

ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

ENDOMETRIOSIS AND INFERTILITY

DR. EMILIO FERNÁNDEZ O. (1), DR. JAIME ALBORNOZ V. (1)

1. UNIDAD DE MEDICINA REPRODUCTIVA, DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. CLÍNICA LAS CONDES.
 efernandez@clc.cl
 jalbornoz@clc.cl

RESUMEN

Este artículo revisa la evidencia reciente relacionada con el impacto de la endometriosis sobre la fertilidad. La endometriosis se presenta durante la vida reproductiva y es diagnosticada frecuentemente en mujeres en estudio de infertilidad. Tiene múltiples formas de presentación: peritoneal, infiltración profunda, ovárica y/o nódulo rectovaginal. En las etapas avanzadas la infertilidad se explica por la distorsión anatómica de los órganos reproductivos, y en las etapas iniciales, sin distorsión anatómica, se debería a la presencia una de reacción inflamatoria peritoneal, que compromete eventos reproductivos claves como el desarrollo folicular, la ovulación, el desarrollo embrionario y la implantación. El tratamiento de la endometriosis es quirúrgico y consiste en la resección tumoral máxima que permite restablecer la fecundidad natural. Tratamientos complementarios como IO, IUI e IVF, resultan apropiados cuando la cirugía no logra recuperar la fertilidad, en estadios avanzados y/o frente a la presencia de otros factores asociados de infertilidad.

Palabras clave: Endometriosis, infertilidad, cirugía endoscópica, IVF.

SUMMARY

This article reviews the current evidence on the impact of endometriosis on fertility. Endometriosis affects women during their reproductive years, and is frequently diagnosed during

the infertility work-up. Endometriosis has multiple forms of presentation including: peritoneal, deep-infiltrating, ovarian and/or rectovaginal nodule. In advanced stages, Infertility is explained by the anatomical distortion of the reproductive organs and in early stages, without distortion, the peritoneal inflammatory reaction, might compromise key reproductive events like follicular development, ovulation, embryo development and implantation. Surgery is the appropriate treatment for endometriosis, and consist in the maximum resection of the endometriotic tissue. Complementary treatments like IO, IUI and IVF, are appropriate when fertility is not restored by surgery, in advanced stages of the disease and in the presence of other infertility factors.

Keywords: Endometriosis, infertility, endoscopic surgery, IVF.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina. Afecta a un 2.5% a 3.3% de las mujeres en edad reproductiva, de todas las etnias y grupos sociales y es diagnosticada en aproximadamente el 20-68% de las mujeres en estudio de infertilidad (1, 2).

La endometriosis puede manifestarse a través lesiones en la superficie peritoneal, lesiones de infiltración profunda peritoneal, lesiones en el ovario y nódulos en el tabique rectovaginal. La Endometriosis peritoneal se caracteriza por la presencia de implantes superficiales de

endometrio en la superficie peritoneal que pueden ser rojos, negros o blancos, los que representan distintos estadios de la evolución de la lesión. Existen también lesiones atípicas de endometriosis peritoneal, tales como ojales peritoneales, adherencias y lesiones estrelladas. La endometriosis de infiltración profunda (EIP), definida como la infiltración en profundidad mayor a 5 mm, es una patología multifocal y se caracteriza por lesiones ubicadas de preferencia en la zona retrocervical, los ligamentos uterosacros, el espacio rectovaginal y la vejiga. La endometriosis ovárica puede manifestarse a través de lesiones superficiales o a través de quistes de diversos tamaños, cuyo contenido característicamente presenta un aspecto achocolatado denso. Existe, por otra parte, una entidad, denominada "nódulo rectovaginal" que de acuerdo a Donnez y col. corresponde a una adenomiosis de remanentes embrionarios ubicados en el tabique rectovaginal, que puede presentarse en forma aislada o asociada a otros tipos de endometriosis. A nivel pelviano es frecuente también observar lesiones que comprometen otros órganos como recto, sigmoides, apéndice y uréter.

