

Dismenorrea: una revisión

Fred Morgan-Ortíz,¹ Fred Valentín Morgan-Ruiz,¹ Josefina Báez-Barraza,² Everardo Quevedo-Castro¹

1. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud. UAS, Sinaloa, México.

2. Hospital Angeles, Culiacán, Sinaloa, México

Recibido 03 septiembre 2014; aceptado 05 diciembre 2014

La menstruación dolorosa o dismenorrea, es la condición ginecológica más frecuente que afecta aproximadamente un 45 al 95% de las mujeres en edad reproductiva, independientemente de su nacionalidad.¹ A pesar de su alta prevalencia, todavía no existe un entendimiento completo sobre su fisiopatología y su relación con otros tipos de síndromes dolorosos. La podemos dividir en dos categorías: primaria y secundaria.

La dismenorrea primaria es el dolor que se presenta durante la menstruación en la cual no puede demostrarse ninguna patología pélvica asociada, que inicia típicamente 6 a 12 meses después de la menarca. La dismenorrea secundaria es aquel dolor menstrual que se asocia con una patología pélvica subyacente (endometriosis, miomas, pólipos endometriales, adenomiosis, enfermedad pélvica inflamatoria y el uso de dispositivo intrauterino) y que generalmente inicia varios años después de la menarca. La distinción entre dismenorrea primaria y secundaria puede ser establecida de acuerdo a ciertas características propias de cada una (Cuadro 1) y esto es útil para la selección del tratamiento.²

Generalmente se presenta en combinación con molestias somáticas y cambios en el estado de ánimo y del comportamiento. Aunque el término síndrome premenstrual (SPM) ha sido utilizado en el pasado para referirse a molestias somáticas y el término síndrome disfórico premenstrual (SDPM) se ha utilizado para caracterizar la severidad emocional durante el periodo menstrual y que interfiere con la actividad social, estos síntomas frecuentes se traslapan en las pacientes que padecen dismenorrea.³ En muchas mujeres que se encuentran menstruando, la dismenorrea tiene un impacto significativo en su calidad de vida durante varios días de cada mes. Es causa de faltas a las actividades escolares o laborales en un 33 al 50% de las mujeres que la padecen.

Cuadro 1.-Diagnóstico diferencial entre dismenorrea primaria y secundaria.

Dismenorrea primaria

Inicia pocos meses después de la menarca.

Dolor referido en abdomen inferior o pélvico que frecuentemente inicia con el flujo menstrual y dura 48 a 72 horas.

Dolor en la parte baja de la espalda y cara anterior del muslo que se puede acompañar de diarrea, náusea y vómito.

No se encuentran hallazgos anormales a la exploración física

Dismenorrea secundaria

Inicia en cualquier momento después de la menarca.

Las pacientes pueden referir cambios en el momento de inicio del dolor durante el ciclo menstrual o en la intensidad del dolor.

Generalmente están presentes otros síntomas ginecológicos como dispareunia, sangrado poscoito y menorragia.

Exploración física demuestra alguna anomalía.

Hasta hace poco, en la mayoría de los libros de texto médicos se atribuía la dismenorrea a problemas emocionales o psicosociales como la ansiedad, inestabilidad emocional y una visión distorsionada sobre el sexo y la menstruación e imitación de la percep-

ción materna sobre la menstruación. Sin embargo los estudios clínicos y experimentales han identificado que la producción de prostaglandinas uterinas es razón fisiológica para la génesis de la dismenorrea. Durante la descamación del endometrio, las células endometriales liberan prostaglandinas al momento en que da inicio la menstruación. Las prostaglandinas estimulan la contracción del miometrio e isquemia. Las pacientes con dismenorrea severa tienen niveles más altos de prostaglandinas en el líquido menstrual los cuales son más altos durante los primeros dos días de la menstruación.

EPIDEMIOLOGÍA

La dismenorrea, independientemente de si es primaria o secundaria se clasifica de acuerdo a la severidad de dolor, impacto en las actividades escolares o laborales y las necesidades de analgésicos como leve, moderada y severa.

En la dismenorrea generalmente no se afectan las actividades cotidianas de las pacientes y requieren analgésicos leves, en la dismenorrea moderada ya existe una reducción en las actividades cotidianas (laborales y escolares) y requiere la utilización regular de analgésicos; por último en la dismenorrea severa la paciente es incapaz de llevar a cabo sus actividades cotidianas (escolares y laborales), los analgésicos generalmente no alivian el dolor y se acompaña de náuseas y vómitos. La dismenorrea primaria es más común que se presente antes de los 20 años y afecta aproximadamente 80% de las mujeres caucásicas y tiende a disminuir después de los 20 años.⁵

Existen diferencias culturales en la presentación de la dismenorrea lo cual puede deberse a la manera de cómo se percibe la menstruación y el reporte de la dismenorrea; la mayoría de las mujeres occidentales reportan algún grado de dismenorrea mientras que solo un pequeño porcentaje de mujeres rurales mayas lo hacen.⁶

Por ejemplo, la ley islámica puede prohibir a las mujeres que se encuentran menstruando el acudir a orar o ayunar durante el Ramadan o tener relaciones sexuales. Del mismo modo, algunas sectas hindúes consideran el contacto con una mujer durante la menstruación un acto impuro. Estos tabúes pueden conducir a una subestimación de la prevalencia de la dismenorrea y evitar que se administre algún tratamiento.⁷

No son claras las diferencias entre las influencias étnicas y culturales de la dismenorrea. Las mujeres afro-americanas y las caucásicas parecen tener una prevalencia similar, sin embargo las primeras tienen una mayor tasa de ausentismo escolar, aun después de ajustar el nivel socioeconómico.⁸

Incluso la frecuencia de ausentismo es tres veces mayor en mujeres hispanas (42%) que en las afro-americanas y caucásicas (14%), lo cual se traduce que 2 mujeres de cada 5 falta a sus actividades escolares.⁹

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON DISMENORREA

Entre los factores que se pueden asociar con dismenorrea se encuentran la edad, índice de masa corporal bajo, tabaquismo, menarca temprana, flujo menstrual anormal y prolongado, sintomatología somática relacionada con el síndrome premenstrual, infecciones pélvicas, somatización, esterilización previa, alteraciones psicológicas y el antecedente de abuso sexual. La mayor paridad, una relación de pareja estable, el ejercicio físico y el uso de anticonceptivos orales se consideran factores protectores para dismenorrea.^{10,11}

