

Tratamientos hormonales para la endometriosis: el trasfondo endocrino

Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background

Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M. *et al.* Tratamientos hormonales para la endometriosis: El trasfondo endocrino. *Rev Endocr Metab Disord* **23**, 333–355 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>

[Reseñas en Trastornos Endocrinos y Metabólicos](#) volumen 23 , paginas 333–355 (2022)

Resumen

La endometriosis es un trastorno uterino benigno caracterizado por dolor menstrual e infertilidad, que afecta profundamente la salud de la mujer. Es una enfermedad crónica y requiere un manejo a largo plazo. Los fármacos hormonales son actualmente los más utilizados para el tratamiento médico y se basan en los aspectos patogénicos endocrinos. La dependencia de estrógenos y la resistencia a la progesterona son los eventos clave que provocan la implantación ectópica de células endometriales, disminuyendo la apoptosis y aumentando el estrés oxidativo, la inflamación y la neuroangiogénesis. Las células endometrióticas expresan AMH, factores de crecimiento relacionados con TGF (inhibina, activina, folistatina), CRH y péptidos relacionados con el estrés. Los cambios endocrinos e inflamatorios explican el dolor y la infertilidad, y las comorbilidades sistémicas descritas en estos pacientes, como autoinmunes (tiroiditis, artritis, alergias),

El tratamiento hormonal de la endometriosis tiene como objetivo el bloqueo de la menstruación a través de una inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-ovario o provocando una pseudodecidualización con la consiguiente amenorrea, perjudicando la progresión de los implantes endometrióticos. Los agonistas y antagonistas de GnRH son efectivos en la endometriosis al actuar sobre la función pituitaria-ovárica. Las progestinas se usan principalmente para tratamientos a largo plazo (dienogest, NETA, MPA) y actúan en múltiples sitios de acción. Los anticonceptivos orales combinados también se utilizan para reducir los síntomas de la endometriosis al inhibir la función ovárica. Actualmente se están realizando ensayos clínicos sobre moduladores selectivos del receptor de progesterona, moduladores selectivos del receptor de estrógeno e inhibidores de la aromatasas. Todos estos fármacos hormonales se consideran hoy en día el tratamiento de primera línea de las mujeres con endometriosis para mejorar sus síntomas, para posponer la cirugía o para prevenir la recurrencia de la enfermedad posquirúrgica. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar un estado del arte integral sobre los tratamientos hormonales actuales y futuros para la endometriosis, explorando los antecedentes endocrinos de la enfermedad.

Introducción

La endometriosis es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de tejido similar al endometrio fuera de la cavidad uterina, que afecta a mujeres en edad reproductiva con dolor pélvico e infertilidad [1]. La prevalencia oscila entre el 2 y el 10 % de las mujeres en edad reproductiva, entre el 30 y el 50 % entre las mujeres infértiles y entre el 5 y el 21 % entre las mujeres con dolor pélvico intenso [2]. Sin embargo, la verdadera prevalencia es incierta, porque las estimaciones varían ampliamente entre las muestras de población y los enfoques de diagnóstico [3].

La fisiopatología de la endometriosis aún es un tema de investigación, pero los antecedentes endocrinos e inflamatorios están bien caracterizados, reconociendo una dependencia de estrógenos [4] y una resistencia a la progesterona [5]. Los principales mecanismos implicados en la localización ectópica de las células endometriales incluyen la menstruación retrógrada, la diseminación vascular y linfática y/o la metaplasia/células madre. La teoría más aceptada es la de la menstruación retrógrada, según la cual los fragmentos del endometrio menstrual migran a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal, donde se implantan, proliferan e invaden el peritoneo pélvico. El reflujo de células endometriales hacia la pelvis es fisiológico, lo que resulta en apoptosis/autofagia e inmunidad mediada por células, el sistema depurador para eliminar estas células, mientras que en pacientes con endometriosis, las influencias hormonales y los factores genéticos/epigenéticos determinan un deterioro de estos

mecanismos, promoviendo la supervivencia celular, proliferación e invasión peritoneal. [6]. El aumento de la actividad de los receptores de estrógeno, la producción de estrógeno en las lesiones endometriósicas y la resistencia a la progesterona son los determinantes del deterioro de la apoptosis, la reducción de la función inmunitaria y el aumento de la inflamación [7 , 8 , 9]. Por lo tanto, las células endometriósicas se adhieren, penetran e invaden el peritoneo, lo que determina el crecimiento de las lesiones que sufren sangrado cíclico con reparación y lesión tisular repetida [10], neoangiogénesis [11] y neurogénesis [12]. La transdiferenciación de fibroblastos-miofibroblastos contribuye a la producción de colágeno y la fibrogénesis [13], con atrapamiento de las fibras nerviosas que, asociadas con la inflamación crónica, explican los síntomas del dolor.

Según la localización de las lesiones se reconocen tres fenotipos de endometriosis: endometriomas de ovario (OMA) (el más frecuente, caracterizado por los típicos quistes de chocolate), endometriosis peritoneal superficial (SUP) y endometriosis infiltrante profunda (DIE) (las formas más graves se desarrollan a mayor profundidad). de 5 mm por debajo de la superficie peritoneal que también infiltra la muscular propia de la vejiga o el intestino) [1]. Además, se describen localizaciones extraperitoneales, es decir, pleura, diafragma u ombligo [14] y el 30% de los casos de endometriosis se asocian a adenomiosis (infiltración por estroma endometrial y glándulas en el miometrio) [15 , 16].

Los síntomas más comunes de la endometriosis son el dolor relacionado con la menstruación, es decir, dismenorrea, dispareunia, disuria y disquecia, y en estas pacientes también puede presentarse dolor pélvico no cíclico. Dado que estos síntomas no son específicos de la endometriosis y pueden ser signos de otras afecciones ginecológicas o no ginecológicas, con frecuencia se notifican diagnósticos erróneos o un retraso significativo en la identificación de la endometriosis [17].

Los síntomas dolorosos y la infertilidad también se asocian con estrés psicológico, baja autoestima y depresión, lo que afecta el bienestar físico, mental y social [18] y reduce la calidad de vida (CdV) [19]. Por lo tanto, estos pacientes, además de los cambios en el eje hipotálamo-pituitario-ovario (HPO), también muestran un deterioro del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) y la función tiroidea, y comorbilidades asociadas con inflamación y disfunción inmune.

En las últimas dos décadas se ha observado un aumento en el diagnóstico/incidencia de la endometriosis y su carácter crónico y progresivo determina un impacto relevante en una perspectiva de por vida entre estas pacientes. En el pasado, la cirugía se consideraba el tratamiento definitivo, pero evidencias recientes demostraron que no resuelve los mecanismos patogénicos y los pacientes necesitan un manejo a largo plazo. Los objetivos del tratamiento son el control del dolor y la mejora de la fertilidad maximizando el uso del tratamiento médico, pero también la prevención posquirúrgica de los síntomas y la recurrencia de las lesiones, para evitar procedimientos quirúrgicos repetidos [20 , 21]. De hecho, la cirugía en mujeres con endometriosis se asocia con el riesgo de complicaciones urológicas, intestinales, vasculares y neurológicas y el dolor puede reaparecer o persistir en caso de escisión incompleta de las lesiones de endometriosis [22 , 23]. Actualmente, la terapia médica se considera el tratamiento de primera línea para la mayoría de las mujeres con endometriosis para mejorar sus síntomas, pero también para planificar el momento más adecuado de la cirugía o el tratamiento con tecnologías de reproducción asistida (TRA), o para prevenir la recurrencia de la enfermedad posquirúrgica. [1 , 24 , 25]. La elección de la terapia más adecuada se basa en la intensidad del dolor, la edad, el deseo de concebir, pero también en el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de cada paciente [26].

Actualmente, los tratamientos hormonales son los fármacos más eficaces para el tratamiento de la endometriosis y se basan en los mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad. El objetivo es detener la menstruación cíclica: bloqueando la secreción de estrógenos ováricos o provocando un estado de pseudoembarazo [21]. Los antecedentes endocrinos proporcionan la base para los fármacos hormonales actuales y futuros para el tratamiento de mujeres con endometriosis.

Cambios endocrinos en la endometriosis

Hormonas del eje HPO

FSH y LH

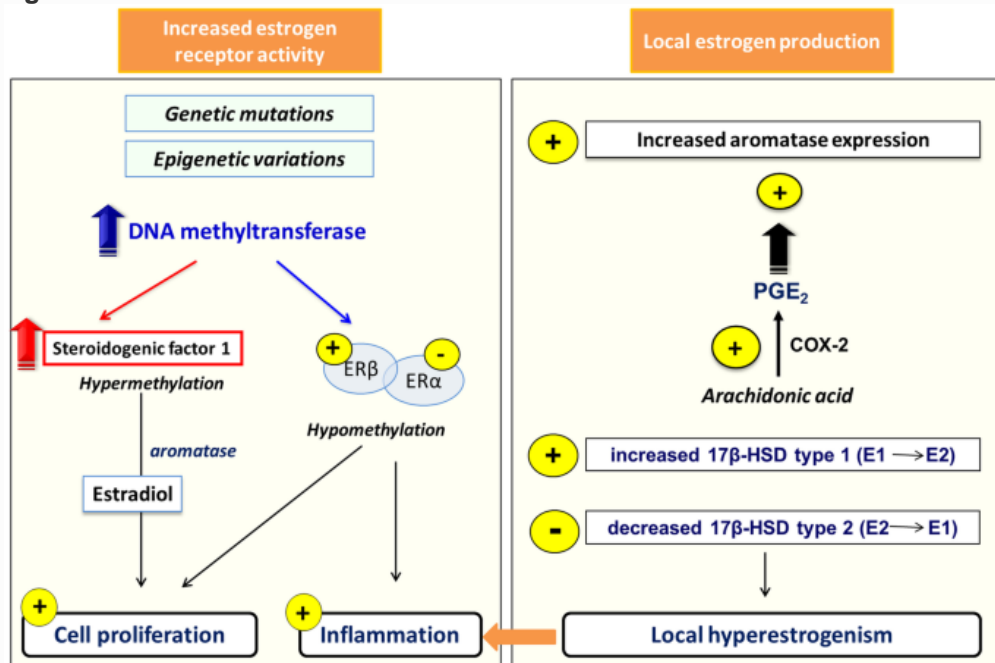
No se encontraron diferencias significativas en términos de niveles séricos de hormona estimulante del foliculo (FSH) y hormona luteinizante (LH) entre mujeres con endometriosis y controles. Sin embargo, se han observado algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de FSHR y LHR en pacientes con endometriosis [27]. El genotipo FSHR 680Ser-Ser/GG y el haplotipo "GG/307Ala680Ser" se encontraron con mayor frecuencia en mujeres fértiles con endometriosis, mientras que la presencia del haplotipo "GA/307Ala680Asn" reduce la probabilidad de aparición y progresión de la enfermedad [28 , 29]. Además, el genotipo SS (680 Ser/Ser) o AA (307 Ala/Ala) se asocia con un riesgo reducido de desarrollar endometriosis en estadio 3-4 en comparación con la endometriosis en estadio 1-2 [30]. FSHR 680Asn/Asn induce la actividad de la aromatasa que da como resultado niveles más altos de estrógenos y proliferación de lesiones endometriósicas [31]. Entre los SNP de LHR, una inserción polimórfica en el exón 1 del gen

del receptor de LH (LHR) (insLQ) es común en mujeres con endometriosis e infertilidad, y se cree que aumenta la actividad de LHR al disminuir la mitad de la concentración efectiva máxima y aumentar la superficie celular. expresión [32].

Estrógenos y ER

Aunque los niveles séricos de estrógenos en pacientes con endometriosis no son significativamente diferentes de los de mujeres sanas, está claro que las alteraciones mediadas por estrógenos juegan un papel en la etiología de la endometriosis: una dominancia de estrógenos es causada por una síntesis local de estrógenos y un aumento de RE actividad en células endometrióticas (Fig. 1). Los estrógenos son un importante impulsor biológico de la inflamación crónica, que promueven la supervivencia de las células endometrióticas y la progresión de la lesión. Datos claros muestran que el tejido endometriótico expresa todo el conjunto de genes esteroideogénicos, incluida la aromatasa, lo que permite la producción local de estradiol (E2) de novo. [33]. Los niveles locales de E2 aumentan en la endometriosis debido a la regulación al alza del gen de la aromatasa CYP19A1 [34] y la reducción de la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17HSD2), que normalmente (inducida por P4) convierte E2 en la estrona menos potente [35 , 36]. Las células estromales endometrióticas están desreguladas epigenéticamente y expresan proteínas y enzimas esteroideogénicas como la proteína reguladora aguda esteroideogénica (STAR) y convierten la molécula precursora de colesterol en E2. El evento fundamental en la síntesis de E2 es el reclutamiento del receptor nuclear factor esteroideogénico 1 (SF-1) a los promotores de estos genes esteroideogénicos, es el evento clave para la síntesis de E2 [37]. Un circuito de realimentación conecta la estimulación hiperestrogénica con la inflamación: la sobreexpresión de ciclooxigenasa 2 (COX2) y CYP19A1 aumenta la producción local de prostaglandinas y estrógenos, lo que genera un círculo vicioso [38]. La sobreproducción de estradiol en la endometriosis impulsa la señalización de ERβ para apoyar la supervivencia y la inflamación del tejido endometriótico.