ETIOPATOGENIA

Se han postulado múltiples mecanismos del origen de la endometriosis, dentro de los cuales el más aceptado es el flujo menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio. Sin embargo, algunas formas de EIP, de endometriosis ovárica y nódulo rectovaginal no logran ser explicadas por esta teoría, por lo cual se ha planteado también como hipótesis la metaplasia de restos de tejido Mülleriano indiferenciado a nivel del ovario y del tabique recto vaginal (3, 4). Además, existe evidencia sugerente de alteraciones moleculares endometriales que favorecen la implantación y supervivencia del tejido endometriósico que ha refluído a través de las trompas, así como también alteraciones inmunológicas en estas pacientes, caracterizadas por una hiperestimulación del sistema inmunológico frente a la presencia del tejido endometrial. Estudios de líquido peritoneal han descrito un aumento de la concentración de macrófagos y células Natural Killer, así como también un aumento en los niveles de factores de crecimiento y citokinas proinflamatorias, que desencadenarían una reacción inflamatoria intraperitoneal, la cual sería incapaz de eliminar el tejido endometriósico peritoneal (5, 6).

CUADRO CLÍNICO

La endometriosis se manifiesta principalmente a través de dolor pelviano, el que puede tener múltiples formas: dismenorrea, dispareunia, dolor pelviano inter-menstrual y disquecia. Estos síntomas se producen como consecuencia del sangrado cíclico de los implantes peritoneales con la consiguiente inflamación, formación de adherencias y retracción entre éstos y los tejidos vecinos. También puede ser asintomática y manifestarse exclusivamente a través de infertilidad. Puede presentarse además como tumor anexial, en el caso de los quistes ováricos, que pueden originar síntomas por compresión de estructuras vecinas, o bien, ser evidenciados en un estudio de imágenes de rutina. De acuerdo a su severidad, puede ejercer un impacto signi-

ficativo en la salud física de la paciente, pero es importante recordar que, a través de sus síntomas, puede comprometer también su salud mental y bienestar social (7).

El examen ginecológico convencional puede resultar limitado y los signos sugerentes de endometriosis ser evidentes sólo para el clínico entrenado. Estos consisten en la visualización directa de implantes endometriósicos localizados en la vagina o en el cervix o a través de signos indirectos, como el hallazgo de un útero en retroversión fija, doloroso a la movilización, palpación de ligamentos úterosacros tenso, nodulares o dolorosos, palpación de un nódulo retrocervical y mediante la palpación de quistes anexiales.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

El estudio de imágenes es fundamental en el diagnóstico de la endometriosis, siendo la ecografía ginecológica (transvaginal y pelviana) un pilar importante cuando se sospecha esta patología. Hallazgos ecográficos, como un útero en retroversión fija, ovarios adheridos a la pared pelviana o a la cara posterior del útero o entre sí, son indicadores indirectos de endometriosis. Además, la presencia de quistes ováricos únicos o múltiples de aspecto granular, bien delimitados, con cápsula gruesa sugieren fuertemente el diagnóstico de endometriosis. En el caso de la endometriosis rectovaginal y de infiltración profunda en el rectosigmoides es de utilidad la endosonografía anorectal y la resonancia nuclear magnética (RNM) de pelvis. En ciertos casos particulares, cuando existe sospecha de compromiso de la vía urinaria o intestinal, es necesaria la realización de estudios complementarios como la cistoscopia, la pielografía Tomografía Axial Computarizada (TAC), la rectoscopia o colonoscopia. En la actualidad se ha avanzado significativamente en el diagnóstico a través de imágenes, particularmente con la endosonografía anorectal de alta resolución, sin embargo, aún se considera que el diagnóstico definitivo de la endometriosis se establece a partir de la visualización directa de las lesiones mediante laparoscopia diagnóstica.

En los casos de pacientes en estudio de infertilidad, en las cuales se sospecha endometriosis, es fundamental incluir dentro del estudio una evaluación completa del estado reproductivo de la pareja, que contemple el estudio de la reserva ovárica (FSH, estradiol y recuento de folículos antrales), seguimiento folicular ecográfico, histerosalpingografía y espermiograma.

