



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

RESULTADO DE FIV/ICSI EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS SEVERA, EN COMPARACIÓN CON PACIENTES CON FACTOR TUBARIO SIN ENDOMETRIOSIS SOMETIDAS A FIV/ ICSI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

ALEJANDRA ERÉNDIRA RAMÍREZ ROMÁN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:

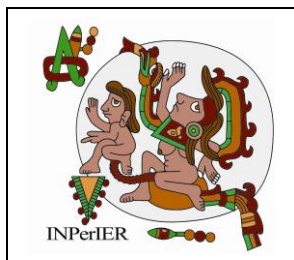
DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

DIRECTOR DE TESIS

DR. OLIVER PAUL CRUZ OROZCO

ASESOR METODOLOGICO

DR. RAFAEL GALVÁN CONTRERAS



México, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

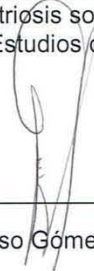
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

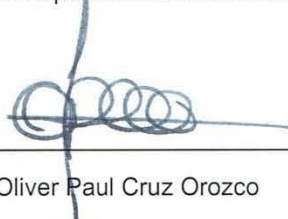
Resultado de FIV/ICSI en mujeres con endometriosis severa, en comparación con pacientes con factor tubario sin endometriosis sometidas a FIV/ ICSI en el Instituto Nacional de Perinatología. Estudios de Casos y Controles.



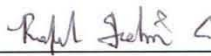
Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez
Director de Educación en Ciencias de la Salud



Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor Titular del Curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia



Dr. Oliver Paul Cruz Orozco
Director de Tesis



Dr. Rafael Galván Contreras
Asesor Metodológico

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de Tesis es un esfuerzo en el que directa o indirectamente participaron varias personas.

A Dios por favorecerme con los dones de la vida.

A mis Padres Luis Alberto R. y Alejandra Eréndira R. por darme amor, educación, valores y las herramientas necesarias para mi formación profesional.

A mis Hermanos: César, Luis, María Fernanda por apoyarme en la toma de decisiones y fomentar la convivencia y unión familiar día a día.

A mi abuela Susana Quezada por ser un ejemplo y orgullo a seguir de una mujer independiente, trabajadora, fuerte, y con entrega desinteresada y amor a su familia.

Al Dr. Rafael Galván Contreras por ser un maestro, amigo; y contribuir con sus enseñanzas a mi formación académica y espiritual.

AL Dr. Oliver Paul Cruz Orozco por la oportunidad que me brindo de participar en este proyecto y las enseñanzas y orientaciones académicas adquiridas.

A todos mis maestros que contribuyeron con sus enseñanzas, a mi formación profesional.

Gracias

INDICE

APARTADO	PÁGINA
Resumen	5
Abstract	8
Introducción	15
Marco teórico	15
Justificación	30
Pregunta de investigación	31
Planteamiento del problema	31
Hipótesis	32
Objetivo	33
Diseño del estudio	34
Material y Método	35
Aspecto ético del estudio	41
Resultados	42
Discusión	59

Conclusiones	63
Anexos	64
Referencias Bibliográficas	65

RESUMEN

Introducción: Si bien la evidencia actual y mecanismos propuestos sustentan; el cómo la endometriosis afecta negativamente la fertilidad. Y cómo la fertilización in vitro es el tratamiento más efectivo para la endometriosis asociado a la infertilidad. Los recientes informes de la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida muestran datos en relación a la tasa promedio de nacimientos sometidos a FIV que sugieren que las pacientes con endometriosis parecen tener éxito similar en la FIV en comparación con las mujeres con otra causa de infertilidad. Sin embargo cuando se comparan los datos sobre la eficacia de la FIV para los pacientes con endometriosis frente a los pacientes con otras causas de infertilidad todavía existe controversia.

Objetivo: Conocer la asociación entre los resultados de los ciclos de FIV/ICSI en relación a la tasas de implantación, embarazo clínico, nacido vivo, y hCG fracción beta positiva; en las mujeres con endometriosis grado III y grado IV con presencia de endometriomas menores de 4cm (grupo casos) comparándolos en mujeres con factor tubario como única causa de infertilidad (grupo control).