Figura 1



Actividad de los receptores de estrógenos y producción local de estrógenos en la endometriosis. 17β-HSD, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. E2, estradiol. E3, estrona

En cuanto a las alteraciones en la actividad de los ER, se ha observado en la endometriosis una sobreexpresión de ERβ y una regulación a la baja de ERα [39 , 40]. Los cambios en la metilación del promotor pueden ser una causa del aumento de la relación ERβ/ERα en las células endometrióticas, ya que las regiones del promotor ERα se hipermetilan y provocan una disminución de la expresión, mientras que una isla CpG en el promotor ERβ se hipometila y provoca un aumento de la expresión [41 , 42] (figura 1). En comparación con los controles, los niveles de ERα son más altos en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, lo que resulta en una mayor actividad estrogénica y proliferación, lo que afecta la función endometrial. La expresión de ERβ no cambia en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, aunque se ha observado un aumento de la relación ERβ/ERα [43]. Los coactivadores de receptores de esteroides (SRC) juegan un papel importante [44], y el perfil de expresión de SRC en lesiones endometrióticas identificó a SRC-1 como el SRC predominante [45]. A pesar de una caída en el SRC-1 general, los niveles de una forma truncada aumentan en modelos animales y humanos. Esta nueva isoforma de SRC-1 *in vitro* disminuye la apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) en las células endometrióticas, promoviendo una mayor supervivencia e invasión celular y reflejando la fisiopatología de la enfermedad *in vivo* [45]. Además, la isoforma SRC-1 y ERβ pueden mediar un papel sinérgico en la promoción de la supervivencia celular en la endometriosis [46].

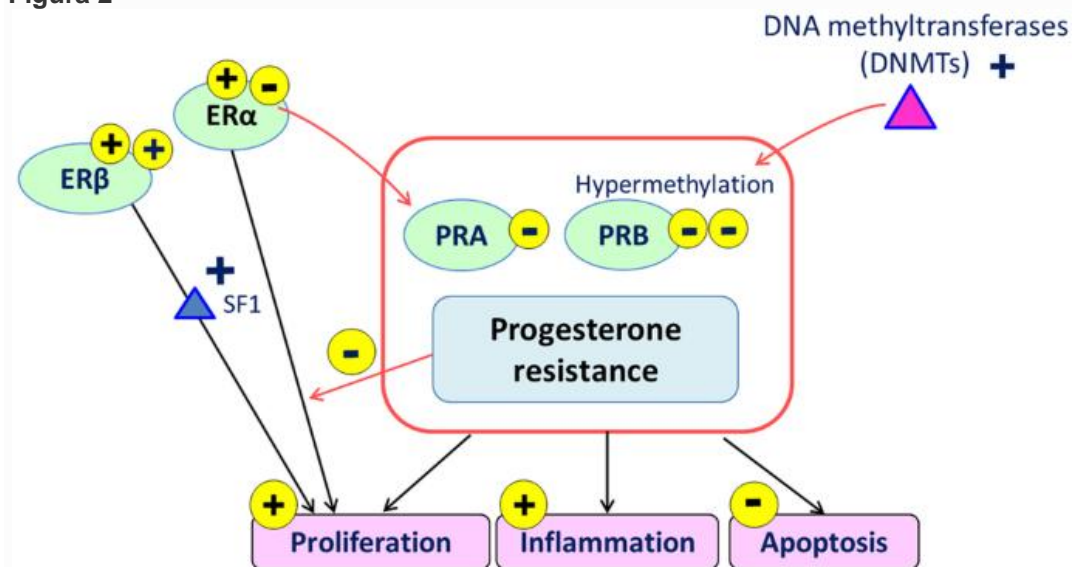
Los estrógenos tienen un papel importante en la unión del tejido endometriótico al peritoneo, la supervivencia de la lesión, la producción de sustancias inflamatorias (metaloproteinasas, citocinas o prostaglandinas y factores de crecimiento) y la angiogénesis. ER β desencadena vías que mejoran la supervivencia de la lesión, remodelan el tejido peritoneal pélvico y producen sustancias inflamatorias, que estimulan los nociceptores en los tejidos pélvicos, lo que provoca dolor [47]. Los niveles patológicos de la biosíntesis local de estradiol parecen inducir también una disminución de la apoptosis en las células epiteliales y del estroma endometriótico en comparación con los tejidos endometriales eutópicos [48 , 49 , 50]. Los estrógenos también median en la desregulación del sistema inmunitario en las lesiones endometrióticas. Los macrófagos del líquido peritoneal de mujeres con endometriosis aumentan la expresión de ER β y en un modelo de ratón con endometriosis, el tratamiento con E2 aumenta los macrófagos presentes en las lesiones, así como la expresión del factor de migración de macrófagos [51 , 52].

Progesterona y PR

Los niveles de progesterona circulante (P4) son similares a los que se encuentran en mujeres sanas. En la endometriosis, una desregulación típica de la señalización de la progesterona y una incapacidad del tejido endometrial para responder adecuadamente a la exposición a la progesterona identifica la condición de resistencia a la progesterona. Se manifiesta en la endometriosis como una inducción fallida de la activación de PR o la transcripción del gen diana P4 en presencia de P4 biodisponible [53]. La resistencia a la progesterona ha sido bien establecida tanto en las lesiones endometrióticas como en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis [54]. Dado que se requiere la señalización de P4 para contrarrestar la proliferación inducida por E2 y promover la decidualización [55], la pérdida de la capacidad de respuesta de P4 conduce tanto a un mayor crecimiento de las lesiones endometrióticas como a un endometrio no receptivo [33 , 56].

Los cambios en la expresión de las isoformas de PR nuclear PR-A y PR-B, de los coactivadores de los receptores de esteroides y de múltiples efectores aguas abajo en las lesiones endometrióticas y el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis representan la causa molecular de la resistencia a la progesterona. (Figura 2). El concepto de resistencia a la progesterona fue sugerido por el hallazgo de que en las lesiones endometrióticas el PR-B era indetectable y el PR-A era notablemente más bajo en comparación con el endometrio normal [57]. Se sugirió que la hipermetilación del promotor y la desregulación del microARN son mecanismos potenciales para la pérdida de PR-B en la endometriosis. De hecho, se han demostrado aberraciones en la regulación genética y epigenética de los PR y sus objetivos [27]. El polimorfismo del gen del receptor de progesterona (PR) también puede promover la susceptibilidad a la endometriosis [58]. Entre los polimorfismos descritos en el gen PR de pacientes con endometriosis, el polimorfismo PROGINS afecta la unión del ligando y la señalización posterior en el contexto celular de la endometriosis, y está involucrado en la resistencia a la progesterona [59 , 60].

Figura 2



Los mecanismos de resistencia a la progesterona en la endometriosis

Además, en el tejido endometriótico, la P4 no induce la expresión epitelial de 17 β -HSD-2 [35], una enzima que en el endometrio normal induce la expresión de la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17 β -HSD-2), que metaboliza el estrógeno biológicamente activo E₂ a la estrona. Esta deficiencia adicional, cuando se combina con la producción excesiva de estradiol debido a la actividad aberrante de la aromatasa, contribuye a la actividad anormalmente alta del estradiol en la endometriosis. P4 también influye en las vías inflamatorias, suprimiendo la señalización de los miembros de la familia de proteínas del factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NF- κ B) en las células endometriales. Esta red de señalización se ha implicado en la endometriosis como un factor que conduce al establecimiento y mantenimiento de los implantes de endometriosis [61].

Inhibina, activina y folistatina

Las inhibinas y las activinas pertenecen a la superfamilia de los factores de crecimiento transformantes (TGF)- β y están implicadas en la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular de las células endometriales. La inhibina A, la inhibina B y la activina A son detectables en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis pélvica y células endometriósicas cultivadas expresaron el ARNm de inhibina, subunidades β A, β B y receptores de activina tipos II y IIB [62]. Tanto las subunidades α como β A se expresan en las glándulas y el estroma de OMA, y sus dímeros inhibina A y activina A están más concentrados en el líquido quístico que en el líquido peritoneal [63], lo que sugiere que pueden estar contribuyendo a ambos defectos de implantación en pacientes eutópicos. endometrio y al desarrollo de localizaciones ectópicas de endometriosis [64]. De hecho, en células del estroma endometrial humano cultivadas de mujeres con endometriosis, la activina A aumenta la secreción de IL-6 e IL-8 [65 , 66]. Una expresión alterada de OMA y cripto endometrial (antagonista del receptor de activina) y folistatina (proteína de unión a activina) indica una vía de activina alterada en la endometriosis [67]. Además, nodal, un factor de crecimiento altamente expresado en tejidos de alto recambio y que actúa a través de las proteínas SMAD, ha mostrado solo cambios sutiles en la endometriosis, diferenciando la alta proliferación de células de endometriosis de las neoplasias malignas [68]. La activina A sérica y la folistatina no se alteran significativamente en los fenotipos SUP o DIE y tienen una precisión diagnóstica limitada en el diagnóstico de OMA [69].

Hormona antimulleriana (AMH)

La AMH es una glicoproteína dimérica que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β y, además de su papel funcional en el ovario, refleja la cantidad de folículos preantrales que componen el grupo de ovocitos, por lo que el nivel sérico de AMH sirve como marcador de la reserva ovárica [70] .

Se informó una disminución significativa de los niveles séricos de AMH en mujeres con OMA en comparación con controles fértiles de la misma edad [71]. Por el contrario, el efecto adverso de la extirpación quirúrgica de OMA en los parámetros de reserva ovárica, incluidos los niveles de AMH, es bien conocido [72 , 73 , 74]. Por lo tanto, el impacto de la endometriosis y la OMA per se en la reserva ovárica sigue siendo objeto de controversia [72]. Además, las pacientes con infertilidad con endometriosis mostraron un nivel más bajo de AMH en comparación con las mujeres con un diagnóstico primario de infertilidad por factor masculino [75]. Esta conclusión es confirmada por datos recientes [76] lo que indica que el nivel de AMH en suero en pacientes infértiles con OMA es significativamente más bajo que en el grupo de control y los pacientes con OMA bilateral tienen niveles de AMH más bajos que aquellos con OMA unilateral. Además, los pacientes con cistectomía previa tenían un nivel medio de AMH en suero considerablemente más bajo que los individuos con OMA que nunca se habían sometido a cirugía. Estos hallazgos sugieren que la OMA per se está asociada con una reserva ovárica reducida, y la cistectomía laparoscópica puede ejercer un daño significativo adicional en la reserva ovárica. De todos modos, los pacientes con OMA experimentan una disminución progresiva de los niveles séricos de AMH, que es más rápida que la de las mujeres sanas [77]. La observación contrastante de que los niveles de AMH no disminuyen en mujeres con endometriosis, incluidas aquellas con presencia de OMA uni o bilaterales a menos que hayan tenido una cirugía previa de OMA, se basó en datos de mujeres que se sometieron a cirugía sin información sobre infertilidad, lo que sesgó los resultados. [72] .

El mecanismo de OMA que induce el daño de la reserva ovárica aún es difícil de alcanzar. La respuesta inflamatoria a los implantes de endometriosis [78] puede causar alteraciones microscópicas de los patrones foliculares y vasculares. Además, la compresión de la corteza ovárica circundante por parte del quiste podría dificultar la circulación y provocar la pérdida de folículos [79]. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos del daño de la reserva ovárica inducido por OMA. Hay datos limitados sobre el efecto de SUP o DIE, sin OMA, sobre la reserva ovárica [80], lo que demuestra que el efecto de la endometriosis extraovárica sobre la reserva ovárica es menos pronunciado que el de OMA.

La AMH también es producida por células endometriósicas eutópicas y ectópicas y se secreta en el líquido peritoneal [81]. Los tratamientos con AMH *in vitro* disminuyen la actividad proliferativa y aumentan la señal intracelular de apoptosis, lo que sugiere un papel de la AMH en la patogenia de la enfermedad [82 , 83 , 84] .

Otros aspectos endocrinos

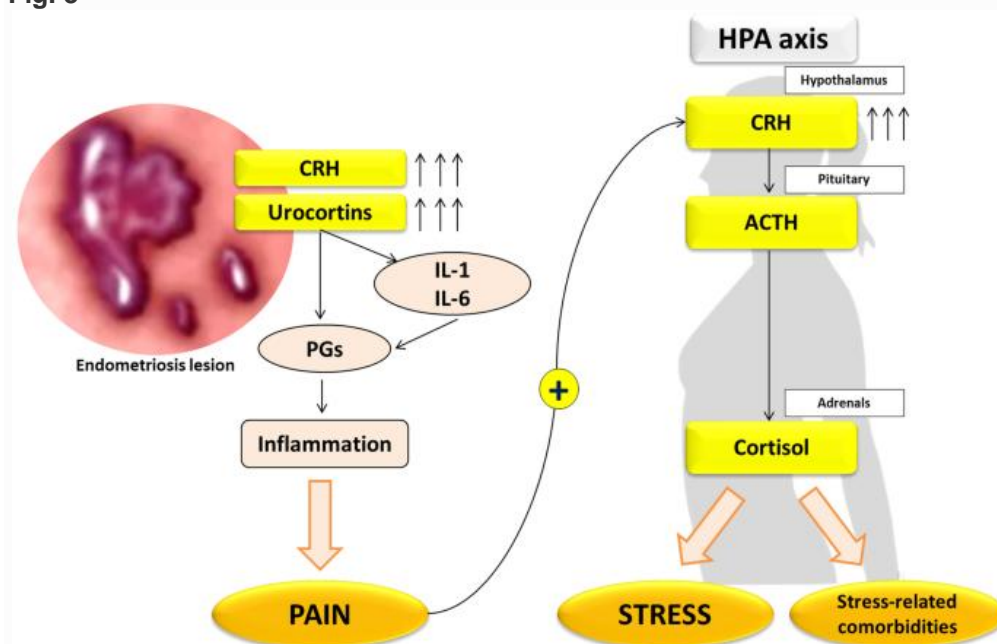
Eje HPA y hormonas del estrés

El dolor y la infertilidad relacionados con la endometriosis provocan una respuesta de estrés: por un lado, la infertilidad provoca problemas familiares y miedo a frustrar las expectativas sociales [85 , 86], por otro lado, el dolor pélvico provoca disfunción sexual y ausentismo laboral [87], todo lo cual contribuye para aumentar la ansiedad y el estrés crónico. Dado que la endometriosis también está rodeada de aprensión por la progresión de la enfermedad, los riesgos para la salud a largo plazo y la perspectiva de tener hijos pueden ser fuentes adicionales de estrés [87 , 88 , 89]. Además, las mujeres con endometriosis experimentan un retraso de 4 a 7 años desde la primera presentación de los síntomas hasta el diagnóstico [90 , 91], lo que puede potenciar aún más los niveles de estrés

percibidos por el paciente. Las mujeres con endometriosis y dolor grave relacionado con la endometriosis (dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia) suelen presentar puntuaciones muy altas de estrés percibido [92]. Sin embargo, si por un lado el tratamiento quirúrgico de las mujeres sintomáticas reduce el estrés percibido, las mujeres que se sometieron a múltiples cirugías reportaron puntajes altos de estrés que perjudican la calidad de vida [93]. De hecho, la endometriosis tiene un impacto significativamente negativo en los puntajes de calidad de vida relacionados con la salud y los factores involucrados están principalmente relacionados con los síntomas de dolor [94]. Un estudio reciente de Marki et al. informaron que tanto los síntomas de dolor físico como las dificultades de regulación emocional, estas últimas mediadas por el estrés psicológico, redujeron la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres con endometriosis [95]. Además, otros aspectos, como la autoconfianza, la autoestima y la autoeficacia emocional, juegan un papel en la salud psicológica y la percepción del estrés, y se ven afectados entre las mujeres con endometriosis [96].