CLASIFICACIÓN

El grado de severidad de la enfermedad se establece durante la exploración quirúrgica, a través de la observación del tipo de lesiones y de la extensión de éstas en la cavidad pelviana, utilizando el sistema de clasificación propuesto por la American Society for Reproductive Medicine (ASRM 1996) (8). Debido a que esta clasificación no tiene una buena correlación con el resultado de fertilidad ni con la magnitud de los síntomas de dolor (7), recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación llamado Endometriosis Fertility Index (EFI) (9), que incorpora al puntaje de ASRM, factores relacionados

con la historia de infertilidad de la paciente y el estado de los órganos reproductivos al finalizar la cirugía. De acuerdo a los autores, este sistema tiene la capacidad de predecir las tasas de embarazo a continuación del tratamiento quirúrgico y permite la identificación de pacientes con pronóstico favorable para lograr un embarazo en forma natural. Por el contrario, en aquellos casos con pronóstico reproductivo desfavorable, permite al clínico iniciar precozmente tratamientos complementarios de fertilidad (9) (Figura 1).

IMPACTO SOBRE LA FERTILIDAD

La endometriosis puede comprometer la fertilidad en la mujer a través de la distorsión anatómica de los órganos reproductivos, producto de la formación de adherencias y/o destrucción de los órganos genitales y otras estructuras pélvicas. Sin embargo, en los estadios iniciales sin compromiso anatómico (escasas lesiones visibles), se ha postulado la participación de mediadores inflamatorios en el fluido peritoneal, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) e interleukinas 1,6 y 8 (IL-1, IL-6 e IL-8) entre otros, así como también alteración en la expresión de marcadores moleculares endometriales, que comprometerían negativamente la calidad del ovocito, la captura del ovocito por la trompa, la interacción del espermatozoide con el ovocito, la fecundación y desarrollo embrionario y en algunos casos la implantación.

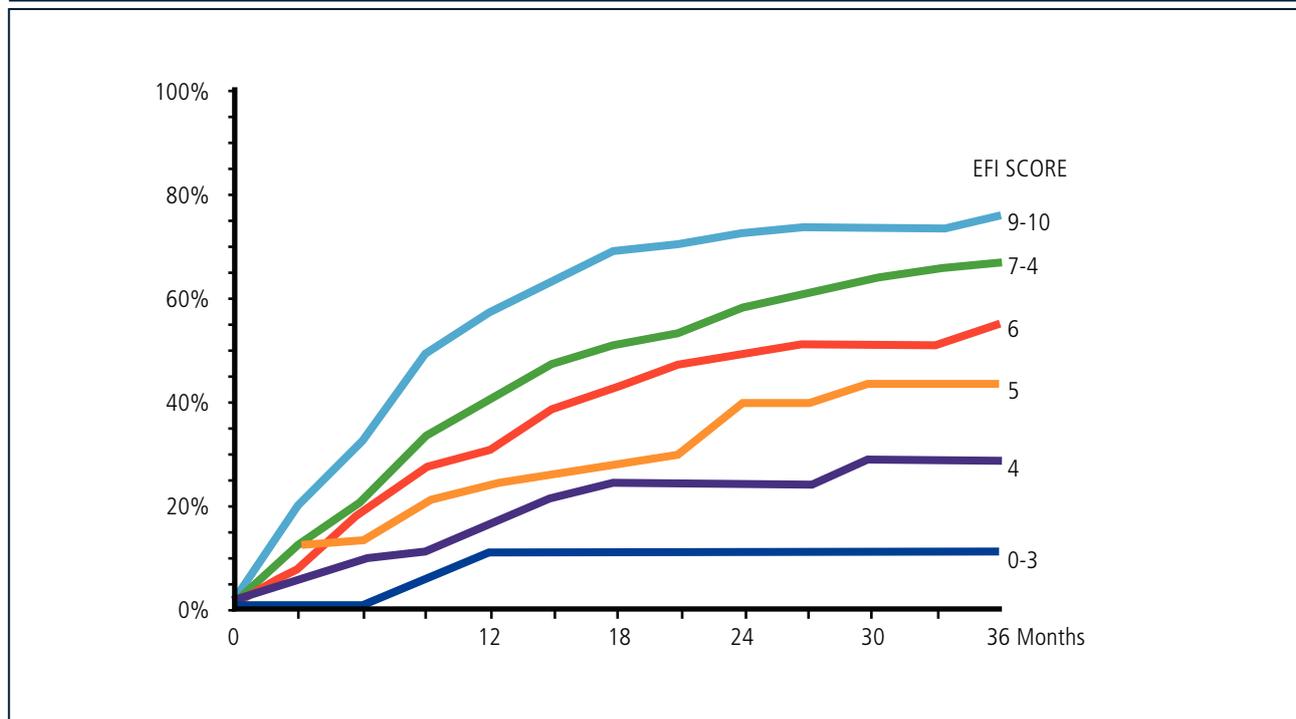
Existe evidencia que indica que el impacto sobre la fertilidad es multifactorial, comprometiendo el proceso reproductivo en múltiples eventos. Se ha mencionado que los ovocitos de mujeres con endometriosis presentan menor calidad, como consecuencia de un medio ambiente folicular adverso (10). Esto repercute en menores tasas de fecundación (11) y en forma secundaria determine el desarrollo de embriones de menor calidad, generando menores tasas de implantación (12, 13, 14, 15). Meta-análisis de 22 estudios no randomizados, realizado por Barnhart y col, reportó que las mujeres con endometriosis presentan una disminución significativa en el número de ovocitos recuperados, así como en las tasas de fecundación e implantación, en comparación a mujeres con factor tubario. Asimismo, observó una tasa de embarazo significativamente menor, especialmente en los estados más avanzados de la enfermedad (2).