Los factores psicosociales no han sido estudiados extensamente en relación con la dismenorrea como si lo han sido el síndrome de dolor pélvico crónico, pero se considera que la dismenorrea debe de formar parte del espectro de síndromes médicos de etiología inexplicada y visto como un desorden multifactorial.¹²

De hecho la dismenorrea primaria tiene una gran cantidad de co-morbilidades somáticas asociadas como la náusea, vómito, diarrea, fatiga y sentimiento de irritabilidad. Además muchos desordenes dolorosos idiopáticos como el síndrome de intestino irritable (síndrome de alteración de la motilidad intestinal), síndrome de vejiga doloroso (cistitis intersticial) y la fibromialgia se asocian frecuentemente con dismenorrea primaria.^{13,14}

CUADRO CLÍNICO

Aunque dismenorrea significa menstruación difícil, es el dolor el síntoma cardinal referido por las mujeres. Tanto en la dismenorrea primaria como secundaria, el dolor es frecuentemente descrito como calambre, dolor tipo cólico en la región suprapúbica que puede irradiarse a la región lumbo-sacra o la cara anterior del muslo. En la dismenorrea primaria el dolor general-

mente se asocia con el inicio del flujo menstrual con una duración típica de 2 a 3 días. En la dismenorrea secundaria el dolor da inicio una a dos semanas antes de que inicie el flujo menstrual y persiste más allá después de que ha finalizado el sangrado.

El distinguir entre dismenorrea primaria y secundaria es importante ya que esta última pueden tener una causa reversible ya que es consecuencia de alguna patología subyacente.

La exploración pélvica generalmente permite descubrir una sensibilidad uterina presente durante el periodo menstrual, aunque en la dismenorrea secundaria el útero puede ser doloroso incluso fuera del periodo menstrual. Los hallazgos a la exploración física en las pacientes con dismenorrea difieren de los de pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), ya que la primera la movilización del cérvix y los fondos de saco no son dolorosos como si lo son en pacientes con EPI. En el caso de pacientes con sospecha de endometriosis, se puede encontrar a la exploración física la presencia de una masa anexial o de nódulos en el tabique recto-vaginal en el caso de endometriosis infiltrativa profunda.¹⁵

Las alteraciones en el ambiente inflamatorio local del útero durante el periodo menstrual son el mecanismo primario de la dismenorrea, pero el papel de ciertos factores centrales como la sensibilidad neurológica característica del síndrome de dolor pélvico crónico, fibromialgia o la cefalea migrañosa, está siendo reconocida más frecuentemente. Sin embargo, la contribución relativa de la disfunción central y periférica en el dolor menstrual esta pobremente caracterizada.

DISMENORREA PRIMARIA

La dismenorrea primaria, como se comentó previamente inicia típicamente 6 a 12 meses después de que se presenta la menarca (primera menstruación) aunque puede reconocida hasta 3 años después de ella. Inicia cuando los ciclos menstruales se hacen ovulatorios.

El dolor dura pocos días (1 a 3 días) y generalmente se inicia con el sangrado menstrual o unas horas después. En raras ocasiones puede presentarse hasta 48 horas antes de que inicie el flujo menstrual. Cerca de dos terceras partes de las mujeres que ovulan tienden a presentar algún tipo de molestia durante la menstruación con duración de 1 a 3 días, en la mayoría de

sus ciclos ovulatorios; aproximadamente la mitad de estas pacientes tienen dolor leve, una tercera parte el dolor es moderado y el 14% presentan dolor severo.

La dismenorrea primaria es la causa más frecuente de ausentismo escolar o laboral y su incidencia se incrementa desde la adolescencia temprana hasta la vida adulta y que se presenta el primer embarazo.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Una gran cantidad de estudios sobre la patogénesis de la dismenorrea primaria se han enfocado en el ambiente uterino local. Atribuyendo como causa de los calambres y cólicos menstruales a los cambios fisiopatológicos del periodo postovulatorio, en los cuales existe una elevación y caída de la progesterona que lleva a un aumento en la liberación de prostaglandinas (PG) que produce una mayor contracción uterina y a la irritación en las terminaciones de las fibras nerviosas miométriales.¹⁶

Los estudios realizados sobre eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) sugieren que los niveles elevados de estos lípidos biológicamente activos son los factores clave responsables de la dismenorrea ocasionando hiperalgesia y dolor inflamatorio, así como a través de una disminución en el umbral al dolor durante la menstruación.¹⁷

Se ha demostrado que la disminución de los niveles de progesterona uterina en la fase lútea tardía durante la descamación endometrial hace que desaparezca la inhibición de la producción de ácido araquidónico, sustrato de la ciclo-oxigenasa (COX-2) y lipo-oxigenasa para la producción de los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos).¹⁸

La secreción reducida de progesterona durante la fase lútea lleva a una desestabilización de la membrana lisosomal, la cual al romperse va a liberar fosfolipasa A2, la cual va actuar sobre los fosfolípidos de la membrana celular y liberar ácido araquidónico, sustrato para la producción de los eicosanoides vía ciclooxigenasa (PG E2, PGF2-alfa) y lipoxigenasa (leucotrienos B4, y C4) que van estimular la contracción del músculo liso, producir vasoconstricción, isquemia e hipoxia miométrial, que se puede acompañar de náuseas, vómito y diarrea.

Las prostaglandinas incrementan el tono de reposo del miometrio, incrementando las contracciones (frecuencia y amplitud) y un incremento en las contracciones disrítmicas. La vasoconstricción inducida por

PG, lleva a isquemia tisular así como a la sensibilización de las terminaciones nerviosas miométriales a varios mediadores químicos del dolor.

La vasopresina es otro mediador potencial en la patogénesis de la dismenorrea que puede llevar a mayor contracción miométrial y más dolor, aunque los datos son conflictivos con respecto a si existen niveles elevados de vasopresina circulante en pacientes con dismenorrea primaria.¹⁹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de dismenorrea primaria es generalmente sencillo con una buena exploración física y un buen interrogatorio sobre la semiología del dolor generalmente suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de dismenorrea primaria. Se debe obtener información sobre el inicio, localización, duración y características del dolor así como cualquier factor que agrava o alivia el dolor así como de otras características asociadas con el dolor como la náusea, vómito, mareos, fatiga, diarrea, dolor en cara anterior del muslo, etc. (Cuadro 2).

