD, Laufer MR, Gordon CM, DiVasta AD. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone agonists and add-back in adolescent endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018; 31 (4): 376-81. doi: 10.1016/j.jpag.2018.03.004
  33. Song SY, Park M, Lee GW, Lee KH, Chang HK, Kwak SM, Yoo HJ. Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system as a postoperative maintenance therapy of endometriosis: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 85-92. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.014
  34. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Eisenberg E. Reduced progesterone action during endometrial maturation: a potential risk factor for the development of endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83 (3): 529-37. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.026
  35. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 21 (3): 782-7. doi:10.1093/humrep/dei368
  36. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386 (1): 33-40. doi:10.1016/s0014-2999(99)00765-7
  37. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003; 9 (4): 387-96. doi:10.1093/humupd/dmg030
  38. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 179-84. doi:10.1093/humrep/deh004
  39. De los Ríos M, et al. Manejo de los síntomas dolorosos de la endometriosis con dispositivo intrauterino de levonorgestrel en una paciente con pelvis congelada: reporte de caso. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006; 57 (3): 211-15. <https://doi.org/10.18597/rcog.495>
  40. Egekvist AG, Marinovskij E, Forman A, Kesmodel US, Graumann O, Seyer-Hansen M. Conservative treatment of rectosigmoid endometriosis: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98 (9): 1139-47. doi:10.1111/aogs.13619.
  41. Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020; 25 (2): 133-40. doi:10.1080/13625187.2020.1725461
  42. 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; 110 (6): 1129-36. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.003.