TRATAMIENTO

El tratamiento de cada paciente debe ser individualizado, y éste va a depender del tipo de endometriosis, así como también de los síntomas, calidad de vida y el estatus reproductivo de la pareja. En este último punto es fundamental tomar en consideración la duración de la infertilidad, la edad de la mujer, la calidad de la reserva ovárica y el antecedente de tratamientos previos de fertilidad.

En la actualidad se acepta que el tratamiento definitivo de la endo-

FIGURA 1. PORCENTAJE ESTIMADO DE EMBARAZO DE ACUERDO AL PUNTAJE EFI



Adamson y col. Endometriosis fertility index (EFI): the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2009.

metriosis es la resección quirúrgica completa de las lesiones endometriósicas (resección tumoral máxima) y la reparación de la distorsión anatómica existente (14).

La laparoscopia quirúrgica se ha transformado en el método por excelencia para el tratamiento de la paciente infértil con endometriosis. Consiste en la resección o destrucción mediante electrocoagulación o vaporización láser de los implantes endometriósicos peritoneales y ováricos, liberación de adherencias, resección de nódulos de tejido endometriósico y electrocoagulación, vaporización láser o resección de quistes endometriósicos ováricos (quistectomía). El éxito de la cirugía va a depender principalmente de la adecuada selección de las pacientes, y tradicionalmente ésta se ha reservado para pacientes con historia de dolor pelviano coexistente, tumor anexial, antecedente de endometriosis operada en forma insuficiente y/o frente al antecedente de falla de tratamientos previos de baja complejidad (IO/IIU) o de fertilización asistida (ART) (7, 14) (Tabla 1).