La exploración física no demuestra ninguna anomalía en caso de dismenorrea primaria, pero puede ser necesaria para realizar el diagnóstico diferencial con dismenorrea secundaria (Cuadro 1); se debe de realizar si el interrogatorio sobre la semiología del dolor sugiere dismenorrea secundaria o si no se ha tenido éxito con tratamientos previos. Se debe considerar realizar un estudio ultrasonográfico si se sospecha dismenorrea secundaria. En la Figura 1 se muestra un algoritmo de diagnóstico y manejo en pacientes con dismenorrea.

Características del dolor en la dismenorrea primaria

Inicia como ya se comentó previamente 6 a 12 meses después de la menarca, cuando se establecen los ciclos ovulatorios. El dolor en pacientes con dismenorrea primaria inicia 8 a 72 horas de iniciado el flujo menstrual, puede ser constante con calambres superpuestos o dolor espasmódico tipo cólico que es bilateral y simétrico. El dolor generalmente se localiza en el abdomen inferior que puede irradiarse a la parte baja de la espalda o cara anterior del muslo. Existe otra sintomatología que puede ser observada en pacientes con dismenorrea primaria como náusea, vómito, diarrea, fatiga, cefalea, malestar general, sen-

sibilidad a la luz, calambres musculares, entre otros.

Cuadro 2.- Diagnóstico diferencial entre dismenorrea primaria y secundaria.

Edad de la menarca y tiempo en que se presenta la dismenorrea.
Fecha en que la última menstruación fue regular.
Descripción del dolor: tiempo de inicio en relación con la menarca y ciclo menstrual, localización, frecuencia.
Severidad del dolor: leve, moderado, severo.
Interfiere o no con las actividades cotidianas.
Fármacos que alivian o mejoran el dolor.
Descripción del flujo menstrual: duración, cantidad (escaso, abundante).
Sintomatología acompañante: náuseas, vómito, diarrea, etc.
Uso o no de anticoncepción y tipo.
Historia sexual: inicio de vida sexual, número de compañeros, uso de preservativo, etc.
Si ha estado embarazada y resultado de los embarazos.
Antecedente de enfermedades de transmisión sexual.
Antecedente de dispareunia; superficial o profunda.
Antecedente de otras alteraciones sistémicas: gastrointestinales, genito-uritarias.
Antecedentes quirúrgicos.
Antecedentes familiares dismenorrea, enfermedades como endometriosis, quistes de ovario, infertilidad, virilización, cáncer, etc.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye dismenorrea secundaria y dolor debido a infecciones del tracto genitourinario (EP I), enfermedad intestinal inflamatoria, endometriosis, masas anexiales ováricas y uterinas y embarazo (principalmente un aborto espontáneo temprano).

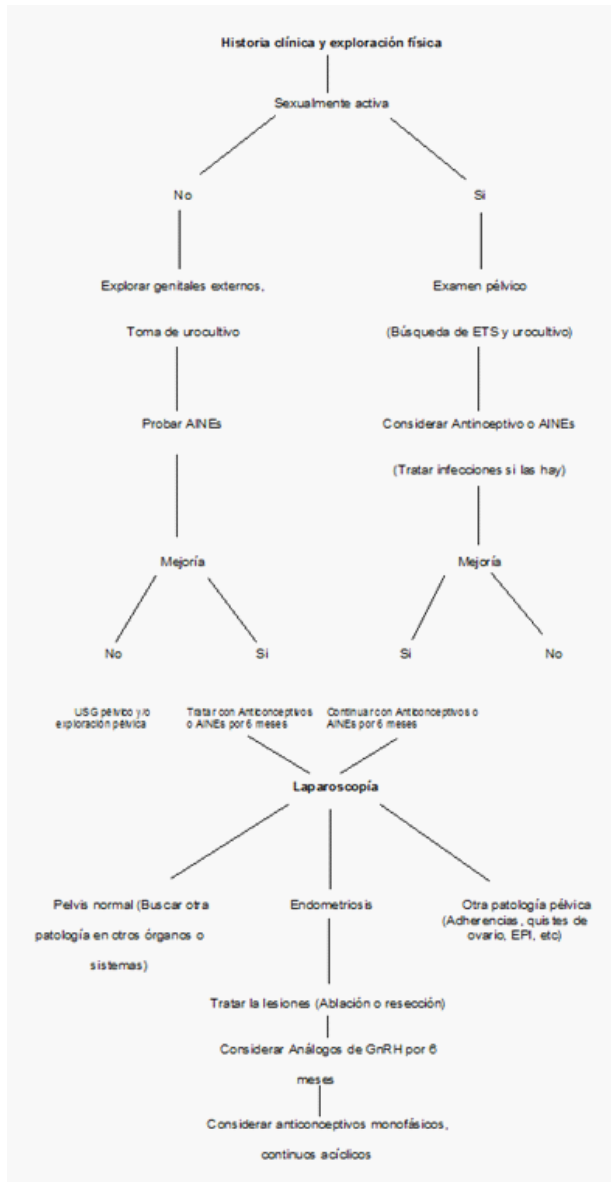
TRATAMIENTO

Anti-inflamatorios no esteroideos

El tratamiento de primera línea para pacientes con dismenorrea primaria es la utilización de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). Los

AINES empezaron a ganar popularidad como el tratamiento más común de dismenorrea a partir de 1980, debido su gran efecto sobre el dolor mediante el bloqueo de la vía enzimática de la ciclooxigenasa (COX), reduciendo los niveles periféricos de prostaglandinas, particularmente PGE₂.

Fig. 1.- Abordaje diagnóstico para dismenorrea.



Los AINES se pueden clasificar en dos tipos: los inhibidores del ácido carboxílico (Tipo I) y los inhibidores del ácido enólico (Tipo II). Los AINES Tipo I incluyen los ésteres del ácido acético-salicílico (aspirina), ácido indolacético (Indometacina), ácido

propiónico (Ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno) y del ácido fenámico (ácido mefenámico, meclofenamato).

Los AINES tipo II incluyen a las pirazonas (fenilbutazona) y los derivados del oxicam (piroxicam, meloxicam, tenoxicam). Estos actúan inhibiendo a la isómero reductasa, que es la enzima de clivaje de los endoperóxidos cíclicos después de la formación del endoperóxido cíclico como último paso en la producción de las prostaglandinas. Los inhibidores del ácido enólico no se consideran tan efectivos y presentan más efectos secundarios que los inhibidores del ácido carboxílico. Siendo estos últimos el principal tipo de AINE que se utiliza para el manejo de la dismenorrea primaria.