Métodos: Estudio analítico (Determinación de riesgo con enfoque retrospectivo); transversal, observacional, retrospectivo, de Casos y Controles. Donde se calcularon medias de desviación estándar y estadística inferencial, con cálculo de razón de momios, Odds Ratio y prueba Chi cuadrada; con P estadísticamente significativa con valor < 0.05 .

Resultados: Se analizaron 91 casos de pacientes con endometriosis III-IV y 51 pacientes sin endometriosis (controles) con factor tubario, con similitud en variables demográficas en ambos grupos implicadas en los resultados de FIV/ICSI. Efectuándose un análisis de riesgo con enfoque retrospectivo (Razón de momios OR) en relación a la tasas de implantación, embarazo clínico, nacido vivo y hCG fracción beta positiva. En nuestro estudio, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con los siguientes cálculos: el OR para la variable implantación fue de 1.1347 (IC95%: 0.4831 - 2.6651) prueba Chi cuadrado 0.08 $p=0.77$. OR calculado para la variable embarazo clínico OR=0.6938, (IC95%: 0.3236 - 1.4875) Chi cuadrado 0.89 $p=0.34$. OR calculado para la variable nacidos vivos OR=0.58 (IC95%: 0.2359 - 1.4261) Chi cuadrado 1.43 $p=0.23$. OR calculado para la variable hGC fracción beta positiva OR=0.8203 (IC95%:0.3973 - 1.6936) Chi cuadrado 0.29 $p=0.59$.

Conclusiones:

No existe diferencia estadísticamente significativa en el resultado de los ciclos de FIV/ICSI en relación a la proporción de implantación, embarazo clínico, hGC fracción beta positiva y nacido vivo entre ambos grupos. Se debe tomar en cuenta que se comparó un grupo con endometriosis III y IV; y otro grupo con factor tubario (ambas en condiciones patológicas), lo cual pudo condicionar que en este estudio no hubiera diferencia estadísticamente significativa

Palabras clave: Endometriosis, infertilidad, fertilización in vitro, factor tubario, endometriomas, odds ratio.

ABSTRACT

Introduction: Although the current evidence and support mechanisms proposed; how endometriosis affects fertility negatively. And how in vitro fertilization is the most effective treatment for endometriosis associated with infertility. Recent reports of the Society of Assisted Reproductive Technology show data relating to the average birth rate underwent FIV suggesting that patients with endometriosis appear to have similar success in FIV compared to women with other causes of infertility. However, when the data on the effectiveness of FIV for patients with endometriosis compared against patients with other causes of infertility there is still controversy.

Objective: To determine the association between the results of cycles of IVF / ICSI in relation to the rates of implantation, clinical pregnancy, live birth, and positive hCG beta fraction in women with endometriosis grade III and grade IV in the presence of endometriomas less than 4cm (case group) compared in women with tubal factor as the sole cause of infertility (control group).

Methods: Analytical (Determination of risk with retrospective approach); transversal, observational, retrospective, Case-Control. Where half of standard deviation and inferential statistics were calculated, with calculation of odds ratio, odds ratio and Chi-square test; with statistically significant with P value <0.05.

Results: 91 cases of patients with endometriosis and 51 III-IV patients without

endometriosis (controls) with tubal factor, with similarity in demographic variables in both groups involved in the results of IVF / ICSI were analyzed. I effected a risk analysis with retrospective approach (OR Odds ratio) relative to the rates of implantation, clinical pregnancy, live birth and positive hCG beta fraction. In our study, a statistically significant difference between the groups using the following calculations will not be found: the OR for the implementation of variable was 1.1347 (95% CI 0.4831 - 2.6651) 0.08 Chi-square test $p = 0.77$. OR calculated for the variable clinical pregnancy OR = 0.6938 (95% CI 0.3236 - 1.4875) Chi square 0.89 $p = 0.34$. OR calculated for variable births OR = 0.58 (95% CI 0.2359 - 1.4261) Chi square 1.43 $p = 0.23$. OR calculated for variable beta hCG positive fraction OR = 0.8203 (95% CI 0.3973 - 1.6936) Chi square 0.29 $p = 0.59$;