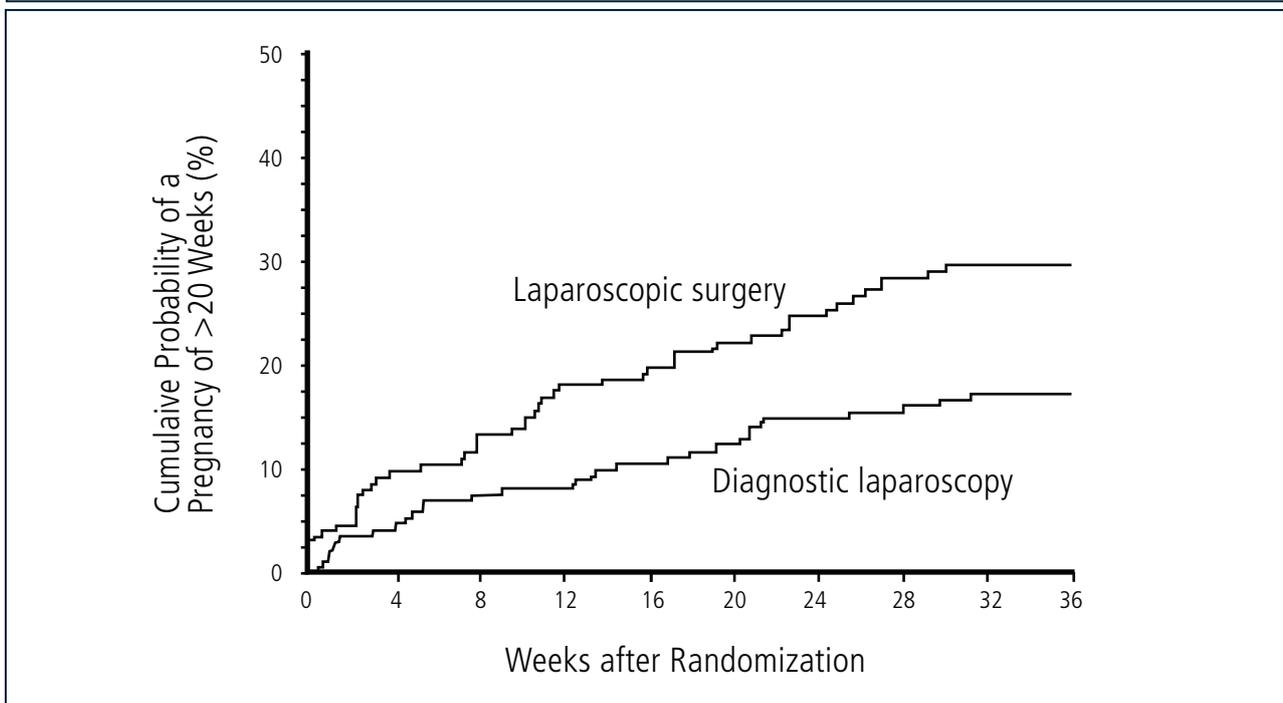
El efecto de la cirugía sobre la fecundidad ha sido ampliamente estudiado. Marcoux y col. en un gran estudio multicéntrico, realizado en pacientes con endometriosis mínima y leve, demostraron que la resección o ablación de implantes endometriósicos mejoraba significativamente la fecundidad en pacientes infértiles. Luego de un período de seguimiento de 36 semanas post cirugía, observaron una tasa de embarazo de 30.7% en el grupo de laparoscopia quirúrgica y 17.7% en el grupo de laparoscopia

diagnóstica (1). Estos resultados fueron cuestionados posteriormente por un segundo estudio prospectivo, randomizado y controlado de menor tamaño, donde no se observó beneficio de la laparoscopia quirúrgica sobre las tasas de embarazo (OR 0.76, IC95% 0.31-1.88) o de nacidos vivos (OR 0.85, IC95% 0.32-2.28) (16) (Figura 2). Posteriormente Jacobson y col., en un meta-análisis, que incluyó estos dos estudios, com-

TABLA 1. FACTORES DETERMINANTES DEL TIPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFERTILIDAD ASOCIADA A ENDOMETRIOSIS

Tratamiento Quirúrgico	IVF
• Dolor pelviano asociado	• Edad ≥ 37 años
• Tumor Anexial	• Disminución de reserva ovárica
• Cirugía previa insuficiente	• Presencia de factores asociados de infertilidad (F. Masculino, F. Tubario)
• Falla de tratamientos de baja complejidad (IO/IIU)	• Falla de tratamientos de Baja Complejidad (IO + IIU) después de cirugía
• Falla de IVF previo	• Recidiva de la endometriosis después de múltiples cirugías

FIGURA 2. TASA ACUMULATIVA DE EMBARAZO EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS, DE ACUERDO AL GRUPO DE ESTUDIO



Marcoux y col. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. NEJM 1997.

paró la fecundidad a continuación de laparoscopia diagnóstica versus laparoscopia quirúrgica con fulguración de implantes endometriósicos y liberación de adherencias. Estos autores observaron un incremento significativo de las tasas de embarazo en curso y nacidos vivos en el grupo de laparoscopia quirúrgica (OR 1.64, IC 95% 1.05-2.57) y concluyeron que la cirugía laparoscópica mejora significativamente la fertilidad en casos de endometriosis mínima o leve (17).