Los inhibidores del ácido carboxílico suprimen la enzima sintetasa de endoperóxidos cíclicos a nivel de la ciclooxigenasa y son efectivos para aliviar el dolor de la dismenorrea primaria. Grandes estudios aleatorizados han demostrado que la indometacina, naproxeno, ibuprofeno y el ácido mefenámico proporcionan un rápido alivio del dolor comparado con placebo. Pocos estudios han tratado de demostrar la superioridad de un AINE sobre otro.²⁰

Sin embargo de los AINES tipo I, la aspirina tiene un efecto anti-inflamatorio limitado sobre el endometrio y no es muy efectivo para aliviar el dolor de la dismenorrea primaria. La indometacina es más efectiva pero presenta muchos efectos secundarios gastrointestinales (ulceración, perforación, sangrado), renales (insuficiencia renal), sensibilidad mamaria, cefalea, sangrado vaginal, entre otros, lo que limita su uso en el manejo de la dismenorrea primaria.

Los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno) han sido los más utilizados debido a que presentan una gran efectividad para el alivio del dolor de la dismenorrea primaria y presentan un perfil de toxicidad más bajo que la aspirina y la indometacina. De la familia de los derivados del ácido propiónico, el ketoprofeno inhibe tanto la síntesis de PG como de leucotrienos, estabiliza la membrana lisosomal y tiene un efecto anti-bradiquinina.

Estos derivados del ácido propiónico se encuentran aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el manejo de la dismenorrea primaria.

Los derivados del ácido fenámico como el ácido mefenámico, tienen un rápido inicio de acción y ejercen su efecto a nivel del receptor miométrico de

las prostaglandinas que han sido sintetizadas, inhibe además a la lipoxigenasa suprimiendo la producción de leucotrienos y ayuda a disminuir la cantidad de sangrado menstrual. Los efectos secundarios de los AINES en general incluyen náusea, vómito, diarrea y efectos sobre el sistema nervioso central como cefalea, mareos y sequedad de boca. En el cuadro 3 se muestran la dosis de algunos AINES tipo I utilizados para el manejo de la dismenorrea primaria.

Aunque inicialmente se pensó que los inhibidores de la COX-2 (Celecoxib y Rofecoxib, aunque este último ya fue sacado del mercado) tuviera n un a efectividad igual o mayor que los AINES tipo I pero con menos efectos secundarios gastrointestinales, la FDA reanalizando los estudios clínicos existentes requirió que se removiera esta etiqueta de mayor tolerabilidad gastrointestinal de los inhibidores de la COX2.²¹

Cuadro 3.-Dosis de AINES utilizados para el manejo de la Dismenorrea primaria.

AINE	Dosis inicial (mg)	Dosis de mantenimiento	Dosis máx 24 h (mg)
Ibuprofeno	400	400/ 4-6 h	3200
Ketoprofeno	25-50	25-50/6 h	300
Naproxeno	550	275/8h	1375
sódico			
Ácido mefenámico	500	500/6-8 h	1500-2000

Uso de AINES en el manejo de la dismenorrea en la práctica clínica

Los AINES como el ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenámico deben ser iniciados al momento en que da inicio el flujo menstrual o un poco antes de que este inicie, especialmente si el dolor precede al sangrado. El hacerlo de esta forma es de gran utilidad sobre todo si el vómito es parte del ciclo menstrual. El medicamento debe continuarse por 2 a 4 días dependiendo de la duración del dolor. Con esto fármacos se disminuye o se alivia por completo el dolor y disminuye la cantidad de pérdida sanguínea durante la menstruación. Si los derivados del ácido propiónico no mejoran el dolor después de unos dos o tres ciclos, se debe de cambiar por ácido mefenámico por unos meses más. Esto fármacos generalmente tiene una

eficacia sobre el alivio del dolor de aproximadamente un 80%. La falla en la mejoría puede deberse a la ausencia de inhibición de la prostaglandina sintetasa en la vía de la lipoxigenasa que permite que continúe la producción de leucotrienos y por lo tanto la dismenorrea.

Manejo hormonal

En caso de que los AINES no sean efectivos en el manejo de la dismenorrea se puede iniciar el manejo con hormonales, específicamente el uso de anticonceptivos hormonales orales los cuales actúan inhibiendo la ovulación.

Los anticonceptivos hormonales orales combinados (AOC) puede ser el tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes sexualmente activas

La combinación de estrógenos y progestinas atenúan la actividad miométrial hiperactiva al inhibir la ovulación, reduciendo el volumen de sangre menstrual, los niveles de COX2 y la producción de prostaglandinas durante la fase lútea (disminuyendo los niveles de progesterona post-ovulatorios) y la menstruación. La ausencia de niveles elevados de progesterona evita un importante paso en la producción de prostaglandinas y por lo tanto la dismenorrea.²²

A pesar del amplio uso de AOC no existen estudios aleatorizados que demuestre una eficacia superior al placebo. Esta estrategia para el manejo de la dismenorrea es generalmente aceptada, dado su eficacia clínica demostrada (90 – 95%) y aunado al beneficio anticonceptivo en mujeres fértiles y la reducción del flujo menstrual. Si no existen contraindicaciones en mujeres sanas, los AINES y los AOC deben ser los tratamientos de primera línea para dismenorrea primaria o secundaria.²³

Los anticonceptivos también pueden ser utilizados por vía transdérmica, transvaginal, inyectable y/o en implante. Los hormonales pueden ser utilizados en conjunto con AINES aumentando su eficacia. Si el manejo combinado de AINES y hormonales no resulta efectivo se debe considerar la posibilidad de una dismenorrea secundaria.²⁴

Los posibles efectos adversos asociados con los AOC incluyen náuseas, vómito, cefalea, sensibilidad mamaria y el riesgo mínimo de trombosis venosa (4/10,000 pacientes) que puede llevar a tromboembolia pulmonar o infarto al miocardio asociado con el uso de estrógenos.