Conclusions: There is no statistically significant difference in the outcome of the cycles of IVF / ICSI in relation to the proportion of implantation, clinical pregnancy, hCG positive beta fraction and live birth among both groups. It should take into account that a group III and IV endometriosis compared; and another group with tubal factor (both in pathological conditions), which could determine that in this study there was no statistically significant difference

Keywords:

Endometriosis, infertility, FIV, tubal factor, endometriomas, odds ratio

INDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ART	Técnica de reproducción asistida
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
DE	Desviación estándar
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology.
FIV	Fertilización in vitro
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
hCG	Hormona gonadotrofina coriónica
hMG	Menotrofina (Gonadotrofina pos menopaúsica humana)
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de masa corporal
LH	Hormona Luteinizante
OMS	Organización Mundial de la Salud
Sart	Society For Assisted Reproductive Technology
SOGC	Society Obstetricians and Gynecologists of Canada
TNF-alfa	Factor de necrosis tumoral alfa
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

GLOSARIO

TERMINO	DEFINICION
ANALOGOS DE GnRH	Análogos de GnRH son hormonas sintéticas similares a las hormonas naturales liberadoras de gonadotropina (GnRH) producida por el hipotálamo. Los Análogos de la GnRH, cuando se administra en pulsos cortos, estimulan la glándula pituitaria para producir FSH y LH. Sin embargo, cuando se administra en dosis más prolongadas, disminuyen la producción de FSH y LH por la pituitaria, que a su vez disminuye la producción de hormonas ováricas. Las marcas de fábrica son Lupron®, Synarel® y Zolodex®. (Sart.org) .
CETROTIDE	Antagonista de hormonas liberadoras de gonadotropinas. Estas son otras clases de medicamentos que se usan para prevenir la ovulación prematura. Se administran típicamente varios días después de la estimulación y requieren menos inyecciones. (Sart.org) .
DISFUNCIÓN OVULATORIA	Infertilidad que resulta de desórdenes de la ovulación (falla en la liberación del ovocito) en ciclos de no donadores. (Sart.org) .
DISMINUCIÓN DE LA RESERVA OVARICA	Infertilidad que resulta de la disminución del número de ovocitos en ciclos de no donadores. (Sart.org) .
EFFECTO FLARE UP	Es el efecto estimulante inicial cuando se aplica el tratamiento adyuvante con análogos de la GnRH para prevenir la luteinización prematura. Los agonistas de GnRH tienen una acción inicialmente estimulante (durante las primeras 48 horas) como agonistas de los receptores de GnRH, provocando la secreción de gonadotropinas endógenas. (Sart.org) .
ENDOMETRIOMA	Es un quiste ovárico originado por tejido endometrial, con características clínicas de un contenido de líquido espeso, denso y de color café, con una capsula gruesa y formada por tejido fibroso. (Rebecca, 2013) .
ENDOMETRIOSIS	La endometriosis se define como la presencia y proliferación de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera del útero que induce una reacción inflamatoria crónica. (Sart.org) .
ENDOMETRIOSIS PROFUNDA	La endometriosis profunda infiltrante, es la invasión retroperitoneal con involucro de órganos