Una disfunción del eje HPA se encuentra en pacientes con endometriosis [97] (Fig. 3) y está relacionada con una respuesta de cortisol atenuada, una condición conocida como burnout. Un hipocortisolismo paradójico como la fatiga suprarrenal [98] puede exacerbar los síntomas dolorosos al reducir la analgesia endógena asociada con el estrés (analgesia inducida por el estrés) [99] [100]. Apoyando esta suposición, una respuesta atenuada de cortisol temprano en la mañana a la prueba de CRH se asoció con un mayor dolor menstrual y no menstrual en la endometriosis [101]. Se encontró que los niveles bajos de cortisol salival y un alto grado de estrés percibido están asociados con una calidad de vida deficiente en pacientes con endometriosis y dolor pélvico crónico [102], así como el hipocortisolismo salival, que se relacionó con la infertilidad y la dispareunia, pero no con la dismenorrea [103]. Por otro lado, se encontraron niveles más altos de cortisol en el cabello en pacientes con endometriosis en comparación con mujeres sanas de edad, paridad, nivel educativo e IMC similares [104]. Además, se detectaron niveles elevados de cortisol sérico en mujeres infértiles con endometriosis, especialmente en aquellas con una etapa avanzada de la enfermedad [105]. Curiosamente, se ha demostrado que las intervenciones físicas y psicológicas normalizan los niveles de cortisol en la saliva de las mujeres con dolor crónico relacionado con la endometriosis [106].

Fig. 3



Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y hormonas del estrés en la endometriosis

La CRH y la urocortina (Ucn) también son producidas por el endometrio y actúan localmente modulando la diferenciación tisular (decidualización del estroma endometrial, implantación embrionaria y mantenimiento del embarazo) y la inflamación [107] (Fig. 3). El endometrio eutópico expresa en gran medida CRH, CRHR tipo 1 y 2, así como ARNm y proteína de urocortina [108], lo que sugiere que una expresión alterada de ARNm de CRH y Ucn asociada con una actividad alterada de CRH-R1 puede afectar el proceso de decidualización y contribuir a infertilidad en estos pacientes. De hecho, las células endometriales cultivadas de pacientes endometrióticas tienen una capacidad de decidualización reducida, lo que reduce la secreción de prolactina, CRH y Ucn [108]. La inmunotinción más intensa para CRH y Ucn se observa en lesiones DIE, con una mayor expresión de CRH-R1 y R2 y enzimas inflamatorias PLA2G2A y COX2 [109]. Dado que CRH y Ucn aumentan significativamente la expresión de COX2 (el efecto fue revertido por el antagonista de CRH-R2 astressin) y el tejido endometriótico expresa tanto Ucn 2 como Ucn 3 (que modulan la secreción de TNF- α e IL-4), una participación de esta vía de estrés en la inflamación se sugiere [110].

Se han observado niveles más altos de proteína de unión a CRH en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis que en los controles, lo que sugiere posibles cambios también en los niveles circulantes [62]. Los

niveles plasmáticos de urocortina son el doble en mujeres con OMA, y los niveles son significativamente más altos en el líquido quístico de la OMA que en el líquido peritoneal y el plasma [[111](#)]. Además, el análisis de sangre preoperatorio de Ucn entre mujeres sintomáticas sometidas a cirugía por sospecha de endometriosis mostró que los casos confirmados tenían niveles plasmáticos de Ucn más altos en comparación con pacientes sin lesiones y los niveles plasmáticos elevados de Ucn1 se encuentran entre todos los fenotipos de endometriosis. Sin embargo, ningún punto de corte podría distinguir con precisión la endometriosis de otras condiciones patológicas, por lo que no es útil [[112](#)].

Hormonas tiroideas

Los trastornos tiroideos autoinmunes se encuentran con frecuencia en pacientes con endometriosis, lo que sugiere una asociación patogénica entre estas dos condiciones [[113](#) , [114](#) , [115](#)]. Se encuentra una relación entre la endometriosis y la presencia de autoanticuerpos tiroideos, lo que lleva a hipotiroidismo o hipertiroidismo. El riesgo relativo de endometriosis aumenta significativamente en mujeres con pruebas positivas para anticuerpos contra tiroperoxidasa (TPO) [[114](#)], de manera similar, se muestra una alta prevalencia de anticuerpos anti-TSHR, patognomónicos de la enfermedad de Grave, en pacientes con endometriosis [[115](#)]. No está claro si estos anticuerpos o las hormonas tiroideas juegan un papel en la patogénesis de la endometriosis. Un análisis de micromatrices de endometriosis leve versus severa confirmó una posible participación de la homeostasis y el metabolismo de la hormona tiroidea en la fisiopatología de la endometriosis [[116](#)].

Un estudio *ex vivo* reciente [[117](#)] sobre las transcripciones tiroideas en pacientes con endometriosis describió una sobreexpresión de TSHR y una biosíntesis disminuida de T3 y una acumulación de T4 en el endometrio ectópico. Se sugirió que la estimulación directa de los receptores de estrógeno en las células endometriales por las hormonas tiroideas causa la proliferación celular. De hecho, estudios *in vitro* demostraron que la TSH activa la proliferación de todas las células endometrióticas y de control, la T4 tiene un efecto proliferativo específico sobre las células endometriales ectópicas epiteliales y estromales, mientras que la T3 solo actúa sobre las células epiteliales. Además, las hormonas tiroideas provocan la producción de ROS por parte de las células endometriales ectópicas, lo que puede favorecer, a su vez, la proliferación de células endometrióticas [[118](#)].

Las hormonas tiroideas también pueden contribuir a la patogenia de la endometriosis al modular la respuesta inmunitaria, ya que pueden activar los neutrófilos y los macrófagos para promover localmente un entorno proinflamatorio [[119](#)]. Por lo tanto, un aumento de la TSH sérica o de la T4 podría hipotetizarse como un factor participante en el desarrollo y la progresión de la endometriosis. Un dolor pélvico crónico más intenso y una puntuación de enfermedad en pacientes endometrióticas con un trastorno tiroideo confirman que la endometriosis debe controlarse cuidadosamente en pacientes con enfermedad tiroidea comórbida [[117](#)].

Implicaciones clínicas: dolor, infertilidad y comorbilidades sistémicas en la endometriosis

La endometriosis es una enfermedad heterogénea también en términos de presentación clínica. Los síntomas comunes incluyen dismenorrea y dolor pélvico no menstrual, que puede convertirse en dolor pélvico crónico [[17](#)], con un impacto relevante en la vida diaria [[120](#)]. Otros dolores relacionados con la endometriosis son la dispareunia, la disquécia y la disuria, generalmente asociados con lesiones DIE [[121](#) , [122](#)]. Según la afectación anatómica del intestino, las pacientes pueden alternar estreñimiento y diarrea, disquécia o sangre en las heces (en particular perimenstrual) [[122](#) , [123](#)] o cuando se afecta el tracto urinario, se observa disuria recurrente, macrohematuria cíclica o cistitis intersticial [[124](#)]. El dolor torácico y de hombros debe considerarse ante la sospecha de endometriosis diafragmática [[125](#)], mientras que la endometriosis en la región ileocecal o periapendicular se ha asociado significativamente con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea [[126](#) , [127](#)].

Con respecto a la fisiopatología del dolor relacionado con la endometriosis, están involucrados mecanismos nociceptivos (incluidos los inflamatorios), neuropáticos y una combinación de estos [[128](#)], bajo la influencia de aberraciones hormonales, estrés, inflamación y la interacción entre los sistemas nerviosos periférico y central [[129](#) , [130](#) , [131](#)]. Se informa que los factores neurogénicos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF), se sobreexpresan en el líquido peritoneal y en las lesiones endometrióticas de las mujeres afectadas [[132](#)]. Los factores neurotróficos también responden a los estrógenos, las prostaglandinas y las citoquinas y estimulan el crecimiento y la sensibilización de las terminales de las fibras nerviosas sensoriales [[133](#)], [134](#)], particularmente en DIE, presentando una alta densidad de fibras nerviosas [[135](#)]. En la endometriosis se observa el desarrollo de un círculo vicioso caracterizado por la sensibilización de los nociceptores y la neoneurogénesis local, desencadenada por mediadores inflamatorios e inmunitarios [[136](#)]. Las propias lesiones endometrióticas envían señales nocivas a las neuronas de la médula espinal de la raíz dorsal y activan la microglía espinal para mantener los estímulos del dolor, lo que da como resultado una sensibilización central [[137](#)]. De hecho, se observan una serie de cambios centrales: alteraciones en la respuesta conductual y central a la estimulación nociva, cambios en la estructura cerebral, actividad alterada tanto del HPA como del sistema nervioso autónomo y malestar psicológico [[131](#)], con mayor volumen en las regiones implicadas en la modulación del dolor y la regulación

de la función endocrina [137 , 138 , 139]. De hecho, el dolor crónico y el estrés experimentado por pacientes con endometriosis pueden causar múltiples enfermedades psiquiátricas (Fig. 3) y el trastorno somatomorfo es el más común [140]. Los rasgos de ansiedad y depresión, y una mayor tendencia a catastrofizar el dolor están comúnmente presentes en pacientes con endometriosis y pueden amplificar la percepción del dolor [141 , 142]. Otro síntoma frecuentemente presente, pero a menudo ignorado, en mujeres con endometriosis es la fatiga crónica, aunque el mecanismo exacto sigue sin entenderse por completo [143].

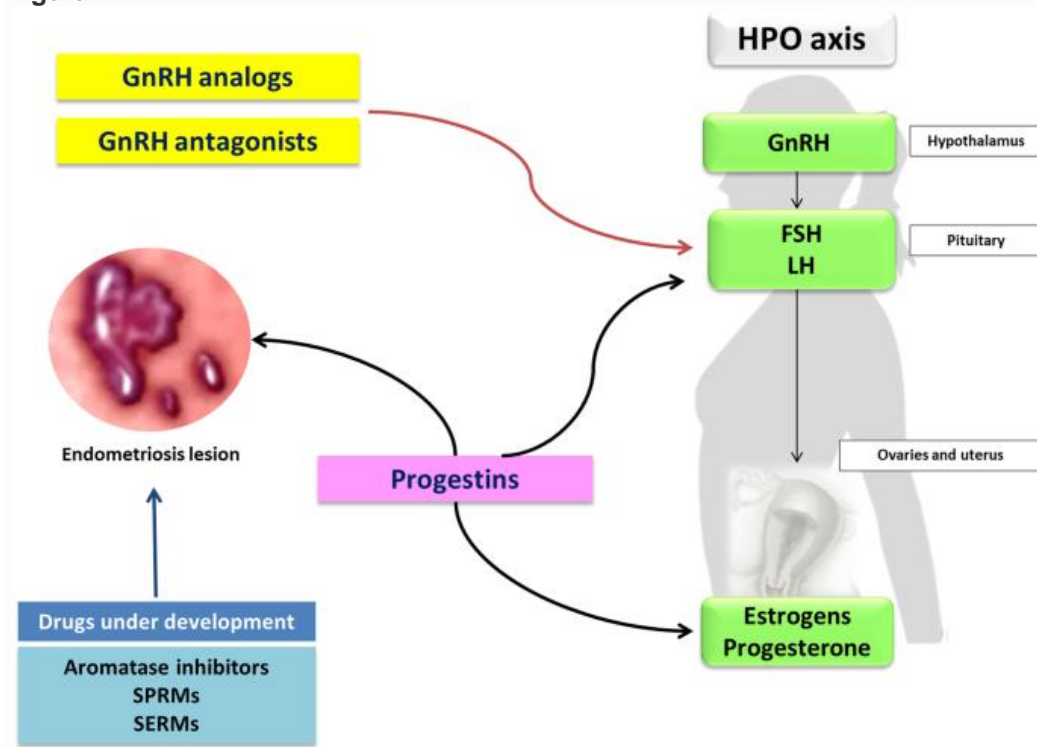
Se ha demostrado que las mujeres con endometriosis muestran una mayor prevalencia de comorbilidades sistémicas, aunque aún no está claro si un antecedente endocrino, inmunitario e inflamatorio común predispone al desarrollo de esas afecciones o niveles elevados de estrés percibido [144 , 145]. Un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Chron, colitis ulcerosa) [146] manifestaciones alérgicas [rinitis alérgica sinusal y alergia alimentaria] [147], enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, fibromialgia) tienen más probabilidades de ser diagnosticadas en mujeres con endometriosis, que también subyace a un desequilibrio neuroendocrino-inmune [148 , 149 , 150 , 151 , 152 , 153].