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

En pacientes que no desean tomar hormonales orales diariamente y tenga vida sexual activa, se puede utilizar el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIUL-LNG) el cual libera diariamente un promedio de 20 mcg de LNG directamente sobre el endometrio. La prevención del crecimiento endometrial produce una reducción del flujo menstrual o amenorrea. El SIUL-LNG además de reducir el dolor asociado con el flujo menstrual puede ser de utilidad para manejar la dismenorrea secundaria a endometriosis. Además tiene otros beneficios como evitar el embarazo y tiene una duración de 5 años después de su inserción, es fácil de remover y con mínimos riesgos de infección intrauterina y perforación uterina durante su inserción.^{25,26}

Progestágenos y anti-progestágenos

El uso de progestinas orales solas como la medroxiprogesterona, gestrinona o la noretindrona pueden también ser utilizadas para inducir anovulación sin embargo su utilidad en dismenorrea primaria no está bien establecida.

La medroxiprogesterona inyectable de depósito administrada cada 3 meses puede también ayudar a inhibir la ovulación por 7 a 9 meses después de la inyección intramuscular y alivia significativamente la dismenorrea. Con el uso prolongado de progestinas solas, como la medroxiprogesterona, aunque útiles para el manejo de la dismenorrea principalmente la secundaria a endometriosis, es necesario vigilar la densidad mineral ósea por el riesgo de desmineralización.^{27,28}

Agonistas de la hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH-a) y Danazol

Los agonistas de la GnRH y el danazol tienen la misma eficacia en el alivio de la dismenorrea. El perfil de efectos secundarios difiere entre ambos tipos de fármacos. Con el danazol es posible observar mayores efectos androgénicos mientras que con los agonistas de la GnRH se observa mayor hipoestrogenismo con los efectos de sequedad vaginal, síntomas vasomotores y desmineralización ósea. Aunque estos efectos de los agonistas puede ser disminuidos con una terapia add-back con estrógenos.²⁹

El objetivo de la terapia add-back es combinar varios agentes farmacológicos con un agonista de

GnRH para preservar el efecto terapéutico y minimizar o eliminar los efectos secundarios hipoestrogénicos. Para la terapia add-back se pueden utilizar estrógenos solos o combinados con una progestina o progestinas solas (etinilestradiol más desogestrel, 17-beta-estradiol más noretindrona o medroxiprogesterona, noretindrona, medroxiprogesterona, medrogestrona, desogestrel, estrógenos equinos conjugados, tibolona, entre otros).

La Implementación de una terapia add-back seleccionada apropiadamente reduce significativamente los efectos secundarios hipoestrogénicos, aumenta el cumplimiento del tratamiento con agonistas y permite la prolongación de la terapia sin interferir con su eficacia al tratar paciente con dolor pélvico. La iniciación de la terapia add-back no debe ser diferida dada la evidencia que demuestra su efectividad para reducir los síntomas vasomotores y la pérdida mineral ósea asociada con los agonistas de GnRH. En la subpoblación de pacientes adolescentes con dismenorrea secundaria a endometriosis que requieren manejo con agonistas de GnRH se les debe administrar una terapia add-back y realizarse una monitorización cuidadosa de la densidad mineral ósea.³⁰

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina y la nicardipina pueden reducir la actividad miometrial al interferir con la entrada de calcio a la interior de la célula, formar el complejo calcio calmodulina y activar a la proteinkinasa de cadena ligera de miosina para que se lleve a cabo la contracción muscular del miometrio y por lo tanto evitar o disminuir el dolor menstrual. Estos fármacos no están aprobados para utilizarse con esta indicación.³¹

Antagonistas de la vasopresina

El aumento en la producción de vasopresina, una hormona que estimula la contracción del tejido muscular ha sido identificado como un factor que contribuye a la dismenorrea. El uso de un antagonista de la vasopresina a dosis de 300 mg al día iniciado 4 a 6 horas a tres de días antes del inicio de la menstruación reduce significativamente el dolor menstrual comparado con placebo sin efectos adversos serios.³²

Generadores de óxido nítrico

Los Generadores de óxido nítrico como la nitroglicerina, el dinitrato de glicerilo, mononitrato de isosorbide son relajantes del musculo liso uterino y han sido utilizados en forma experimental y en la práctica clínica para problemas relacionados con el embarazo, principalmente para el manejo del trabajo de parto pretérmino. Al relajar el musculo liso uterino, estos agentes pueden tener alguna utilidad en el manejo de la dismenorrea. La utilización de 0.2 mg de nitroglicerina tomada con horario durante los primeros días del ciclo menstrual reduce la severidad de la dismenorrea significativamente en la mayoría de las pacientes. Sin embargo los efectos secundarios, como la cefalea, que se presentan en el 20% de las pacientes pueden limitar su uso.³³

Tratamiento quirúrgico

En pacientes con dismenorrea severa que no responden al manejo médico con AINEs y hormonales la siguiente opción es el abordaje quirúrgico el cual incluye sección de los nervios pélvicos ya sea mediante una ablación de nervios útero-sacros [por la laparoscopia (LUNA) o bien por laparotomía] y/o la neurectomía presacra (NPS). En este momento se ha renovado el interés en esta técnica para el manejo de pacientes con dismenorrea.

El plexo hipogástrico recoge las fibras nerviosas provenientes de tres paquetes nerviosos provenientes de la pelvis; el primero contiene aferencias del útero y la porción proximal de las trompas que viajan a través de los ligamentos útero-sacros (plexo paracervical de Frankenhauser), el segundo es el plexo rectal medio que proviene del recto a través de los vasos rectales medios y el tercero contiene fibras originadas en la vejiga por conducto de los vasos vesicales especialmente la arteria vesical inferior.

El espacio presacro no es el sitio de realización de la mal llamada neurectomía presacra, la cual consiste en seccionar las fibras del plexo hipogástrico superior, pero en realidad la mayor parte de las fibras se encuentran en un espacio delimitado en su cara posterior por los cuerpos de la cuarta y quinta vértebras lumbares; a la derecha por la arteria íliaca primitiva y el uréter derechos; a la izquierda por la vena íliaca primitiva y el uréter izquierdos además de la arteria y vena mesentérica inferior; y el techo simplemente el peritoneo que

está sobre las vértebras lumbares y el sacro. La NPS a diferencia del LUNA requiere un grado avanzado de pericia quirúrgica, sólo debe ser realizada por cirujanos que conozcan en detalle la anatomía del espacio retroperitoneal presacro. A nivel de la bifurcación de la aorta se encuentra la porción superior del plexo hipogástrico, este muestra una anchura moderada y está formado por 2 a 3 troncos que se fusionan de manera incompleta; existe gran variación en el trayecto de estas fibras nerviosas que se distribuyen detrás del peritoneo en un lecho de tejido areolar laxo sobre el cuerpo de la cuarta y quinta vértebras lumbares.