	retroperitoneales. Las áreas afectadas involucran el septo recto vaginal, la vagina, el ligamento uterosacro, involucro intestinal, vejiga, uréter y recto; hasta estructuras extra pélvicas hasta en los músculos rectos. (Burney, 2012).
FACTOR DESCONOCIDO	Infertilidad en la cual no se determina la causa (masculina o femenina), a pesar de evaluaciones en ambas parejas, en ciclos de no donadores. (Sart.org).
FACTOR MASCULINO	Infertilidad causada por problemas con el esperma, esto incluye disminución en el número de espermatozoides o ausencia del mismo. Esto también podría incluir problemas con el movimiento del esperma o su función. (Sart.org).
FACTOR TUBARIO	Infertilidad resultante de la ausencia, bloqueo o enfermedad de la tuba uterina en ciclos de no donadores. (Sart.org).
FIV	Es una forma de tecnología de reproducción asistida, la cual involucra ovocitos capturados de los ovarios, con una exposición posterior al esperma en el laboratorio y subsecuentemente la transferencia de huevos fertilizados / embriones al útero. (Sart.org).
GONADOTROPINAS	Las gonadotropinas son hormonas como FSH y LH utilizados para la inducción de la ovulación. Las gonadotropinas incluyen hMG (gonadotropina menopáusica humana - Pergonal®, Humegon™, Repronex™); hFSH (hormona folículo estimulante humana - Metrodin®, Fertinex™, Bravelle™); FSHr (hormona estimulante del folículo recombinante - GONAL F™, Follistim™); y hCG (gonadotropina coriónica humana - Profasi®, APL®, Pregnyl®, Novarel™, Ovidrel®. (Sart.org).
GONAL-F	FSH recombinante (Sart.org).
SÍNDROME DE HIPER ESTIMULACIÓN OVÁRICA	El síndrome de hiperestimulación ovárica es una condición que puede ser el resultado de la inducción de la ovulación que se caracteriza por el agrandamiento de los ovarios, retención de líquidos y aumento de peso. (Sart.org).
HISTERECTOMIA	Una histerectomía es la extirpación quirúrgica del útero. La histerectomía se puede realizar a través de una incisión abdominal (laparotomía), a través de la vagina (histerectomía vaginal), o por medio de laparoscopia asistida por histerectomía vaginal (HVAL). (Sart.org).
ICSI	Inyección intracitoplasmática del espermatozoide

	se realiza cuando un espermatozoide único se inserta directamente dentro de un ovocito único con la espera de lograr la fertilización. (Sart.org) .
INCIDENCIA	Es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado. (Fernández, 2004) .
INFERTILIDAD	Mujeres que no logran un embarazo después de doce meses o más, a pesar de presentar relaciones sexuales sin protección. (ASRM, 2012) .
INFERTILIDAD PRIMARIA	Mujeres que no logran un embarazo después de doce meses o más, a pesar de presentar relaciones sexuales sin protección. Sin antecedente previo de haber logrado un embarazo. (ASRM, 2012) .
INFERTILIDAD SECUNDARIA	Mujeres que no logran un embarazo después de doce meses o más, a pesar de presentar relaciones sexuales sin protección. Con antecedente previo de haber logrado un embarazo. (ASRM, 2012) .
MERAPUR	hMG recombinante (Sart.org) .
NEURECTOMIA	Operación quirúrgica que consiste en la extirpación de un nervio. (Burney, 2012) .
OVIDREL	hCG recombinante. (Sart.org) .
OVOCITOS	Un óvulo; o el huevo antes de que se libera durante la ovulación. (Sart.org) .
PREVALENCIA	Cuantifica la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad en un momento o periodo de tiempo determinado. (Fernández, 2004) .
PROTOCOLO CORTO	Tratamiento para la inducción de la ovulación, en pacientes anovulatorias infértiles, el tratamiento adyuvante con análogos de la GnRH para prevenir la luteinización prematura. En el caso del protocolo corto el agonista empieza a administrarse entre el primero y el tercer día del ciclo aprovechando el efecto Flare up. (Sart.org) .
PROTOCOLO LARGO	Tratamiento para la inducción de la ovulación, en pacientes anovulatorias infértiles, el tratamiento adyuvante con análogos de la GnRH para prevenir la luteinización prematura. En el caso del protocolo largo el agonista empieza a administrarse a mitad de la fase lútea del ciclo previo. (Sart.org) .
PROTOCOLO STEP-DOWN	Protocolo de disminución gradual, la terapia se inicia con 150 UI de FSH después de un sangrado espontáneo o inducido con progesterona, y cuando se alcanza a desarrollar un folículo mayor 10 mm, la dosis se disminuye a 112.5 UI / día, seguido por una disminución 75 UI/día por tres días más.