La infertilidad es el otro síntoma principal de la endometriosis, aunque un diagnóstico de endometriosis no siempre implica infertilidad. La endometriosis se identifica en aproximadamente el 30% de las mujeres en parejas infértiles [154]. La enfermedad afecta negativamente a la fertilidad por diferentes mecanismos que actúan a nivel de la cavidad pélvica, el ovario y el útero [155]. La cavidad pélvica es un ambiente hostil debido a que los cambios inflamatorios crónicos en el líquido peritoneal y la distorsión de la anatomía normal de las trompas de Falopio dificultan el contacto tubo-ovárico y afectan la interacción espermatozoide-ovocitos; El ovario produce ovocitos de baja calidad, foliculogénesis alterada y función lútea, con reserva ovárica reducida por OMA y/o por cirugía. Además, en la endometriosis el propio útero tiene una receptividad endometrial alterada principalmente debido a cambios en los factores de crecimiento locales (integrina, LIF, activina, CRH), a aberraciones hormonales (ER y PR) [9] y a la dispareunia del miometrio, debido a la asociación con adenomiosis [156 , 157]. Sin embargo, las evidencias que respaldan el deterioro de la receptividad endometrial en la endometriosis aún son controvertidas. La inflamación endometrial crónica, junto con la resistencia a la progesterona, el dominio de los estrógenos, las vías de señalización celular anómalas y la expresión reducida de proteínas homeostáticas clave en mujeres con endometriosis, alteran la receptividad endometrial [158]. Por el contrario, los datos de *in vitro* fertilización (FIV) y las donaciones de óvulos, además de los datos básicos relacionados con la firma transcriptómica del endometrio, parecen indicar que la firma del gen de receptividad endometrial durante la ventana de implantación es similar entre las mujeres infértiles con y sin endometriosis, lo que sugiere un efecto importante jugado por el embrión y la calidad de los ovocitos más que al propio factor endometrial [159].

Antecedentes endocrinos de los tratamientos hormonales para la endometriosis

Las terapias hormonales son las más utilizadas para tratar a las mujeres con endometriosis. El objetivo es bloquear las menstruaciones provocando un estado de menopausia iatrogénica o pseudoembarazo. La terapia médica hormonal actual no cura definitivamente la enfermedad, pero es capaz de controlar los síntomas de dolor para prevenir o posponer la cirugía y manejar la enfermedad a largo plazo [21 , 160]. Las terapias hormonales de primera línea incluyen progestinas, mientras que las terapias de segunda línea están representadas por agonistas y antagonistas de GnRH (GnRH-a). El uso no indicado en la etiqueta de anticonceptivos orales combinados (AOC) es común. Se están investigando nuevos fármacos hormonales (inhibidores de la aromatasa, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM)) para el tratamiento de la endometriosis (fig. 4).

Figura 4



Objetivos hormonales de los fármacos utilizados actualmente para la endometriosis

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-a)

GnRH-a (goserelina, leuprolida, nafarelina, buserelina y triptorelina) son medicamentos etiquetados que se utilizan desde la década de 1990 para tratar la endometriosis. Se unen a los receptores de GnRH y, durante los primeros 10 días de tratamiento, estimulan la hipófisis para que produzca LH y FSH [161]. Posteriormente, la exposición prolongada y continua a estos agentes provoca la regulación a la baja de los receptores de GnRH, lo que disminuye los niveles de LH y FSH y suprime la producción ovárica de estrógenos (Fig. 4). El hipoestrogenismo inducido con el estado amenorróico posterior conduce a la regresión de las lesiones endometrióticas [162]. Varios ensayos han demostrado que la GnRH-a mejora el dolor asociado con la endometriosis [163 , 164 , 165 , 166] y un metanálisis de 41 ensayos que compararon el uso de agonistas de GnRH en diferentes dosis, regímenes y vías de administración, informa que los GnRH-a son más efectivos que el placebo y tan efectivos como otras progestinas para aliviar el dolor [167]. En particular, la administración de GnRH-a durante un período de 3 a 6 meses antes del TAR en mujeres con endometriosis puede aumentar cuatro veces las probabilidades de embarazo clínico [168].

Sin embargo, el tratamiento con GnRH-a se asocia con efectos secundarios hipoestrogénicos significativos, que incluyen amenorrea, síntomas vasomotores, trastornos del sueño, atrofia urogenital y pérdida ósea acelerada. Por lo tanto, la GnRH-a debe usarse con cuidado en adolescentes, ya que es posible que estas mujeres no hayan alcanzado la densidad ósea máxima [169]. La adición de terapia complementaria (AOC en dosis bajas, estrógenos o progestágenos solos, bisfosfonatos, tibolona o raloxifeno) puede reducir estos efectos adversos, sin reducir la eficacia del alivio del dolor. Con la adición de la terapia adicional, la administración de GnRH-a, que inicialmente se limitó a 6 meses, se permite por más tiempo [170]. Algunos ensayos clínicos y estudios de cohortes han demostrado que una terapia complementaria de GnRH-a más esteroides puede ser efectiva desde 30 meses hasta 10 años [171 , 172].

Antagonistas de la GnRH

Los antagonistas de la GnRH suprimen la producción de la hormona gonadotropina, al competir con la GnRH endógena por sus receptores hipofisarios (Fig. 4). A diferencia de la GnRH-a, los antagonistas no provocan la fase de brote inicial y causan un inicio rápido del efecto terapéutico [21]. También tienen la ventaja de ser administrados por vía oral debido a su estructura no peptídica que evita la proteólisis gastrointestinal.

Elagolix, un antagonista de GnRH de acción corta, ha sido aprobado recientemente en EE. UU. para el tratamiento del dolor moderado a intenso asociado con la endometriosis [21]. En comparación con el GnRH-a clásico, elagolix, al bloquear la señalización endógena de GnRH, provoca una supresión de LH y FSH relacionada con la dosis, y la consiguiente modulación de los niveles de estradiol. Por lo tanto, proporciona alivio del dolor relacionado con la endometriosis evitando el hipoestrogenismo severo [21]. La FDA aprobó elagolix para el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis tras los resultados de dos ensayos multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, de

fase 3 [173] que comparó dos dosis distintas de elagolix (150 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día) con placebo. En ambos ensayos, durante los 6 meses de tratamiento, elagolix redujo drásticamente la dismenorrea y las molestias pélvicas no menstruales. También en mujeres que todavía menstruaban, se mostró una menor proporción de días de menstruación con dismenorrea moderada o grave en comparación con el placebo, lo que indica una reducción del dolor a pesar de la continuación de la menstruación [174]. Se encontraron resultados positivos en dos estudios de extensión de fase 3 [175], que evaluaron la eficacia y la seguridad a largo plazo de elagolix durante 12 meses para disminuir la dismenorrea, el dolor pélvico no menstrual y la dispareunia. Además, el tratamiento con elagolix mejora la CdV [175 , 176], disminuyendo el uso de agentes analgésicos [175] y los niveles de fatiga [177]. Aunque inhibe la función ovárica de manera dependiente de la dosis, elagolix, especialmente la dosis más alta, provoca efectos secundarios hipoestrogénicos, como sofocos, disminución de la DMO y aumento de los niveles de lípidos séricos. Sobre la base de esas observaciones, dos ensayos de fase III en curso están examinando la seguridad y la eficacia tanto de elagolix solo como de elagolix más E2 y NETA para el tratamiento y manejo del dolor moderado a intenso en mujeres premenopáusicas con endometriosis durante un período de 24 meses (NCT03343067 y NCT03213457). También se necesitan más estudios para evaluar los efectos del fármaco sobre la función ovárica, ya que se han notificado varios embarazos mientras se tomaba elagolix; como resultado, los pacientes deben usar sistemas anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento [178 , 179].

Relugolix y linzagolix son los dos nuevos antagonistas orales de GnRH, en una etapa avanzada de desarrollo clínico para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis [180 , 181]. Un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre la administración oral de relugolix durante 12 semanas demostró eficacia para aliviar el dolor asociado con la endometriosis en una forma de respuesta a la dosis con algunos eventos adversos (sofocos, sangrado menstrual abundante, menstruación irregular y disminución de la densidad mineral ósea). Sin embargo, el relugolix oral a la dosis de 40 mg fue generalmente bien tolerado y mostró una eficacia y seguridad similares a las de la leuprorelina [180]. Está en curso un ensayo de extensión de Fase 3 con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de relugolix 40 mg una vez al día coadministrado con dosis bajas de estradiol y acetato de noretindrona en el dolor asociado con la endometriosis. Se realizó un estudio de fase 2b, doble ciego, controlado con placebo, de rango de dosis con linzagolix, en mujeres con endometriosis confirmada quirúrgicamente y dolor asociado a la endometriosis de moderado a severo [181]. Las dosis \geq 75 mg resultaron en una proporción significativamente mayor de respondedores para dolor pélvico general, dismenorrea y dolor pélvico no menstrual después de 12 y 24 semanas de tratamiento. Se suprimió el estradiol sérico, mejoró la calidad de vida y aumentó la tasa de amenorrea de forma dependiente de la dosis. También la pérdida media de DMO (columna vertebral) aumentó de forma dependiente de la dosis y fue $<$ 1 % a las 24 semanas con dosis de 50 y 75 mg y hasta un 2,6 % para 200 mg. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia relacionados con los tratamientos del ensayo fueron sofocos y dolores de cabeza [181].

Progestágenos

Las progestinas son compuestos con múltiples acciones sobre los PR: disminución de la secreción de FSH y LH, anovulación, estado relativamente hipoestrogénico y amenorrea que ayudan a suprimir la endometriosis y prevenir la dismenorrea. Además, tienen un efecto antiestrogénico que causa pseudodecidualización endometrial, inhiben la respuesta inflamatoria, provocan la apoptosis de las células endometrióticas, reducen el estrés oxidativo, inhiben la angiogénesis y suprimen la expresión de las metaloproteinasas de la matriz [5 , 26] (Fig. 4). Todos estos mecanismos inducidos por las progestinas tienen un efecto beneficioso sobre la progresión de la endometriosis y el dolor asociado.

De acuerdo con las guías ESHRE, los progestágenos se consideran de primera elección para el tratamiento de la endometriosis [182], ya que son tan efectivos para reducir las puntuaciones y el dolor como los agonistas de la GnRH, y tienen un menor costo y una menor incidencia de efectos adversos.

Las progestinas se pueden administrar por vía oral, intramuscular, subcutánea o intrauterina [183]. Las progestinas más utilizadas para el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis incluyen dienogest (DNG), acetato de noretindrona (NETA) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) [169 , 184]. DNG está aprobado en Europa, Japón, Australia y Singapur, mientras que NETA y MPA están actualmente aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Las opciones alternativas de tratamiento con progestina incluyen gestrinona, desogestrel, danazol, el implante de etonogestrel y el sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG). Los efectos secundarios de las progestinas incluyen sangrado/manchado uterino irregular, aumento de peso, cambios de humor (p. ej., depresión) y pérdida ósea (específico del uso a largo plazo de MPA de depósito). Aunque estos efectos secundarios son frecuentes, rara vez provocan el abandono de la terapia. En general, las progestinas son seguras y alrededor de dos tercios de las pacientes están satisfechas con su uso para la endometriosis sintomática [185].

Dienogest

DNG, un derivado de la 19-nortestosterona, es la progestina más reciente disponible y etiquetada para la endometriosis y, según una serie de evidencias, mejora sustancialmente los síntomas de dolor relacionados con la

endometriosis en el tratamiento a largo plazo [186]. Los pacientes con diagnóstico clínico y quirúrgico describieron una reducción del dolor comparable, así como las mujeres con o sin tratamiento previo [187]. Comparado con danazol, MPA y goserelina, DNG es la alternativa más eficiente para tratar el dolor pélvico asociado a la endometriosis [188]. Además, no se informaron efectos sobre la densidad mineral ósea en comparación con el tratamiento con leuprolida, manteniendo un recambio óseo estable [189]. En cuanto a los efectos de DNG según los diferentes fenotipos de endometriosis, provoca una reducción significativa tanto en el diámetro como en el volumen de OMA, mientras que la reserva ovárica parece estar preservada [190]. Entre las mujeres con OMA identificados por ecografía seguidas durante 12 meses, DNG redujo el volumen de OMA hasta en un 76 % desde el tamaño inicial. Además, se observó una reducción del 74,05 % para dismenorrea, 42,71 % para dispareunia y 48,91 % para dolor pélvico crónico [191]. Además, se ha demostrado que el DNG solo es superior a los COC, que contienen DNG, para reducir el tamaño de los OMA [192]. Un estudio reciente mostró que en mujeres con OMA DNG reduce el tamaño de los quistes ováricos, eficaz en la reducción de los síntomas relacionados con la endometriosis después de 6 y 12 meses de tratamiento y bien tolerado [193].

El DNG también parece ser eficaz para controlar el dolor causado por la endometriosis rectovaginal [194], la endometriosis vesical [195 , 196] y la DIE [197]. En un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 30 mujeres con diagnóstico ecográfico de DIE (fórnix intestinal y posterior) tratadas con DNG durante 12 meses, el tratamiento fue efectivo para controlar los síntomas de dolor relacionados con DIE (dismenorrea, dispareunia, disquecia), mejorando la CdV, incluso sin reducir el volumen de los nódulos DIE [198].

Los pacientes tratados con DNG también han mostrado una mejora del funcionamiento sexual [194] y la CdV [187 , 199]. Entre las mujeres asiáticas, la terapia DNG disminuyó las puntuaciones del Perfil de Salud de la Endometriosis-30 (EHP-30) en todos los dominios evaluados, especialmente el dominio "dolor" mejoró en el 78,4 % de las pacientes. Los pacientes con diagnóstico clínico y quirúrgico describieron una reducción del dolor comparable [200]. En un ensayo controlado aleatorizado entre mujeres chinas con endometriosis, DNG durante 24 semanas proporcionó una reducción significativamente mayor en el dolor pélvico asociado con la endometriosis que el placebo, y mantuvo o mejoró la eficacia después de 28 semanas de tratamiento adicional [201].