Durante la NPS son necesarias la disección y hemostasia meticulosas del territorio de la disección, el cirujano identifica el promontorio del sacro, los uréteres y los vasos íliacos, se despega y corta en sentido transversal el peritoneo sobre el promontorio controlando con energía bipolar los puntos de hemorragia e identificando cuidadosamente todas las estructuras mencionadas. El tejido graso que está por delante de la fascia se secciona por debajo del nivel del periostio vertebral entre el uréter derecho y la arteria mesentérica inferior, la incisión se abre y se separan las porciones proximal y distal del plexo nervioso, luego se lava con abundante solución el espacio retroperitoneal y se seccionan las fibras. Los bordes del peritoneo se dejan abiertos sin suturar, estando seguros de la perfecta hemostasia. Las indicaciones son en mujeres con dolor pélvico crónico de percepción central, especialmente dismenorrea intratable, en las que se obtiene una tasa de alivio del 65% al 89%, porcentaje similar al de la LUNA pero con mejores resultados a largo plazo, aparentemente porque la interrupción de las fibras es más exhaustiva y hay menos posibilidades de reaparición de nuevas anastomosis.^{34,35}

Sin embargo, en una revisión realizada por la Colaboración Cochrane se concluyó que no hay evidencia suficiente para el manejo de la dismenorrea con la NPS.^{36,37}

Las principales complicaciones de la NPS son lesiones vasculares por daño de la arteria o vena sacra medias o de la vena íliaca primitiva izquierda, la lesión del uréter y hasta el fallecimiento de la paciente. A largo plazo y como consecuencia de la sección de fibras provenientes de la vejiga y del recto se han señalado molestias urinarias como la urgencia urinaria y la retención urinaria hasta en un 50% de los casos y estreñimiento crónico hasta en el 90% de las pacientes.

Estas complicaciones aparentemente son transitorias y fácilmente controladas con dieta y tratamiento conductual. Otras secuelas pueden incluir trabajo de parto indoloro, sequedad vaginal y adherencias que pueden generar obstrucción intestinal.³⁸

Chen y cols, recomiendan que el procedimiento sea realizado por cirujanos laparoscópicos de amplia experiencia y habilidad; ellos reportan una tasa de 0.6% de complicaciones mayores incluido un caso de ascitis quillosa de difícil manejo aparentemente secundario a sección de los principales troncos linfáticos retroperitoneales, y de 0.5% entre 655 pacientes.³⁹

Algunos autores proponen realizar bloqueos con anestesia local de los nervios útero-sacros en pacientes con DPC como una manera de predecir el éxito potencial de cirugías como la LUNA o la NPS.⁴⁰

La literatura existente sobre el manejo quirúrgico de la dismenorrea es muy limitada y la existente no es concluyente sobre su eficacia para la liberación del dolor.⁴¹

Terapias alternativas

Una gran cantidad de pacientes buscan una solución natural a su dismenorrea de manera inicial o de forma secundaria porque el manejo médico y/o quirúrgico no les proporcionó ningún alivio. Aproximadamente un 10 a 20% de pacientes con dismenorrea no responden al manejo médico con AINEs y hormonales, además algunas pacientes no toleran este tipo de tratamientos.

Herbolaria y suplementos dietéticos

El tratamiento con productos herbolarios y suplementos dietéticos son populares debido a que pueden ser automeedicados y están disponibles sin prescripción médica en tiendas y supermercados. Aunque este tipo de sustancias se encuentran disponibles no existe una dosis exacta que se deba administrar y además no se sabe si interactúan o no con otro tipo de drogas.

Se han utilizado para ello vitaminas y suplementos minerales con algún beneficio aunque se requiere mayor y mejores estudios para probar este beneficio. El efecto benéfico puede ser debido, principalmente para el magnesio y la vitamina B1, mediante la interferencia en la producción de prostaglandinas.⁴²

Las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos existentes sobre la utilización de hierbas y suplementos dietéticos han demostrado que la tiamina, piridoxina, magnesio y el aceite de pescado pueden ser

efectivos en el alivio del dolor menstrual, aunque algunos de ellos pueden ser asociados con algunos efectos adversos como náuseas y agravamiento del acné (aceite de pescado) o constipación (magnesio).

El magnesio y la vitamina B1 presentan un buen perfil de seguridad a las dosis recomendadas. Un estudio pequeño realizado en adolescentes a las cuales se les administró ácidos grasos omega 3 derivados del pescado, reportó una disminución en la intensidad del dolor menstrual, pero con efectos secundarios, con náuseas y exacerbación del acné como efectos secundarios.⁴³

La tiamina en dosis de 100 mg diariamente puede ser efectiva hasta en 87% de las pacientes, perdurando su efecto hasta por dos meses después de la última dosis. La suplementación con piridoxina (Vitamina B6) y magnesio tomados solos o en combinación pueden reducir la intensidad del dolor pero es necesaria mayor investigación sobre estos productos para confirmar su eficacia. El magnesio solo también ha demostrado cierta eficacia en el alivio del dolor menstrual a través de la reducción del nivel de prostaglandinas circulantes. No se conoce la dosis exacta, sin embargo este se puede utilizar diariamente o durante el periodo de dolor pero algunas mujeres abandonan su utilización debido a que no obtuvieron alivio del dolor o por el desarrollo de constipación.