Sin embargo, no hay cuestionamiento sobre el efecto beneficioso de la cirugía en casos de endometriosis moderada o severa, especialmente cuando existe distorsión anatómica. La evidencia disponible proviene de estudios retrospectivos, e indica que la resección máxima del tejido endometriósico y restauración de la anatomía se asocia a un aumento de la fecundidad natural (18, 19).

En el caso de los quistes endometriósicos ováricos, los estudios indican que a continuación del tratamiento quirúrgico la tasa de embarazo observada alcanza en promedio un 50% (30-67%) (20, 21). Se ha debatido ampliamente si el tipo de tratamiento quirúrgico de los endometriomas ováricos (resección de la cápsula o fulguración de ésta) influye en el pronóstico reproductivo. Evidencia derivada de meta-análisis demostró que la resección de la cápsula del quiste endometriósico mejora significativamente la probabilidad de embarazo (OR 5.11, IC95% 2.03-12.85) y disminuye el riesgo de recurrencia (22).

El desempeño reproductivo en pacientes infértiles con endometriosis rectovaginal y de infiltración profunda recto-uterina también ha sido estudiado y se han reportado tasas de embarazo aproximadas de 24-54% (23).

La resección radical de la endometriosis pelviana de infiltración profunda, recto-vaginal y de los quistes endometriósicos es un procedimiento complejo y no exento de complicaciones, motivo por el cual debe ser realizada en centros especializados por un equipo multidisciplinario. Por otra parte, en pacientes con deseo de fertilidad la cirugía debe ser conservadora, preservando la mayor cantidad de tejido ovárico posible. Datos de nuestro equipo señalan que cerca de un 16% de las pacientes infértiles con endometriosis de infiltración profunda, logra embarazarse espontáneamente a continuación del tratamiento quirúrgico luego de un período de seguimiento de 6 meses, lo que sugiere un efecto beneficioso de la cirugía sobre la fertilidad de estas pacientes. El uso de tratamientos de fertilidad complementarios de baja complejidad, como inducción de ovulación (IO), con o sin inseminación intrauterina (IIU), puede ser utilizado en pacientes que no logran un embarazo en forma natural alcanzando tasas de embarazo cercanas al 20%, que sumado a las que se embarazan espontáneamente, permite una tasa de embarazo a los 6 meses de aproximadamente un 36%.

Existen condiciones en las cuales la cirugía no es la primera alternativa y es recomendable pasar directamente a tratamientos de reproducción asistida (ART), principalmente la fertilización in vitro (IVF). Dentro de estos factores se encuentra la edad de la mujer (mayor a 37

años), el compromiso de la reserva ovárica (disminución del pool de folículos primordiales), la presencia de factores asociados de infertilidad (por ejemplo factor masculino severo), el compromiso severo de la función tubaria como consecuencia de la endometriosis o de cirugías previas y en aquellos casos de pacientes que recidivan de la enfermedad después de múltiples cirugías, especialmente en quistes ováricos (endometriomas). Asimismo, la IVF está indicada en el caso de pacientes que no logran embarazarse luego de transcurrido 1 año post cirugía (2) (Tabla 1).

El efecto de la endometriosis sobre la IVF, fue estudiada por Barnhart y col. quienes observaron una menor probabilidad de lograr un embarazo en pacientes con endometriosis, al compararlas con pacientes con factor tubario. Análisis detallado evidenció la existencia de una disminución significativa en el número de ovocitos recuperados luego de la estimulación de la ovulación, así como menores tasas de implantación y embarazo. Asimismo, las tasas de embarazo observadas fueron significativamente menores en pacientes con endometriosis severa en comparación a mujeres con una enfermedad de menor severidad (2).