	Después se administra hCG para inducir la ruptura folicular. (Sart.org) .
SALPINGOFORECTOMÍA BILATERAL	Es un procedimiento quirúrgico que comprende la extirpación de las salpinges y ovarios. (Sart.org) .
TASA DE IMPLANTACION	Es el reporte por ultrasonido de la frecuencia cardiaca fetal o el número de recién nacidos vivos más recién nacidos muertos sobre el total de número de embriones transferidos en ciclos de no donadores. (Sart.org) .
EMBARAZO CLÍNICO	Es el reporte por ultrasonido de un saco gestacional. (Sart.org) .
TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	Técnicas de Reproducción Asistida son todos los tratamientos que incluyen la manipulación de los ovocitos, el esperma y / o embriones. Algunos ejemplos de ART son la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos (GIFT), transferencia de trompas etapa pronuclear (PROST), la transferencia de embriones de trompas (TET), y la transferencia intratubárica de cigoto (ZIFT). (Sart.org) .

(Sart.org) .http://www.sart.org/Topics_Index/ consultado 7 julio 2015

INTRODUCCION

La endometriosis se define como la presencia y proliferación de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera del útero que induce una reacción inflamatoria crónica. Afecta entre un 6-11% de las mujeres en edad reproductiva asociándose a un alto grado de morbilidad. Incluyendo la presencia de dolor pélvico crónico e infertilidad. La prevalencia real de la enfermedad tiene un estimado de 2 al 10% en la población ginecológica general, pero de hasta un 50% en las mujeres infértiles. Se estima que existen 176 millones de mujeres afectadas a nivel mundial. Se conoce que las lesiones aparecen por la pérdida de tejido endometrial durante las menstruaciones, metaplasia celómica y distribución linfática en individuos inmunológicamente y genéticamente susceptible. **(ESHRE, 2013)**.

MARCO TEÓRICO

Prevalencia en el mundo.

La asociación entre la endometriosis y la infertilidad está bien sustentada en toda la literatura, pero una definición en la relación causa-efecto aún es controversial. La prevalencia de la endometriosis aumenta dramáticamente de un 25% a 50% en mujeres con infertilidad, y de un 30% a 50% de las mujeres con endometriosis que tienen infertilidad. La tasa de fecundidad en las parejas en edad reproductiva sin infertilidad es alrededor de un 15% a 20%, mientras que la tasa de fecundidad en mujeres con endometriosis no tratada se estima en un rango de 2% a 10%. Las mujeres con endometriosis leve se ha demostrado que tienen una probabilidad significativamente menor de embarazo durante un período de 3 años que las

mujeres con infertilidad inexplicable (36% vs 55%, respectivamente). **(Matthew, 2012).**

Patogénesis

La patogénesis de la endometriosis es desconocida pero hay varias teorías principales, incluyendo la menstruación retrógrada, la inmunidad alterada, metaplasia celómica, y diseminación metastásica. La investigación reciente también propone células madre y herencia genética de la enfermedad. **(Matthew, 2012).**

La teoría más ampliamente aceptada, es la menstruación retrógrada, fue propuesta por Sampson en la década de 1920 y establece que el tejido endometrial se transporta de una manera retrógrada a través de las trompas de Falopio a la cavidad peritoneal. Las células endometriales se adhieren a las células mesoteliales peritoneales, establecen un suministro de sangre, proliferan, y producen implantes endometriales. Sin embargo, la incidencia de la menstruación retrógrada es similar en mujeres con y sin endometriosis, por lo que la patogénesis parece ser un mecanismo multifactorial. **(Matthew, 2012).**

En la década de 1960, Ferguson y sus colegas propusieron que la *metaplasia celómica* también puede contribuir al desarrollo de la endometriosis. Se deriva de la teoría de que el peritoneo contiene células indiferenciadas que pueden diferenciarse en células del endometrio. Otra teoría sostiene que el tejido menstrual se desplaza desde la cavidad endometrial a través de los canales

linfáticos y venas a sitios distantes, lo que podría atribuir a los implantes que se encuentran fuera de la cavidad pélvica. **(Matthew, 2012).**

Las mujeres con endometriosis presentan la inmunidad alterada, lo que les impide eliminar fragmentos que aparecen en menstruación retrógrada y las células endometriales. Esto ayudaría a explicar por qué algunas mujeres con la menstruación retrógrada desarrollan endometriosis, mientras que otras no lo hacen. La inmunidad celular, se cree que es deficiente en los pacientes con la enfermedad; los leucocitos son incapaces de reconocer el tejido endometrial que no está en su localización normal. También se ha encontrado una disminución en la citotoxicidad de las células endometriales secundarias a defectos en la actividad de las células naturales asesinas. En las mujeres con endometriosis, hay un mayor número de leucocitos y macrófagos en los implantes endometriales y en el líquido peritoneal. Estas células secretan citoquinas y factores de crecimiento (interleucinas 1, 6 y 8; factor de necrosis tumoral; VEGF en el medio peritoneal). El efecto final es la proliferación de implantes de endometriosis con mayor aporte vascular. **(Matthew, 2012).**