Modificaciones dietéticas

Se ha demostrado que las dietas vegetarianas bajas en grasas tienen un efecto benéfico en la reducción del dolor menstrual quizás debido a la disminución en los niveles de prostaglandinas. Sin embargo esto no es concluyente y se requieren mayores estudios para confirmar lo anterior.⁴⁴

Ejercicio

El ejercicio físico puede ayudar a disminuir la intensidad de la dismenorrea. Su efecto puede estar mediado por un mejoramiento en flujo sanguíneo a nivel pélvico así como por la estimulación en la liberación de beta-endorfinas que actúan como analgésicos no específicos. En una revisión Cochrane publicada recientemente en la cual se incluyó un solo estudio se reportó una disminución en los síntomas en un periodo de tres ciclos que fueron observados aunque el autor establece que son necesarios más estudios para poder establecer la eficacia del ejercicio

sobre los síntomas de la dismenorrea.⁴⁵

Estimulación nerviosa transcutánea (TENS)

Así mismo, tanto la estimulación nerviosa transcutánea (TENS) y la acupuntura son formas no invasivas de estimulación nerviosa local utilizadas para aliviar el dolor menstrual. El mecanismo de acción del TENS puede ser a través de la elevación del umbral al dolor y la estimulación de la liberación de endorfinas por los nervios periféricos y la médula espinal. El TENS no afecta la presión contráctil del útero pero un mecanismo alternativo incluye un incremento en el flujo sanguíneo uterino con disminución de la isquemia miométrial.^{46,47}

El TENS de alta frecuencia reduce el dolor menstrual de forma moderada en un 42 al 60% de los casos con menor utilización de analgésicos.⁴⁸

Acupuntura

La acupuntura ha sido utilizada por miles de años en la civilización oriental para la estimulación de fibras nerviosas y además parece funcionar a través de ciertos mediadores como la liberación de serotonina y endorfinas para inhibir la sensibilidad al dolor.⁴⁹

Intervenciones en el comportamiento

Debido a la mayor atención que se ha puesto sobre la alteración en la regulación de las vías inflamatorias periféricas, recientemente algunos estudios han sido realizados sobre la eficacia de intervenciones en el comportamiento. Estas intervenciones incluyen técnicas de relajación, retroalimentación y consejería sobre el manejo del dolor, las cuales son idénticas a las utilizadas para el manejo del dolor crónico. Estos estudios, los cuales tienen grandes debilidades metodológicas reportan una eficacia limitada y sugieren el realizar estudios con mayor fortaleza metodológica para demostrar su eficacia si es que la tienen.⁵⁰

Calor

La terapia con calor local ha sido durante mucho tiempo un remedio casero tradicional. Cuando se comparan AINEs como el ibuprofeno con la terapia con calor en forma de parche a una temperatura de 39°C durante 12 horas es tan efectivo como el ibuprofeno (400 mg VO tres veces al día) para el alivio de la dismenorrea. El uso combinado de ibuprofeno y calor local pueden producir un mayor alivio de la

dismenorrea.⁵¹

DISMENORREA SECUNDARIA

Aunque la mayoría de los episodios de dismenorrea en adolescentes representan dismenorrea primaria, también es posible que esté presente una dismenorrea secundaria. En este caso existe una patología pélvica orgánica subyacente como causa del dolor. Generalmente la dismenorrea secundaria inicia 3 o más años después de la menarca y se asocia con otras anomalías incluyendo dolor pélvico crónico. Dispareunia, metrorragia, enfermedad pélvica inflamatoria, adenomiosis, leiomiomas, malformaciones müllerianas, quistes de ovario, pólipos intrauterinos o adherencias y la presencia de un dispositivo intrauterino (DIU).

En la mayoría de los casos se considera que el dolor es de naturaleza inflamatoria o isquémica. No está claro si existe una asociación causal ya que los estudios sobre la producción de prostaglandinas inducidas por un DIU no son concluyentes y existe evidencia conflictiva sobre la presencia de niveles elevados de COX2 en lesiones endometriales.^{52,53}

La dismenorrea secundaria está también estrechamente asociada con una gran cantidad de condiciones viscerales dolorosas como el síndrome de intestino irritable, síndrome de vejiga dolorosa y más comúnmente con endometriosis. Las pacientes con endometriosis reportan dos veces más dolor durante el periodo menstrual comparado con las mujeres sin endometriosis y así mismo estas mujeres con endometriosis tienen una prevalencia de dismenorrea mucho mayor (70% vs 10%).^{54,55}

Estas observaciones implican factores neurales como componentes importantes del dolor cíclico uterino y los síntomas de dolor visceral asociado.

DIAGNOSTICO

La clave en el diagnóstico de la dismenorrea secundaria estriba en el periodo de inicio después de la menarca que como se comentó previamente inicia tres o más años después de la menarca (generalmente entre los 30 y 40 años de edad) y la característica del dolor es que no se manifiesta como cólico o calambres. Generalmente se asocia con sangrado uterino disfuncional o con cambios en el patrón menstrual y

la presencia de dispareunia, sangrado Inter menstrual, sangrado poscoital. El dolor no cede fácilmente con la administración de AINEs o existe una historia de cirugía pélvica previa.

Entre las causas a considerar como etiología de la dismenorrea secundaria están las adherencias pélvicas secundarias a EPI o cirugía pélvica, los defectos anatómicos genitales (defectos mullerianos obstructivos), estenosis cervical completa (asociada con amenorrea secundaria y subsecuente dismenorrea), endometriosis, enfermedad intestinal inflamatoria, quistes de ovario, tumores pélvicos (leiomiomas). Hay que recalcar que un útero en retroversión no es causa de dismenorrea.

Historia clínica

Una cuidadosa historia clínica es importante en la evaluación de la dismenorrea para poder llegar a encontrar su posible etiología. Las características previamente mencionadas como el inicio de la menarca y el tiempo de aparición de la dismenorrea, semiología del dolor, historia sexual, de dispareunia y de otras alteraciones sistémicas, etc. (Cuadro 2).

Las malformaciones congénitas como el septo vaginal u otra malformación mulleriana obstructiva puede ser la causa de la dismenorrea por obstrucción del flujo. En estas pacientes existe una historia de amenorrea primaria con desarrollo normal de las mamas, dismenorrea cíclica y hematocolpos. El dolor generalmente inicia con la menarca y los estudios de imagen permiten llegar a un diagnóstico preciso.

Los quistes de ovario palpables o no generalmente causan un dolor localizado o son asintomáticos y no necesariamente implican que sean la causa de la dismenorrea. Los quistes sintomáticos generalmente son funcionales foliculares causando síntomas como menstruaciones irregulares, frecuencia urinaria y sensación de pesantez abdominal o pélvica y constipación.

El empeoramiento de dolor en una mujer sexualmente activa puede ser causado por una endometritis. El dolor generalmente empeora durante la menstruación pero está presente durante todo el ciclo menstrual.