El tratamiento a largo plazo (60 meses) redujo eficazmente el dolor asociado con la endometriosis y evitó la recurrencia del dolor después de la cirugía sin efectos adversos graves [202 , 203], especialmente en la densidad mineral ósea (DMO) [189]. Por lo tanto, su uso como tratamiento de primera línea para el tratamiento a largo plazo del dolor debilitante y crónico asociado a la endometriosis representa una opción interesante. Con respecto a la eficacia y la tolerabilidad, un gran estudio realizado en Corea mostró que las puntuaciones de satisfacción eran en su mayoría favorables. Los efectos secundarios informados con mayor frecuencia son sangrado uterino anormal (4,1 %), aumento de peso (2,5 %) y dolor de cabeza (1,2 %). Se observó que el número de pacientes con patrones de sangrado favorables aumentaba a medida que aumentaba la duración del tratamiento, hasta la amenorrea [204].

La DNG es un tratamiento eficaz también como tratamiento postoperatorio para reducir las recurrencias, evitar reintervenciones y controlar los síntomas del dolor. El DNG es tan eficaz y tolerable como el agonista de la GnRH y la terapia complementaria con 17b-estradiol y NETA durante 6 meses para la prevención de la recurrencia del dolor pélvico después de la cirugía laparoscópica para la endometriosis [205]. Un estudio de cohorte prospectivo de mujeres sometidas a cirugía por OMA que recibieron tratamiento médico postoperatorio con DNG durante 24 meses no encontró casos de recurrencia de OMA [206]. En caso de OMA recurrente después de la cirugía, la terapia con DNG temprana después de la recurrencia parece ser viable para reducir el riesgo de cirugía repetida, dado que después de 24 meses de tratamiento con DNG, una reducción de tamaño [186] y la resolución completa de la OMA recurrente se logró en el 57,1 % [207].

Acetato de noretindrona (NETA)

NETA, otro derivado de la 19-nortestosterona, es efectivo para aliviar el dolor en mujeres con endometriosis. NETA tiene fuertes efectos progestágenos y una actividad androgénica, que puede causar efectos secundarios debido a su actividad androgénica residual (aumento de peso, acné y seborrea) [208]. La administración continua de NETA (5 mg/día) para el tratamiento de la endometriosis está aprobada por la FDA de EE. UU. La dosis baja de 2,5 mg/día de NETA por vía oral se considera una primera opción efectiva, tolerable y económica para la endometriosis rectovaginal sintomática, lo que reduce significativamente las puntuaciones VAS para la dismenorrea y la dispareunia [209]. Un estudio piloto en mujeres con endometriosis intestinal mostró que dosis bajas de NETA por vía oral determinaron una mejora significativa en la intensidad del dolor pélvico crónico, dispareunia profunda, disquecia y la desaparición de los síntomas relacionados con el ciclo menstrual (dismenorrea, estreñimiento durante el ciclo menstrual, diarrea durante el ciclo menstrual y sangrado rectal cíclico) [210]. Recientemente, un estudio a largo plazo de 5 años de tratamiento con NETA [2,5 mg/día hasta 5 mg/día] es seguro y bien tolerado por mujeres con endometriosis rectovaginal, que estaban satisfechas o muy satisfechas en el 68,8 % de los casos. Debido a su bajo costo y buen perfil farmacológico, puede representar un buen candidato para el tratamiento a largo plazo de la endometriosis [211]. También se descubrió que las dosis bajas de NETA tienen menos efectos secundarios, como sangrado no programado, en comparación con los AOC de ciclo prolongado, a pesar de la misma eficacia en términos de control del dolor

[212]. La comparación entre dosis bajas de NETA y DNG como fármaco de primera línea utilizado en mujeres con endometriosis recién diagnosticada mostró que el tratamiento fue bien tolerado por el 58 % de las usuarias de NETA en comparación con el 80 % de las usuarias de DNG [208]. Sin embargo, en una subpoblación de mujeres sintomáticas con endometriosis rectovaginal "resistente a NETA", que tenían dolor persistente, DNG fue eficaz para tratar el dolor y mejorar la CdV [213].

Acetato de medroxiprogesterona (MPA)

El MPA es un derivado de la 17-OH progesterona, disponible como formulación oral o de depósito, que se puede administrar por vía intramuscular y subcutánea cada 3 meses. El MPA pareció ser más eficaz que el placebo [214] y tan eficaz como el danazol [215] y los agonistas de la GnRH [216 , 217] para reducir el dolor relacionado con la endometriosis. En particular, el MPA de depósito (dMPA) reduce el dolor con la misma eficacia que la leuprolida y mejora la calidad de vida y la productividad. La principal fuente de preocupación con respecto al uso continuo de MPA de depósito es la pérdida de DMO con un mayor riesgo de fractura, debido a la deficiencia de estrógenos. Por lo tanto, la FDA ha sugerido que debe administrarse solo si otros métodos son inadecuados o inaceptables, y ha limitado su uso máximo a 2 años [218]. Por el contrario, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos apoya el uso de dMPA ya que la evidencia longitudinal y transversal actual sugiere la recuperación de la DMO después de la interrupción de dMPA y, considerando el modesto aumento en el riesgo de fractura, los beneficios del uso de dMPA supera los riesgos.

Danazol

El danazol es un derivado de la 17 α -etnil testosterona y desde 1971 está aprobado por la FDA para tratar la endometriosis. Sus mecanismos de acción incluyen la inhibición de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, la inhibición directa de las enzimas ováricas responsables de la producción de estrógenos, la modulación de la función inmunológica, la supresión de la proliferación celular y la inhibición del crecimiento de los implantes endometriósicos [170 , 219]. El danazol es eficaz en el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis [220] y su eficacia parece persistir incluso después de la interrupción del tratamiento [215]. Sin embargo, su uso está limitado por los efectos adversos de tipo androgénico como seborrea, hipertrichosis, aumento de peso, disminución de los niveles de HDL y aumento de los niveles de LDL [170]. El danazol generalmente se administra por vía oral (400 a 800 mg/día). Se ha informado una buena eficacia y una mejor tolerabilidad con el dispositivo intrauterino cargado con danazol [221] y con la administración vaginal no autorizada (200 mg/día) [222 , 223], particularmente para mujeres con DIE y endometriosis rectovaginal [224]. Se observó una reducción significativa de los síntomas dolorosos en pacientes con DIE, con menos recurrencias y una disminución del volumen de las lesiones de endometriosis [223]. Además, el uso prolongado de ovulos vaginales de danazol resultó en un control favorable del dolor pélvico posoperatorio asociado con la endometriosis pélvica sin efectos secundarios adversos significativos [225]. El danazol vaginal en dosis bajas (200 mg por día durante 6 meses) también es eficaz para el tratamiento del dolor en la endometriosis recurrente después de la cirugía por enfermedad grave, con reducción de la intensidad del dolor en la EVA [226]. Con dosis bajas y vía de administración vaginal, rara vez se observan efectos secundarios y se informa que los parámetros de lípidos y la función hepática no se alteran.

Otras progestinas

Desogestrel

El desogestrel (DSG) (75 mg/día) es una terapia efectiva, segura y de bajo costo para el dolor relacionado con la endometriosis [227 , 228] con una buena tasa de satisfacción y que también produce una mejora significativa en la CdV. Tratamiento con DSG de mujeres con endometriosis rectovaginal sintomática inducida por reducción del tamaño del volumen y mejora de los síntomas gastrointestinales, dolor pélvico crónico y dispareunia profunda. A los 12 meses de seguimiento, la tasa de pacientes satisfechas fue mayor en aquellas tratadas con la píldora de desogestrel solo en comparación con las que recibieron la píldora secuencial de estro-progestágeno [229]. DSG resultó eficaz también en una mejora significativa tanto del dolor pélvico como de la dismenorrea después de 6 meses de tratamiento en la recurrencia de la endometriosis. El sangrado intermenstrual es el principal efecto adverso notificado durante el tratamiento con DSG [227].

Dispositivo intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS)

El efecto del LNG-IUS sobre la endometriosis se ha evaluado en varios ECA. LNG induce atrofia glandular endometrial y transformación decidual del estroma, reduce la proliferación de células endometriales y aumenta la actividad apoptótica. Después del primer año de uso, se observa una reducción del 70 al 90% en la pérdida de sangre menstrual. El LNG-IUS ha demostrado su eficacia para aliviar los síntomas de dolor pélvico causados por la endometriosis peritoneal y rectovaginal y para reducir el riesgo de recurrencia de la dismenorrea después de la cirugía conservadora [230]. De hecho, el uso de LNG-IUS después de la cirugía se asoció con una tasa de recurrencia de dismenorrea significativamente más baja en comparación con el manejo expectante [231 , 232 , 233]. La dispareunia y la dismenorrea se redujeron claramente después de 12 meses de tratamiento con pocos eventos adversos y una tasa de interrupción muy baja [234]. Un estudio reciente evaluó la eficacia del tratamiento con LNG-IUS versus DNG en comparación con ninguna terapia posoperatoria después de la cirugía

laparoscópica para la endometriosis. A los 6 y 12 meses, la mediana de las puntuaciones de dolor en los grupos de tratamiento fue significativamente menor y ambos tratamientos tuvieron una tasa de recurrencia significativamente menor que el grupo de control (3,8 % y 9,7 %, respectivamente, frente a 32,5 %). Además, los pacientes con LNG-IUS mostraron una menor tasa de interrupción, lo que sugiere que LNG-IUS es eficaz para el control del dolor posoperatorio y para prevenir la recurrencia [235]. Sin embargo, no se observó ningún efecto o se observó un efecto limitado en la prevención de la recurrencia de OMA. De hecho, en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 80 pacientes con OMA sometidos a cistectomía laparoscópica seguida de seis ciclos de GnRH-a, y luego asignados a la inserción de LNG-IUS o no durante 30 meses, LNG-IUS pudo controlar los síntomas del dolor pero no fue eficaz para prevenir la recurrencia de OMA [236]. Sin embargo, un metaanálisis reciente sobre la eficacia de diferentes regímenes hormonales para la prevención de la recurrencia de OMA en mujeres que se han sometido a cirugía conservadora mostró que, entre los estudios de cohortes, el SIU-LNG ocupó el lugar más alto [237].

Gestrinona

En un metanálisis que incluyó dos estudios pequeños, el tratamiento con gestrinona resultó efectivo en la reducción del dolor [214]. Sin embargo, el uso de gestrinona para la endometriosis es limitado debido a sus efectos secundarios. De hecho, debido a sus propiedades androgénicas, antiestrogénicas y antiprogestágenas, puede causar acné, seborrea, hirsutismo, aumento de peso, disfunción hepática y osteoporosis [238].

Implante subdérmico liberador de etonogestrel (implante ENG)

También hay pocos datos disponibles sobre el uso del implante subdérmico liberador de etonogestrel (implante ENG) para el tratamiento de mujeres con endometriosis, lo que resulta efectivo para disminuir la dispareunia, la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual [239 , 240]. Un estudio reciente que evaluó la eficacia del implante ENG versus el LNG-IUS de 52 mg en el control del dolor pélvico asociado con la endometriosis mostró que ambos anticonceptivos mejoraron significativamente el dolor pélvico, la dismenorrea y la calidad de vida relacionada con la salud en la endometriosis [241].

Anticonceptivos orales combinados (AOC)

Actualmente, los AOC se usan fuera de la etiqueta para el tratamiento de la endometriosis; sin embargo, se usan comúnmente como terapia empírica para mujeres con sospecha de endometriosis, sin un diagnóstico quirúrgico confirmado de la enfermedad [242]. Las guías ESHRE clasifican como Grado B la prescripción de AOC para reducir la dispareunia, la dismenorrea y el dolor no menstrual. Por otro lado, se ha proporcionado evidencia de grado C sobre el uso continuo de AOC en mujeres que sufren dolor asociado con la endometriosis [182]. Las ventajas de usar AOC para el tratamiento de la endometriosis incluyen la buena tolerabilidad y el bajo costo, pero contienen estrógenos. Los AOC reducen el flujo menstrual, provocan la decidualización de los implantes endometriósicos y disminuyen la proliferación celular [243]. Se inhibe la función ovárica así como el metabolismo del ácido araquidónico a prostaglandinas, resultando eficaz en la reducción del dolor pélvico y los cólicos menstruales. Aunque los AOC se utilizan ampliamente en la práctica clínica desde hace décadas, dada su eficacia para la dismenorrea, no existe evidencia de alto nivel de su eficacia para el tratamiento de la endometriosis.

Solo dos ensayos [244 , 245], ambos realizados en Japón, compararon AOC con placebo en mujeres con endometriosis. En estos estudios, el tratamiento con AOC se asoció con una mejoría en la dismenorrea, el dolor cíclico no menstrual, la dispareunia y la disquecia. Sin embargo, la formulación de AOC utilizada en estos estudios (35 mcg de etinilestradiol + 1 mg de noretisterona en régimen cíclico y 20 mcg de etinilestradiol + 3 mg de drospirenona en régimen flexible) puede no estar fácilmente disponible a nivel mundial y se desconoce si las diferentes formulaciones pueden tener efectos diferentes. [246].

En una revisión sistemática reciente sobre la respuesta de las pacientes a las terapias médicas para la endometriosis [247], la tasa de pacientes que experimentaron síntomas de dolor al final del tratamiento fue mayor con AOC, anillo vaginal y parche en comparación con GnRH-a o progestágenos. La observación de que alrededor del 50 % de las pacientes tienen una mejoría parcial o nula de los síntomas de la endometriosis con los AOC [248] y alrededor del 70 % de las mujeres habían usado múltiples AOC para aliviar el dolor y más del 40 % habían recibido prescripción de entre 3 y 10 AOC diferentes [249] apoyan la conclusión de que este tratamiento no es completamente efectivo [250]. A pesar de las dosis bajas de AOC (20-30 µg equivalen a 4 a 6 veces la dosis fisiológica de estrógenos) y, dadas las alteraciones de ER y PR en la endometriosis, la administración de AOC puede resultar en una dominancia de estrógeno en presencia de resistencia a la progesterona [250]. Los estudios también mostraron un mayor riesgo de endometriosis en usuarias anteriores de AOC [251].