Además de la menstruación retrógrada, metaplasia celómica, y la inmunidad alterada, nueva investigación está demostrando cada vez más que las células madre y la genética pueden jugar un papel causando endometriosis. **(Matthew, 2012).**

Hasta el momento la etiología de la endometriosis, no se encuentra completamente definida, ni existe un consenso en un origen celular de la misma.

Desde el avestamiento del genoma humano en 2001, se ha encontrado que se relaciona con una herencia multifactorial. Los desórdenes multifactoriales o poli génicos; como la endometriosis, se encuentran determinados por los múltiples genes con alteraciones alélicas. Sugiriendo entre los genes involucrados al 10q26 y el 20p13. Describiendo también la insensibilidad a progesterona, alterando la implantación e inflamación en la endometriosis, encontrando el polimorfismo PROGINS. Otros de los factores genéticos descritos están los polimorfismos en genes involucrados en la regulación de las citoquinas incluyendo al factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1-B, interleucina 6, 10 y sus receptores. Los últimos estudios realizados por Simpson y Lamb, determinan su componente hereditario, calculándose un Riesgo Relativo para endometriosis en hermanas de 5.2 ($p < 0.001$), mientras que la SOGC indica que la probabilidad de endometriosis es de 3 a 10 veces mayor en familiares de primer grado. La endometriosis se da principalmente en las mujeres en edad reproductiva y suele tener una regresión durante la menopausia y posterior a la realización de una ooforectomía; por lo que el desarrollo de la misma es dependiente de la presencia de hormonas esteroideas sexuales, particularmente de los estrógenos. Se ha evaluado el riesgo de endometriosis con polimorfismos mono nucleótidos, en genes responsables de la respuesta a estrógenos y progesterona, incluyendo CYP17A1, CYP19A1, ESR1, ESR2, PGR, HSD 17B1, HSD17B2 y otros relacionados a los cateloestrógenos incluyendo CYPA1a y CYP1A2; otros involucrados en la inactivación de los estrógenos, cateloestrógenos o sus productos incluyendo COMT. **(Dun, 2010).**

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de endometriosis son desconocidos puesto que involucra factores epigenéticos y exposición ambiental. Dentro de los factores conocidos se encuentra: la presencia de talla alta, raza caucásica y la historia de infertilidad. Dentro de los factores ambientales relacionados se encuentra el contacto químico con sustancias como los filtros UV de Benzofenona, pesticidas, y químicos, con pobre relación, mientras que el contacto con químicos con el cadmio incrementa 3.4 veces el riesgo de desarrollo de endometriosis, siendo considerados como metaloestrógenos. Otros metales de relevancia se encuentran el níquel, hierro y cobre asociados a estrés oxidativo. **(Johnson, 2013).**

Endometriosis Asociado A Infertilidad

Actualmente la evidencia y mecanismos propuestos con respecto a cómo la endometriosis afecta negativamente la fertilidad, está enfocado a como se distorsiona la anatomía pélvica, y la fecundidad se reduce a través de interrupción mecánica, tales como adherencias pélvicas. Estas interrupciones afectan la liberación del ovocito, alteran la motilidad del espermatozoide, provocar contracciones desordenadas del miometrio, y afectar la fertilización y transporte del embrión. **(Matthew, 2012).**