Recientemente, Bianchi y col, en un estudio prospectivo de cohorte, compararon el resultado de IVF en pacientes que se realizaron previamente una cirugía de resección extensa de EIP versus aquellas que procedieron directamente a IVF. Estos autores observaron un aumento significativo en las tasas de embarazo en el grupo sometido previamente a cirugía. Estos resultados indican que la resección extensa de EIP en pacientes sintomáticas con infertilidad tiene un efecto beneficioso sobre el resultado de los ciclos de IVF (22).

En nuestra opinión, la laparoscopia y los tratamientos de reproducción asistida no son mutuamente excluyentes, sino más bien complementarios y representan alternativas eficientes para el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis.

Finalmente los tratamientos médicos, como los anticonceptivos orales, progestágenos y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH), en algunos casos, pueden ser complementarios, especialmente cuando las parejas deciden voluntariamente postergar su fertilidad por un tiempo limitado después de la cirugía. Sin embargo, en las pacientes que desean concebir espontáneamente no existe evidencia científica que apoye su utilización, ya que por su mecanismo de acción suprimen la función ovárica durante el período post cirugía, cuando la paciente se encuentra en su mejor condición para lograr el embarazo (14).

En aquellas situaciones en las que la cirugía no es la primera alternativa para mejorar la fertilidad, existe evidencia que indica que el tratamiento prolongado con aGnRH antes de realizar un IVF en casos de endometriosis moderada y severa puede ser considerado, ya que se ha reportado el incremento en las tasas de embarazo (7, 24). Un meta-análisis de la Base de Datos Cochrane realizado por Hassan y col, demostró que el uso de aGnRH por un período de 3 a 6 meses antes de un ciclo de IVF o ICSI en mujeres con endometriosis, aumenta 4 veces la probabilidad de embarazo clínico (24).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcoux S, Maheux R, Berube S and The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infértils women with minimal or mild endometriosis. *NEJM* 1997; 337 (4): 217-222.
2. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of Endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77(6):1148-1155.
3. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14: 422-69.
4. Donnez J, Donnez O, Squifflet J, Nisolle M. The concept of "adenomyotic disease of the retroperitoneal space" is born. *Gynaecological Endoscopy* 2001;10:91-94.
5. Missmer S, Cramer D. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003;30:1-19.
6. Bulun S. Endometriosis: Mechanisms of Disease. *The NEJM* 2009;360:268-279.
7. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction* 2005; 20(10):2698-2704.
8. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis:1996. *Fert Steril* 1997; 67 (5):817-821.
9. Adamson D, Pasta D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2009; Nov 18: Epub ahead of print.
10. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Human Reproduction Update* 2000;6:67-74.
11. Norenstedt SN, Linderth-Nagy C, Bergendal A, Sjoblom P, Bergqvist A. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2001; 18:644-649.
12. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Human Reproduction* 1994; 9:725-729.
13. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive KL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65:603-607.
14. Buyalos R, Agarwal S. Endometriosis-associated infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 377-381.
15. Pellicer A, Navarro J, Bosch E, Garrido N, García-Velasco JA, Remohi J. Endometrial quality in infértils women with endometriosis. *Annals of the New York Academy of Science* 2001; 943:122-130.
16. Gruppo Italiano 1999. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Human Reprod* 1999;14:1332-1334.
17. Jacobson T, Duffy J, Barlow D, Farquar C, Koninckx P, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated to endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library, Issue 3, Art No. CD001398.*
18. Littman E, Giudice Lm Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005; 84(6): 1574-1578.
19. Adamson D, Hurd S, Pasta D and Rodriguez B. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993; 59:35-44.
20. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med* 2006; 51(3):164-168.
21. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S and Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996;11(3):641-6.
22. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G and Crosignani P. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24(2):254-269.
23. Bianchi P, Pereira R, Znnatta A, Alegretti JR, Motta E, Serafini P. Extensive Excision of Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization Significantly Improves Pregnancy Rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16(2):174-180.
24. Hassan S, García-Velasco J, Sofia D, Aydin A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2010.*

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.