Algunos estudios demostraron que los AOC previenen y reducen la frecuencia y la gravedad de la dismenorrea recurrente y la recaída de la endometriosis después de la cirugía [252 , 253 , 254 , 255 , 256]. El uso continuo de AOC después de la cirugía conservadora es más beneficioso que el uso cíclico [253 , 256 , 257]. Sin embargo, los AOC después de una cirugía previa tienen una eficacia similar [258] o menor en el alivio del dolor que la GnRH-a

[259]. En conclusión, a pesar de su amplio uso en la práctica clínica, se necesita más investigación para evaluar completamente el papel de los AOC en el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis.

Medicamentos en desarrollo para la endometriosis

Moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM)

Los SPRM son ligandos de receptores de progesterona que actúan como agonistas, antagonistas o agonistas/antagonistas parciales de progesterona selectivos de tejido en varios tejidos diana de progesterona. Aunque los SPRM inhiben la ovulación, no están asociados con los efectos sistémicos de la privación de estrógenos ya que la secreción de estradiol no se ve afectada y los niveles circulantes de estradiol permanecen en el rango fisiológico. Además, los SPRM inhiben la proliferación endometrial, suprimen el sangrado endometrial a través de un efecto directo sobre los vasos sanguíneos endometriales y reducen la producción de prostaglandinas endometriales de una manera específica del tejido [21] (Fig. 4). Por lo tanto, se sugirió una posible buena eficacia de los SPRM en la endometriosis [260 , 261 , 262], pero no se utilizan SPRM en la práctica clínica.

El acetato de ulipristal (UPA), el acetato de telapristona, vilaprisan y tanaproget son SPRM propuestos para el tratamiento de la endometriosis [263 , 264]. Los SPRM son generalmente bien tolerados. Los efectos adversos comunes son dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, mareos y sangrado menstrual abundante. La mifepristona y el asoprisnil fueron los SPRM más estudiados. La regresión de las lesiones endometrióticas inducida por mifepristona ha sido variable y parece depender de la duración del tratamiento [265 , 266]. Un pequeño ensayo prospectivo abierto sugirió la posible eficacia de la mifepristona para el dolor asociado con la endometriosis [265]. Se encontraron resultados similares en un ensayo de fase II/III; sin embargo, el 3,4 % de los pacientes notificó un aumento significativo de las transaminasas hepáticas [267]. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el asoprisnil provocó una mayor disminución de la dismenorrea entre las mujeres afectadas por endometriosis en comparación con el placebo [268]. Se evaluó el efecto de la UPA sobre las lesiones y los síntomas de la endometriosis en mujeres tratadas durante un período de estudio de 27 meses antes de la cirugía. En el 58% de los casos se observaron cambios endometriales asociados al modulador del receptor de progesterona (PAEC) tanto en el endometrio eutópico como en las lesiones ectópicas; esos casos informaron de reducción del dolor y amenorrea [269]. Sin embargo, no hay datos suficientes para permitir conclusiones firmes sobre su seguridad y eficacia [21].

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM)

Los SERM se unen a los receptores de estrógeno (ER- α y ER- β) en las células diana actuando como agonista de ER en algunos tejidos y antagonista de ER en otros (Fig. 4), por lo que se han propuesto para el tratamiento de la endometriosis y están bajo investigación . El raloxifeno (RLX), un fármaco común aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, tiene efectos estrogénicos en los huesos y efectos antiestrogénicos en el endometrio y el tejido mamario [162]. Probado en estudios con animales, RLX induce la regresión del implante de endometriosis [270 , 271]. En un estudio prospectivo doble ciego [272], las pacientes con dolor pélvico relacionado con la endometriosis después del tratamiento quirúrgico fueron asignadas al azar a RLX o placebo durante 6 meses. Sin embargo, este estudio se detuvo prematuramente porque las mujeres del grupo RLX experimentaron una recaída más temprana del dolor pélvico y una cirugía antes que el grupo placebo.

El bazedoxifeno (BZA) es un SERM novedoso utilizado para el tratamiento de la osteoporosis [162] y antagoniza la estimulación del endometrio uterino inducida por estrógenos [21]. En un modelo de rata, BZA reduce el tamaño de las lesiones endometrióticas y disminuye la proliferación de antígenos nucleares de células y la expresión del receptor de estrógeno en el endometrio [273]. Un complejo de estrógeno selectivo de tejido (TSEC) que contiene BZA y estrógenos conjugados (CE) también redujo el tamaño de la lesión endometriótica en un modelo de ratón. La adición de estrógenos a BZA no indujo crecimiento endometrial o hiperplasia endometrial y no redujo la eficacia del SERM [223]. Por lo tanto, TSEC es una nueva terapia potencial para la endometriosis que podría tener un alto nivel de eficacia sin los efectos secundarios de los tratamientos actualmente disponibles.

SR-16234 es otro SERM experimental con actividad antagónica sobre ER α y actividad agonista parcial sobre ER β . La SR tiene un efecto regresivo en el desarrollo de lesiones similares a la endometriosis murina, al actuar sobre la proliferación celular, la angiogénesis, la inflamación y la fosforilación de NF- κ B. Un ensayo reciente que investigó este fármaco en un pequeño grupo de mujeres con endometriosis y adenomiosis mostró que la SR -16234 fue capaz de disminuir la intensidad del dolor pélvico y la dismenorrea [274].

Inhibidores de la aromatasa

La aromatasa se expresa en lesiones endometrióticas y en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis provocando una secreción local de estrógenos, que promueven el crecimiento y la invasión de lesiones endometrióticas y favorecen la aparición de dolor e inflamación mediada por prostaglandinas (fig. 4) [275].

Los inhibidores de la aromatasa (IA) bloquean la síntesis de estrógenos tanto en la periferia como en los ovarios [276]. Algunos estudios clínicos han demostrado que los IA no esteroideos de tercera generación, como el letrozol y el anastrozol, redujeron eficazmente la gravedad de los síntomas de dolor relacionados con la endometriosis; sin embargo, su uso está limitado por varios eventos adversos, como dolor óseo y articular, dolores musculares y fatiga [277].

Las pautas de ESHRE solo recomiendan el uso de IA en asociación con AOC o progestágenos o GnRH-a en pacientes con dolor resistente a los medicamentos y endometriosis rectovaginal resistente a la cirugía [169]. Actualmente, un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico de fase IIb está evaluando la eficacia y seguridad de BAY98-7196 (un anillo intravaginal con diferentes dosis de anastrozol y LNG), en comparación con placebo y LEU (depósito subcutáneo) para el tratamiento de mujeres con endometriosis sintomática durante un período de 12 semanas (NCT02203331).

Conclusiones

La endometriosis es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento de por vida. Con base en los síntomas de la paciente y el deseo de embarazo, se debe utilizar un enfoque individualizado con el objetivo de reducir el dolor, el estrés, las comorbilidades relacionadas con el estrés y mejorar la CdV para un manejo adecuado [1 , 21 , 25]. Hasta hace unos años, la sospecha de endometriosis representaba una indicación de cirugía, utilizada también para realizar el diagnóstico a través de la visualización y confirmación histológica de las lesiones endometriósicas. El desarrollo de la investigación ha demostrado una clara patogenia endocrina para la endometriosis y, por lo tanto, las terapias hormonales representan ahora un pilar de su manejo, como primera opción, antes de la cirugía y después de la cirugía para reducir el riesgo de recurrencia. El objetivo es limitar los procedimientos quirúrgicos no indicados debido al riesgo de recurrencia de la enfermedad, las complicaciones quirúrgicas [22 , 23 , 278] y los efectos negativos sobre la reserva ovárica [279]. El enfoque moderno para la endometriosis requiere un plan de manejo de por vida con el objetivo de maximizar el uso del tratamiento médico, que se puede prescribir de manera segura sin confirmación histológica de la enfermedad [182 , 280 , 281 , 282] y evitar procedimientos quirúrgicos repetidos [20]. El tratamiento hormonal médico debe ser la opción terapéutica de primera línea también para pacientes que no tienen un deseo inmediato de quedar embarazadas. Actualmente, los tratamientos hormonales son los fármacos más eficaces para el tratamiento de la endometriosis y se basan en los mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad. El bloqueo de la menstruación a través de una inhibición del eje HPO y la consiguiente amenorrea o pseudodecidualización perjudica el desarrollo o la actividad de los implantes endometriósicos. Un manejo moderno de la endometriosis incluye un enfoque centrado en el paciente que se ocupa del bienestar general, teniendo en cuenta el estrés, la CdV y las comorbilidades sistémicas.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-021-09666-w#citeas>

Abreviaturas

| | |
|--------------|---|
| IA: | Inhibidores de la aromatasa |
| AMH: | Hormona antimülleriana |
| ARTE: | tecnologías de reproducción asistida |
| BDNF: | Factor neurotrófico derivado del cerebro |
| DMO: | Densidad de masa ósea |
| BZA: | bazedoxifeno |
| CE: | Estrógenos conjugados |
| AOC: | Anticonceptivos orales combinados |
| COX2: | ciclooxigenasa 2 |
| CRH: | Hormona liberadora de corticotropina |
| CRDH: | Receptor de la hormona liberadora de corticotropina |

MORIR: Endometriosis infiltrante profunda

DNG: Dienogest

DSG: desogestrel

E2: estradiol

ESP-: Implante subdérmico liberador de etonogestrel

ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FSH: Hormona estimuladora folicular

Gn-RH: Hormona liberadora de gonadotropina

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HPA: Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

HPO: Eje hipotálamo-hipófisis-ovario

ILLINOIS: interleucina

FIV: Fertilización *in vitro*

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LH: Hormona luteinizante

GNL: Levonorgestrel

IUS-GNL: sistema intrauterino de levonorgestrel

AMP: Acetato de medroxiprogesterona

NETA: Acetato de noretisterona

NF-kB: Potenciador de la cadena ligera kappa del factor nuclear de las células B activadas

NGF: Factor de crecimiento nervioso

OMA: Endometriomas de ovario

P4: Progesterona

PAEC: Cambios endometriales asociados al modulador del receptor de progesterona

relaciones públicas: receptor de progesterona

calidad de vida: Calidad de vida

RLX: raloxifeno

ROS: Especies de oxígeno reactivas

SERM: Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

SF-1: factor esteroideogénico-1

SNP: Polimorfismos de un sólo nucleótido

SPRM: Moduladores selectivos de los receptores de progesterona

SRC:

Coactivadores de receptores de esteroides

ESTRELLA:

Proteína reguladora aguda esteroidogénica

SORBER:

Endometriosis peritoneal superficial

TGF:

Factores de crecimiento transformadores

TNF α :

factor de necrosis tumoral alfa

TPO:

tiroperoxidasa

TSEC:

Complejo de estrógeno selectivo de tejido

TSH:

Hormona estimulante de la tiroides

TSHR:

Receptor de la hormona estimulante de la tiroides

UCN:

urocortina

UPA:

Acetato de ulipristal

17 β -HSD-2:

17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2

Referencias

1. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>.
[Article PubMed Google Scholar](#)
2. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: The ENDO study. *Fertil Steril*. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.087>.
[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)
3. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>.
[Article PubMed Google Scholar](#)
4. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: Hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):406–18. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt010>.
[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)
5. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: The mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 2020. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa009>.
[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)
6. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>.
[Article PubMed Google Scholar](#)
7. Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):467–84. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu002>.
[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)
8. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.
[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

9. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):386–402. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt052>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

10. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):917–32. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3437-8>.
11. Filippi I, Carrarelli P, Luisi S, et al. Different Expression of Hypoxic and Angiogenic Factors in Human Endometriotic Lesions. *Reprod Sci*. 2016. <https://doi.org/10.1177/1933719115607978>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

12. Gori M, Luddi A, Belmonte G, et al. Expression of microtubule associated protein 2 and synaptophysin in endometrium: high levels in deep infiltrating endometriosis lesions. *Fertil Steril*. 2016;105(2):435–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.024>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

13. Guo SW. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: The Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum Reprod*. 2018. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey015>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

14. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, De Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis: Clinical characteristics and imaging findings. *Radiographics*. 2018. <https://doi.org/10.1148/rq.2018170093>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

15. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

16. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research*. 2019;8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>.
17. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

18. De Graaff AA, D'hooghe TM, Dunselman GAJ, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: Results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2677–85. <https://doi.org/10.1093/humrep/det284>.
19. Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J Women's Heal*. 2018. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6397>.

[Article Google Scholar](#)

20. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. A committee opinion. *Fertil Steril*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012>.

[Article Google Scholar](#)

21. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, et al. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.021>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

22. Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, Mautone D, Mabrouk M. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2019. <https://doi.org/10.1080/13625187.2019.1662391>.

[Article Google Scholar](#)

23. Ianieri MM, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.12.025>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

24. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs*. 2018;78(10):995–1012. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0928-0>.
25. Capezzuoli T, Vannuccini S, Mautone D, et al. Long-term hormonal treatment reduces repetitive surgery for endometriosis recurrence. *Reprod Biomed Online*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.018>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

26. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):399–415. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461840>.

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

27. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz034>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

28. André GM, Martins Trevisan C, Pedruzzi IN, et al. The impact of FSHR gene polymorphisms Ala307Thr and Asn680Ser in the endometriosis development. *DNA Cell Biol*. 2018. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.4093>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

29. Wang HS, Cheng BH, Wu HM, et al. A mutant single nucleotide polymorphism of follicle-stimulating hormone receptor is associated with a lower risk of endometriosis. *Fertil Steril*. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1092>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

30. Kerimoglu OS, Yilmaz SA, Pekin A, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms in women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3562-4>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

31. Bosco L, Ruvolo G, Luparello C, et al. Gene Expression and Apoptosis Levels in Cumulus Cells of Patients with Polymorphisms of FSHR and LHB Undergoing *in Vitro* Fertilization Program. *Cell Physiol Biochem*. 2017. <https://doi.org/10.1159/000484392>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

32. Schmitz CR, de Souza CAB, Genro VK, Matte U, de Conto E, Cunha-Filho JS. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2015. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0477-3>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

33. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

34. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.1.8550748>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

35. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: Failure to metabolize 17 β -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.12.5301>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

36. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: Link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.11.041>.