La EPI puede producir dolor el cual se incrementa en los primeros siete días del ciclo menstrual y es poco frecuente que empeore en la fase premenstrual. Por otra lado, la sensibilidad a la movilización del cérvix o el útero y/o la evidencia de infección cervical

por laboratorio de Neisseria gonorrhoeae o Chlamydia trachomatis confirmara el diagnóstico de enfermedad pélvica inflamatoria.

O bien el dolor que se asocia con el sangrado vaginal puede ser debido a un embarazo temprano complicado ya sea con un amenaza de aborto, aborto o embarazo ectópico.

Ante cualquier paciente con dismenorrea se debe realizar una historia clínica y una buena exploración física para descartar enfermedades no ginecológicas que pueden ser la causa del dolor como enfermedades gastrointestinales, urológicas.

La ultrasonografía es útil para identificar una masa pélvica, absceso pélvico, Torsión anexial, quistes de ovario a un embarazo.

En caso de que la historia clínica y la exploración física, los estudios de imagen no hayan encontrado una posible causa para la dismenorrea y el tratamiento médico no haya sido efectivo para aliviar el dolor, se debe considerar la posibilidad de realizar una laparoscopia para diagnosticar una probable endometriosis o adherencias pélvicas. La causa principal de dismenorrea secundaria y que debe siempre se descartada es la endometriosis.

TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA SECUNDARIA

El tratamiento de la dismenorrea secundaria como su nombre lo indica debe ir orientado al manejo de la causa aunque también se puede utilizar la misma terapia médica que para la dismenorrea primaria y el manejo quirúrgico de ella dependerá de la edad, paridad, causa y respuesta a los tratamientos previos. (Figura 1).

Referencias

1. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ* 2006;332:1134-8.
2. Hillen TIJ, Grbavac SL, Johnston PJ, et al. Primary dysmenorrhoea in young western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *J Adolesc Health* 1999;25:40-5.
3. Johnson SR. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clin-

- ical primer for practitioners. *Obstet Gynecol* 2004;104:845–859.
4. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:588–594.
 5. Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, et al. The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. *BJO G* 2004; 111:345–352.
 6. Pawlowski B. Prevalence of menstrual pain in relation to the reproductive life history of women from the Mayan rural community. *Ann Hum Biol* 2004;31:1–8.
 7. Reddish S. Dysmenorrhoea. *Aust Fam Physician* 2006;35: 842–844, 846–849.
 8. Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics* 1981;68:661–664.
 9. Banikarim C, Chacko MR, Kelder SH. Prevalence and impact of dysmenorrhea on Hispanic female adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1226–1229.
 10. Goldstein-Ferber S, Granot M. The association between somatization and perceived ability: roles in dysmenorrhea among Israeli Arab adolescents. *Psychosom Med* 2006;68:136–142.
 11. Latthe P, Mignini L, Gray R, et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 2006; 332:749–755.
 12. Patel V, Tanksale V, Sahasrabhojane M, et al. The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India. *BJOG* 2006;113:453–463
 13. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, et al. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res* 1997;31:125–131.
 14. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996;87:55–58.
 15. Bettendorf B, Shay S, Tu F. Dysmenorrhea: Contemporary Perspectives. *Obstet gynecol Surv* 2008;63(9):597-603.
 16. Bley KR, Hunter JC, Eglen RM, et al. The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:141–147.
 17. Chan WY, Hill JC. Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. *Prostaglandins* 1978;15:365–375.
 18. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006;27:17–46.
 19. Ekstrom P, Akerlund M, Forsling M, et al. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment—effect on uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:680–684.
 20. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001751.
 21. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284:1247–1255.
 22. Maia H Jr, Maltez A, Studard E, et al. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on cyclooxygenase-2 expression in the endometrium. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:57–61.
 23. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002120.
 24. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83–88.

25. Baldasz ti E, Wimmer-P uchinger B, Loschke K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study. *Contraception* 2003;67:87–91.
26. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305–309.
27. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagen s and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002122.
28. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:396-401.
29. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(2):CD000346.
30. Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show?. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:283–288.
31. Sandahl B, Ulmsten U, Andersson KE. Trial of the calcium antagonist nifedipine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Arch Gynecol* 1979;227:147-51.
32. Brouard R, Bossmar T, Fournie-Llor et D, Chassard D, Akerlund M. Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea. *BJOG* 2000;107:614-9.
33. Transdermal Nitroglycerine/Dysmenorrhoea Study Group. Transdermal nitroglycerine in the management of pain associated with primary dysmenorrhoea: a multinational pilot study. *J Int Med Res* 1997;25(1):41-4.
34. Chen FP, Chang SD, Chu KK. Comparison of laparoscopic presacral neurectomy and laparoscopic uterine nerve ablation for primary dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1996;41(7):463-6.
35. Kwok A, Lam A, Ford R. Laparoscopic presacral neurectomy Retrospective series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41(2):195-7
36. Wilson ML. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary Dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001896.
37. Latt he PM, Proctor ML, Farquhar CM, et al. Surgical interruption of pelvic nerve pathways in dysmenorrhea: a systematic review of effectiveness. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:4–15
38. Zullo F, Palomba S, Zupi E, et al. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:5–10.
39. Chen FP, Soong YK. The Efficacy and Complications of Laparoscopic Presacral Neurectomy in Pelvic Pain. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):974-7.
40. Duleba AJ; Keltz MD; Olive DL. Evaluation and Management of Chronic Pelvic Pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(2):205-27.
41. Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM, et al. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001896.
42. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002124.

43. Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, et al. Supplementat ion with omega-3 polyun saturat ed fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1335–1338.
44. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:245-50.
45. Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD004142. DOI: 10.1002/1465 1858.CD 004142.pub2.
46. Milsom I, Hedner N, Mannheimer C. A comparative study of the effect of high-intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain in patients with primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 123–129.
47. Dawood MY, Ramos J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized crossover comparison with placebo TENS and ibuprofen. *Obstet Gynecol* 1990;75 :656–660.
48. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002123.
49. Helms JM. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 1987;69:51–56.
50. Proctor M, Murphy P, Pattison H, et al. Behavioural interventions for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002248.
51. Akin M, Price W, Rodriguez G Jr, Erasala G, Hurley G, Smith RP. Continuous, low-level, topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhea. *J Reproductive Med* 2004;49: 739-45.
52. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16: 561–566.
53. Chopin N, Ballester M, Borghese B, et al. Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1375–1380.
54. Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, et al. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1997;90:264–268.
55. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, et al. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277: 389–393.