37. Bulun SE, Utsunomiya H, Lin Z, et al. Steroidogenic factor-1 and endometriosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.12.012>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

38. Attar E, Tokunaga H, Imir G, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1180>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

39. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update*. 2019. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz005>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

40. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, et al. Role of estrogen receptor- β in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2012. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299596>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

41. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod*. 2007. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.061804>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

42. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):155–73. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu056>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

43. Juhasz-Böss I, Fischer C, Latratch C, et al. Endometrial expression of estrogen receptor β and its splice variants in patients with and without endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1768-7>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

44. Kumagami A, Ito A, Yoshida-Komiya H, Fujimori K, Sato A. Expression patterns of the steroid receptor coactivator family in human ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01509.x>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

45. Han SJ, Hawkins SM, Begum K, et al. A new isoform of steroid receptor coactivator-1 is crucial for pathogenic progression of endometriosis. *Nat Med*. 2012. <https://doi.org/10.1038/nm.2826>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

46. Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*. 2015;163(4):960–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

47. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, et al. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2012;30(1):39–45. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299596>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

48. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: Hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2013. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt010>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

49. Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod*. 2001. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1802>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

50. Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

51. Greaves E, Temp J, Esnal-Zufiurre A, Mechsner S, Horne AW, Saunders PTK. Estradiol Is a Critical Mediator of Macrophage-Nerve Cross Talk in Peritoneal Endometriosis. *Am J Pathol*. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.012>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

52. Montagna P, Capellino S, Villaggio B, et al. Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation between the expression of estrogen receptors and inflammation. *Fertil Steril*. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.200>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

53. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623–32. <https://doi.org/10.1111/aogs.13156>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

54. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1692>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

55. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease. Based implantation failure and infertility. *Endocrinology*. 2003. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0043>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

56. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

57. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. <https://doi.org/10.1210/jc.85.8.2897>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

58. Near AM, Wu AH, Templeman C, et al. Progesterone receptor gene polymorphisms and risk of endometriosis: Results from an international collaborative effort. *Fertil Steril.* 2011;95(1):40–5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.059>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

59. Wieser F, Schneeberger C, Tong D, Tempfer C, Huber JC, Wenzl R. PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(2):309–12. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02984-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02984-3).

[Article PubMed Google Scholar](#)

60. Pabalan N, Salvador A, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. Association of the progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3308-3>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

61. Barragan F, Irwin JC, Balayan S, et al. Human Endometrial Fibroblasts Derived from Mesenchymal Progenitors Inherit Progesterone Resistance and Acquire an Inflammatory Phenotype in the Endometrial Niche in Endometriosis. *Biol Reprod.* 2016. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.136010>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

62. Florio P, Luisi S, Viganò P, et al. Healthy women and patients with endometriosis show high concentrations of inhibin A, inhibin B, and activin A in peritoneal fluid throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 1998. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.9.2606>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

63. Reis FM, Di Blasio AM, Florio P, Ambrosini G, Di Loreto C, Petraglia F. Evidence for local production of inhibin A and activin A in patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2001. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01720-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01720-9).

[Article PubMed Google Scholar](#)

64. Mabuchi Y, Yamamoto M, Minami S, Umesaki N. Immunohistochemical localization of inhibin and activin subunits, activin receptors and Smads in ovarian endometriosis. *Int J Mol Med.* 2010. <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000308>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

65. Rocha ALL, Carrarelli P, Novembri R, et al. Activin A stimulates interleukin 8 and vascular endothelial growth factor release from cultured human endometrial stromal cells: possible implications for the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci.* 2012;19(8):832–8. <https://doi.org/10.1177/1933719111434542>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

66. Akiyama I, Yoshino O, Osuga Y, et al. Follistatin is induced by IL-1 β and TNF- α in stromal cells from endometrioma. *Reprod Sci.* 2013. <https://doi.org/10.1177/1933719112463253>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

67. Rocha ALL, Carrarelli P, Novembri R, et al. Altered expression of activin, cripto, and follistatin in the endometrium of women with endometrioma. *Fertil Steril.* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.048>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

68. Cruz C Dela, Del Puerto HL, Rocha ALL, et al. Expression of nodal, cripto, SMAD3, phosphorylated SMAD3, and SMAD4 in the proliferative endometrium of women with endometriosis. *Reprod Sci.* 2015. <https://doi.org/10.1177/1933719114549855>.
69. Reis FM, Luisi S, Abro MS, et al. Diagnostic value of serum activin A and follistatin levels in women with peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012. <https://doi.org/10.1093/humrep/des055>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

70. Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weiler E, Rosa V, Cunha-Filho JS. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1064–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.048>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

71. Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;172(1):62–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.003>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

72. Streuli I, De Ziegler D, Gayet V, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod.* 2012;27(11):3294–303. <https://doi.org/10.1093/humrep/des274>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

73. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1558>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

74. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1531–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.009>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

75. Romanski PA, Brady PC, Farland LV, Thomas AM, Hornstein MD. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1179–84. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01450-9>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

76. Hwu YM, Wu FS, Li SH, Sun FJ, Lin MH, Lee RK. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9(1):80. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-80>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

77. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 2018;110(1):122–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.015>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

78. Maneschi F, Marasá L, Incandela S, Mazzares M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(2 Pt 1):388–93. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90093-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90093-x).

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

79. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility: Scientific Impact Paper No. 55. *BJOG.* 2018;125(6):e19-28. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14834>.
80. Amer SAK. The impact of endometrioma and its surgical treatment on ovarian reserve and reproductive performance. *Reprod Surg Assist Concept.* 2015:43–57. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4953-8_5.
81. Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, et al. AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis. *Front Surg.* 2020;7(November):1–8. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.600202>.

[Article Google Scholar](#)

82. Wang J, Dicken C, Lustbader JW, Tortoriello DV. Evidence for a Müllerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1195–203. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.028>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

83. Namkung J, Song JY, Jo HH, et al. Müllerian inhibiting substance induces apoptosis of human endometrial stromal cells in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3224–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1538>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

84. Signorile PG, Petraglia F, Baldi A. Anti-müllerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):46. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-46>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

85. Galhardo A, Moura-Ramos M, Cunha M, Pinto-Gouveia J. The infertility trap: How defeat and entrapment affect depressive symptoms. *Hum Reprod.* 2016. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev311>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

86. Siedentopf F, Tariverdian N, Rütke M, Kantenich H, Arck PC. Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00644.x>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

87. Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. The effect of endometriosis symptoms on absenteeism and presenteeism in the workplace and at home. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.7.745>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

88. Luisi S, Pizzo A, Pinzauti S, et al. Neuroendocrine and stress-related aspects of endometriosis. *Neuroendocrinol Lett.* 2015. PMID: 25789593.
89. Harrison V, Rowan K, Mathias J. Stress reactivity and family relationships in the development and treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2005. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.033>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

90. Staal AHJ, Van Der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(4):321–4. <https://doi.org/10.1159/000441911>.

[CAS Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

91. Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States. *J Women's Heal.* 2017. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6003>.

[Article Google Scholar](#)

92. Lazzeri L, Vannuccini S, Orlandini C, et al. Surgical treatment affects perceived stress differently in women with endometriosis: Correlation with severity of pain. *Fertil Steril.* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.036>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

93. Lazzeri L, Orlandini C, Vannuccini S, Pinzauti S, Tosti C, Zupi E, Nappi RE, Petraglia F. Endometriosis and Perceived Stress : Impact of Surgical and Medical Treatment. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;10:1–5. <https://doi.org/10.1159/000368776>.

[CAS Article Google Scholar](#)

94. Facchin F, Barbara G, Saita E, et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: Pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2015. <https://doi.org/10.3109/0167482X.2015.1074173>.

[Article Google Scholar](#)

95. Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. *Hum Reprod.* 2017. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex091>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

96. Facchin F, Barbara G, Dridi D, et al. Mental health in women with endometriosis: Searching for predictors of psychological distress. *Hum Reprod.* 2017. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex249>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

97. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

98. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis.* 2013. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.012>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

99. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

100. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R. Pain in the brain: Are hormones to blame? *Trends Endocrinol Metab.* 2003. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00004-8).

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

101. Ortiz R, Gemmill JAL, Sinaii N, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses in Women with Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain. *Reprod Sci.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00201-x>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

102. Petrelluzzi KFS, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress.* 2008. <https://doi.org/10.1080/10253890701840610>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

103. Quiñones M, Urrutia R, Torres-Reverón A, Vincent K, Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis. *J Reprod Biol Heal*. 2015. <https://doi.org/10.7243/2054-0841-3-2>.

[Article Google Scholar](#)

104. van Aken M, Oosterman J, van Rijn T, et al. Hair cortisol and the relationship with chronic pain and quality of life in endometriosis patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.001>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

105. Lima AP, Moura MD, Rosa e Silva AAM. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. *Brazilian J Med Biol Res*. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000800015>.

106. Friggi Sebe Petrelluzzi K, Garcia MC, Petta CA, et al. Physical therapy and psychological intervention normalize cortisol levels and improve vitality in women with endometriosis. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2012. <https://doi.org/10.3109/0167482X.2012.729625>.

107. Petraglia F, Imperatore A, Challis JRG. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocr Rev*. 2010;31(6):783–816. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0019>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

108. Novembri R, Borges LE, Carrarelli P, et al. Impaired CRH and urocortin expression and function in eutopic endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1145–50. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2263>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

109. Carrarelli P, Luddi A, Funghi L, et al. Urocortin and corticotrophin-releasing hormone receptor type 2 mRNA are highly expressed in deep infiltrating endometriotic lesions. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(4):476–83. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.009>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

110. Novembri R, Carrarelli P, Toti P, et al. Urocortin 2 and urocortin 3 in endometriosis: evidence for a possible role in inflammatory response. *Mol Hum Reprod*. 2011;17(9):587–93. <https://doi.org/10.1093/molehr/gar020>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

111. Florio P, Reis F, Torres P, et al. Plasma urocortin levels in the diagnosis of ovarian endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):594–600. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000278572.86019.ae>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

112. Maia LM, Rocha AL, Del Puerto HL, Petraglia F, Reis FM. Plasma urocortin-1 as a preoperative marker of endometriosis in symptomatic women. *Gynecol Endocrinol*. 2018. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1380188>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

113. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2715–24. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2715>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

114. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(7):394–405. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0846>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

115. Yuk JS, Park EJ, Seo YS, Kim HJ, Kwon SY, Park WI. Graves disease is associated with endometriosis: A 3-year population-based cross-sectional study. *Med (United States)*. 2016;95(10):1–5. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002975>.

[Article Google Scholar](#)

116. Aghajanova L, Giudice LC. Molecular evidence for differences in endometrium in severe versus mild endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18(3):229–51. <https://doi.org/10.1177/1933719110386241>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

117. Peyneau M, Kavian N, Chouzenoux S, et al. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(24):11894–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820469116>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

118. Mousa SA, O'Connor LJ, Bergh JJ, Davis FB, Scanlan TS, Davis PJ. The proangiogenic action of thyroid hormone analogue GC-1 is initiated at an integrin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(3):356–60. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000175438.94906.a0>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

119. Stavreus EA. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:50. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00050>.

[Article](#) [Google Scholar](#)

120. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.007>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

121. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi029>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

122. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod*. 2015. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev147>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

123. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.164>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

124. Chung MK, Chung RP, Gordon D. Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: The "Evil Twins" syndrome. *JLS*. 2005.

125. Redwine DB. Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril*. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02998-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02998-3).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

126. Fedele L, Berlanda N, Corsi C, Gazzano G, Morini M, Vercellini P. Ileocecal endometriosis: Clinical and pathogenetic implications of an underdiagnosed condition. *Fertil Steril*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.126>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

127. Coratti F, Vannuccini S, Foppa C, et al. Emergency surgery for appendectomy and incidental diagnosis of superficial peritoneal endometriosis in fertile age women. *Reprod Biomed Online*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.008>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

128. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.497>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

129. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq050>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

130. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update*. 2014. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu021>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

131. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu025>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

132. Barcena de Arellano ML, Arnold J, Lang H, et al. Evidence of neurotrophic events due to peritoneal endometriotic lesions. *Cytokine*. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.03.003>.

133. Krizsan-Agbas D, Pedchenko T, Hasan W, Smith PG. Oestrogen regulates sympathetic neurite outgrowth by modulating brain derived neurotrophic factor synthesis and release by the rodent uterus. *Eur J Neurosci*. 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03029.x>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

134. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod*. 2006. <https://doi.org/10.1093/humrep/del260>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

135. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2009. <https://doi.org/10.1093/humrep/den464>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

136. Riccio L da GC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010>.
137. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

138. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.032>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

139. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, et al. Functional Connectivity Is Associated with Altered Brain Chemistry in Women with Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *J Pain*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.008>.
140. Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, et al. Mental health, pain symptoms and systemic comorbidities in women with endometriosis: a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2017. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1386171>.

[Article Google Scholar](#)

141. McPeak AE, Allaire C, Williams C, Albert A, Lisonkova S, Yong PJ. Pain Catastrophizing and pain health-related quality-of-life in endometriosis. *Clin J Pain*. 2018;34.
142. Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: Impact and management challenges. *Int J Womens Health*. 2017. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S119729>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

143. Álvarez-Salvago F, Lara-Ramos A, Cantarero-Villanueva I, et al. Chronic fatigue, physical impairments and quality of life in women with endometriosis: A case-control study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103610>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

144. Jones GT. Psychosocial vulnerability and early life adversity as risk factors for central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2016. <https://doi.org/10.2174/1573397112666151231113438>.
145. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):500–16. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv013>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

146. Jess T, Frisch M, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2012;61(9):1279–83. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301095>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

147. Bungum HF, Vestergaard C, Knudsen UB. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:209–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.025>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

148. Caserta D, Mallozzi M, Pulcinelli FM, Mossa B, Moscarini M. Endometriosis allergic or autoimmune disease: pathogenetic aspects--a case control study. *Clin Exp Obs Gynecol*. 2016;43. PMID: 27328490.
149. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' health study II. *Ann Rheum Dis*. 2016;75. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207704>.
150. Greenbaum H, Weil C, Chodick G, Shalev V, Eisenberg VH. Evidence for an association between endometriosis, fibromyalgia, and autoimmune diseases. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81. <https://doi.org/10.1111/aji.13095>.
151. Nielsen NM, Jorgensen KT, Pedersen B V, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod*. 2011;26. <https://doi.org/10.1093/humrep/der105>.
152. Tariverdian N, Theoharides TC, Siedentopf F, et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Semin Immunopathol*. 2007;29. <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0077-0>.
153. Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz014>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

154. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

155. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

156. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after *in vitro* fertilization and surgery. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(6):715–26. <https://doi.org/10.1111/aogs.13158>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

157. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. Reprod Biomed Online. 2012;24(1):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.003>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

158. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. Fertil Steril. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.031>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

159. Miravet-Valenciano J, Ruiz-Alonso M, Gómez E, Garcia-Velasco JA. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. Fertil Steril. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.002>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

160. Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, Facchinetti F, Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. Expert Opin Biol Ther. 2019. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1581761>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

161. Levine D, Kaufman L, Cuenca VG, Badawy SZA. Cell growth effects of leuprolide on cultured endometrioma cells. J Reprod Med. 2007;52(7):581–4 (PMID: 17847754).

[CAS PubMed Google Scholar](#)

162. Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, Facchinetti F, Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. Expert Opin Biol Ther. 2019;19(4):343–60. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1581761>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

163. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. Fertil Steril. 1993;59(3):516–21. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55792-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55792-6).

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

164. Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. Fertil Steril. 1998;69(4):702–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00019-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00019-3).

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

165. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Lupron Study Group Fertil Steril. 1990;54(3):419–27. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)53755-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53755-8).

[CAS Article Google Scholar](#)

166. Miller JD. Leuprolide acetate for the treatment of endometriosis. Prog Clin Biol Res. 1990;323:337–41.

[CAS PubMed Google Scholar](#)

167. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane database Syst Rev. 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>.
168. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before *in vitro* fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane database Syst Rev. 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2>.
169. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

170. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Ac ce pt cr t. Eur J Obstet Gynecol. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.032>.

[Article Google Scholar](#)

171. Mitwally MFM, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. Menopause. 2002;9(4):236–41. <https://doi.org/10.1097/00042192-200207000-00004>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

172. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;86(1):220–2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.030>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

173. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700089>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

174. Agarwal SK, Singh SS, Archer DF, et al. Endometriosis-Related Pain Reduction During Bleeding and Nonbleeding Days in Women Treated with Elagolix. *J Pain Res*. 2021;14:263–71. <https://doi.org/10.2147/JPR.S284703>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

175. Surrey E, Taylor HS, Giudice L, et al. Long-term outcomes of elagolix in women with endometriosis results from two extension studies. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):147–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002675>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

176. Pokrzywinski RM, Soliman AM, Chen J, et al. Achieving clinically meaningful response in endometriosis pain symptoms is associated with improvements in health-related quality of life and work productivity: analysis of 2 phase III clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):592.e1-592.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1255>.

[Article Google Scholar](#)

177. Surrey ES, Soliman AM, Agarwal SK, Snabes MC, Diamond MP. Impact of elagolix treatment on fatigue experienced by women with moderate to severe pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2019;112(2):298-304.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.031>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

178. Ng J, Chwalisz K, Carter DC, Klein CE. Dose-dependent suppression of gonadotropins and ovarian hormones by elagolix in healthy premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1683–91. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3845>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

179. Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):545–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1695>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

180. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose–response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2020:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.055>.
181. Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone–antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2020;114(1):44–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.114>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

182. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

183. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

184. Quaas AM, Weedin EA, Hansen KR. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;103(3):612–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.006>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

185. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

186. Lee JH, Song JY, Yi KW, et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1515–22. <https://doi.org/10.1177/1933719118779733>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

187. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0758-6>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

188. García Uranga-Romano J, Hernández-Valencia M, Zárate A, Basavilvazo-Rodríguez MA. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(4):452–55. PMID: 28591499.
189. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(6):1069–76. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

190. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):81–3. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1640199>.

[Article Google Scholar](#)

191. Vignali M, Belloni GM, Pietropaolo G, et al. Effect of Dienogest therapy on the size of the endometrioma. *Gynecol Endocrinol*. 2020. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1725965>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

192. Angioni S, Pontis A, Malune ME, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1640674>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

193. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.010>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

194. Papíková Z, Hudeček R, Ventruba P, Szypulová M. Efficacy of dienogest treatment of clinical symptoms of rectovaginal endometriosis. *Ces Gynecol*. 2019;84(5):331–6.

[Google Scholar](#)

195. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol*. 2017;71(5):790–807. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.015>.
196. Angioni S, Nappi L, Pontis A, et al. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2015;31(5):406–8. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1006617>.
197. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:108–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.02.015>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

198. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.02.015>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

199. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Vitale SG, Fava V, Cianci A. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2371–8. <https://doi.org/10.2147/JPR.S207599>.

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

200. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): Interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health*. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0758-6>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

201. Yu Q, Zhang S, Li H, et al. Dienogest for treatment of endometriosis in women: A 28-week, open-label, extension study. *J Women's Heal*. 2019. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7084>.

[Article Google Scholar](#)

202. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4864-8>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

203. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Matelski JJ, Bougie O, Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(7):1503–10. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.05.007>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

204. Cho BS, Roh JW, Park J, et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod Sci*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00094-5>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

205. Lee DY, Lee JY, Seo JW, Yoon BK, Choi DS. Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4184-9>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

206. Seo JW, Lee DY, Kim SE, Yoon BK, Choi DS. Comparison of long-term use of combined oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back therapy versus dienogest to prevent recurrence of ovarian endometrioma after surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.032>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

207. Koshiba A, Mori T, Okimura H, et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018. <https://doi.org/10.1111/jog.13725>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

208. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: A before and after study. *Fertil Steril*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

209. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.083>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

210. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Remorgida V. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: A pilot study. *Hum Reprod*. 2010. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep361>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

211. Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.033>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

212. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Barra F, Venturini PL, Ferrero S. Norethindrone acetate versus extended-cycle oral contraceptive (Seasonique®) in the treatment of endometriosis symptoms: A prospective open-label comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.022>.
213. Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.036>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

214. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002122.pub2>.
215. Telimaa S, Puolakka J, Rönberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 1987;1(1):13–23. <https://doi.org/10.3109/09513598709082692>.

[CAS Article Google Scholar](#)

216. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod*. 2006;21(1):248–56. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei290>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

217. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2006;85(2):314–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1315>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

218. Committee Opinion No. 602: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1398–402. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000450758.95422.c8>.

[CAS Article Google Scholar](#)

219. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):209–22. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41327>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

220. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2007. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000068.pub2>.
221. Cobellis L, Razzi S, Fava A, Severi FM, Igarashi M, Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82(1):239–40. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.058>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

222. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13(7):1952–6. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.7.1952>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

223. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2007;88(4):789–94. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.077>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

224. Godin R, Marcoux V. Vaginally Administered Danazol: An Overlooked Option in the Treatment of Rectovaginal Endometriosis? *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC.* 2015;37(12):1098–103. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30075-5](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30075-5)
225. Okamura Y, Suzuki J, Honda R, Ohba T, Katabuchi H, Okamura H. Clinical outcome of vaginal danazol suppository use in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 2008. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.072>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

226. Bhattacharya SM, Tolasaria A, Khan B. Vaginal danazol for the treatment of endometriosis-related pelvic pain. *Int J Gynecol Obstet.* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.06.021>.

[Article Google Scholar](#)

227. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;135(2):188–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.08.002>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

228. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:178–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.029>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

229. Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(3):239–47. <https://doi.org/10.1111/aogs.12326>.
230. Viganò P, Somigliana E, Vercellini P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of endometriosis: Biological and clinical evidence. *Women's Heal.* 2007. <https://doi.org/10.2217/17455057.3.2.207>.

[Article Google Scholar](#)

231. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003;80(2):305–9. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00608-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00608-3).

[Article PubMed Google Scholar](#)

232. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril.* 2011;95(2):492–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.042>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

233. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012;119(3):519–26. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824264c3>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

234. Yucel N, Baskent E, Karamustafaoglu Balci B, Goynumer G. The levonorgestrel-releasing intrauterine system is associated with a reduction in dysmenorrhoea and dyspareunia, a decrease in CA 125 levels, and an increase in quality of life in women with suspected endometriosis. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2018. <https://doi.org/10.1111/ajo.12773>.

[Article Google Scholar](#)

235. Lee KH, Jung YW, Song SY, et al. Comparison of the efficacy of diegnogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018. <https://doi.org/10.1111/jog.13703>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

236. Chen Y-J, Hsu T-F, Huang B-S, Tsai H-W, Chang Y-H, Wang P-H. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):582.e1-582.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.008>.

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

237. Wattanayingcharoenchai R, Rattanasiri S, Charakorn C, Attia J, Thakkinstian A. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2021. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16366>.

[Article Google Scholar](#)

238. Song J, Wang Y, Yu L. Clinical comparison of mifepristone and gestrinone for laparoscopic endometriosis. *Pak J Pharm Sci*. 2018;31(5):2197–201.

[CAS PubMed](#) [Google Scholar](#)

239. Walch K, Unfried G, Huber J, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.017>.

[CAS Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

240. Yisa SB, Okenwa AA, Husemeyer RP. Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon). *J Fam Plan Reprod Heal care*. 2005;31(1):67–70. <https://doi.org/10.1783/0000000052972799>.

[Article Google Scholar](#)

241. 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.003>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

242. Alio L, Angioni S, Arena S, et al. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open*. 2019. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz009>.
243. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1141–7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03099-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03099-6).

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

244. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1583–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>.

[Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

245. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;108(5):798–805. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165>.

[CAS Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

246. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>.
247. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004>.

[Article PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

248. Jenkins TR, Liu CY, White J. Does Response to Hormonal Therapy Predict Presence or Absence of Endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol*. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.09.002>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

249. Bernuit D, Ebert AD, Halis G, et al. Female perspectives on endometriosis: Findings from the uterine bleeding and pain women's research study. *J Endometr.* 2011. <https://doi.org/10.5301/JE.2011.8525>.

[Article Google Scholar](#)

250. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107(3):533–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

251. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq042>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

252. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2729–35. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep259>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

253. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(2):464–71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.083>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

254. Takamura M, Koga K, Osuga Y, et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3042–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep297>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

255. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2013;29(10):883–90. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.819085>.

[CAS Article Google Scholar](#)

256. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):203–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.074>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

257. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):37–43. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

258. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(1):52–61. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02951-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02951-x).

[Article PubMed Google Scholar](#)

259. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril.* 2004;82(5):1303–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.062>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

260. Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective Progesterone Receptor Modulator Development and Use in the Treatment of Leiomyomata and Endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26(3):423–38. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0001>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

261. Goenka L, George M, Sen M. A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:575–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.092>.

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

262. Rocha ALL, Reis FM, Petraglia F. New trends for the medical treatment of endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.683783>.

[Article PubMed Google Scholar](#)

263. Islam MS, Afrin S, Jones SI SJ. Selective progesterone receptor modulators-mechanisms and therapeutic utility. *Endocr Rev.* 2020;41(5):bnaa012. PMID: 32365199.
264. Bruner-Tran KL, Zhang Z, Eisenberg E, Winneker RC, Osteen KG. Down-regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and -7 expression *in vitro* and therapeutic regression of experimental endometriosis *in vivo* by a novel nonsteroidal progesterone receptor agonist, tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1554–60. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2024>.

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

265. Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestrone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 1991;56(3):402–7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54531-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54531-2).

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

266. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestrone mifepristone (RU486). *Fertil Steril.* 1996;65(1):23–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58022-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58022-4).

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

267. Carbonell JL, Riverón AM, Leonard Y, González J, Heredia B SC. Mifepristone 2.5, 5, 10 mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *J Reprod Heal Med.* 2016;217–25.
268. Chwalisz C, Mattia-Goldberg K, Lee M, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril.* 2004;82:S83–84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.212>.
269. Singh SS, Evans D, McDonald S, Senterman M, Strickland S. Ulipristal Acetate Prior to Surgery for Endometriosis. *Reprod Sci.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00146-1>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

270. Yao Z, Shen X, Capodanno I, et al. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* 2005;18(4):177–83. <https://doi.org/10.1080/08941930591004412>.

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

271. Altintas D, Kokcu A, Kandemir B, Tosun M, Cetinkaya MB. Comparison of the effects of raloxifene and anastrozole on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):84–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.004>.

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

272. Stratton P, Sinaii N, Segars J, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):88–96. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000297307.35024.b5>.

[CAS Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

273. Kulak JJ, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology.* 2011;152(8):3226–32. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1010>.

[CAS Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

274. Harada T, Ohta I, Endo Y, Sunada H, Noma H, Taniguchi F. SR-16234, a Novel Selective Estrogen Receptor Modulator for Pain Symptoms with Endometriosis: An Open-label Clinical Trial. *Yonago Acta Med.* 2017;60(4):227–33. <https://doi.org/10.24563/yam.2017.12.003>.

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

275. Velasco I, Rueda J, Acién P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2006;12(6):377–81. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal041>.

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

276. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000292>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

277. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:89. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-89>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

278. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2014. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000464>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

279. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>

280. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. J Obstet Gynaecol Can. 2010;32(7 Suppl 2):S1–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21545757>.
281. Practice bulletin no. 114: Management of endometriosis. Obstet Gynecol. 2010. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073>.

[Article Google Scholar](#)

282. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. BMJ. September 2017;j3935. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3935>.
-