Las mujeres con endometriosis presentan menor capacidad de implantación y una disminución en la tasa de embarazo. Se desconocen los mecanismos intrínsecos del endometrio y del embrión en relación con el proceso de implantación. La

función peritoneal afectada se demuestra en pacientes con endometriosis por el incremento del volumen de líquido peritoneal, así como concentración de prostaglandinas, proteasas, citosinas (IL-1, IL-6, TNF-alfa, citocinas angiogénicas, IL-8, VEGF) producidas por macrófagos. Llevando a un ambiente inflamatorio, con efectos adversos para los oocitos, espermias e interfiriendo en la función de las trompas de Falopio. La IgG y la IgA, linfocitos y probablemente auto anticuerpos de antígenos endometrial están incrementados en las pacientes con endometriosis. Estas anomalías pueden causar una alteración en la receptibilidad del endometrio y en la implantación. **(ASRM, 2012).**

En las mujeres con endometriosis probablemente se presente un desorden endócrino y ovulatorio, incluyendo un síndrome de folículo luteinizado y no roto, crecimiento folicular anormal, múltiples picos de LH prematuros. Se considera que las pacientes con endometriosis se pueden asociar con una fase folicular más prolongada, con menores concentraciones de estradiol y menor secreción de LH en la fase lútea del ciclo. **(ASRM, 2012).**

Existe evidencia que sugiere que los desórdenes en la función endometrial pueden contribuir en una disminución en la fecundidad en éstas pacientes. Entre los factores probablemente asociados se encuentra a integrina $\alpha\beta3$ la cual funciona como molécula de adhesión, otra es el ligando endometrial de la L-selectina, una proteína que cubre al trofoblasto en la superficie del blastocisto. **(ASRM, 2012).**

La endometriosis se puede asociar a alteraciones en el folículo, con mala calidad del oocito, con recepción endometrial pobre; por las concentraciones alteradas de

citocinas y de progesterona. Los embriones de madres con endometriosis presentan un desarrollo más lento que aquellos de madres sanas. Se ha sugerido que las mujeres con endometriosis cuentan con una reducción en la capacidad de transporte útero-tubario. **(ASRM, 2012).**

En los casos con endometriosis pélvica avanzada, con adhesiones peritoneales extensas, la alteración en el transporte de gametos y embriones es una causa asociada. Sin embargo en mujeres con diseminación peritoneal limitada o implantes endometriósicos limitados y sin adhesiones pélvicas; la etiología de la infertilidad aún permanece incierta. Posiblemente existen factores que contribuyen a reducir la fertilidad como alteraciones en el transporte del espermatozoides, disfunción ovulatoria, la calidad del embrión u oocito alterada, defectos en la implantación, anticuerpos endometriales, incremento en pérdidas recurrentes. **(Hans Kristian, 2012).**

Diagnostico

El diagnóstico de la endometriosis se basa en la presencia de signos y síntomas, la historia clínica, el uso de examen físico, el uso de técnicas de imagen y la confirmación mediante el estudio de patología. La laparoscopia se convierte en una técnica útil para el diagnóstico, estadificación y manejo de la endometriosis. La clasificación más empleada de la ASRM (American Society for Reproductive Medicine) en 1997 la clasifica en 4 estadios principales: mínima, leve, moderada y

severa. (Anexo 1). Aunque esta clasificación no se traspola al grado de dolor asociado, ni a la presencia de infertilidad, además de que ésta clasificación está limitada a casos de endometriosis superficial sin poder estadificar a la endometriosis profunda. **(ESHRE, 2013)**.

Estadio	Afección	Puntaje
I	Mínima	1-5
		Implantes aislados y sin adherencias.
II	Leve	6-15
		Implantes superficiales y adheridos o esparcidos sobre la superficie del peritoneo y ovarios.
III	Moderada	16-40
		Implantes múltiples que yacen en la superficie o invasivos, con adherencias peritubarias o periováricas.
IV	Severa	Más de 40
		Implantes múltiples, incluye grandes endometriomas y adherencias extensas.

Tratamiento de la endometriosis

El manejo quirúrgico de la endometriosis, fue la primera propuesta de tratamiento de la que se tiene constancia escrita cuando Diesterweg publicó un caso intervenido en 1883. A partir de entonces, se ha pasado de una actitud totalmente radical a un tratamiento conservador, algo especialmente impulsado por su estrecha relación con la infertilidad y la necesidad de preservar los órganos reproductores internos al máximo. La evaluación del efecto de los tratamientos quirúrgicos en endometriosis asociada a dolor es difícil porque pocos ensayos

clínicos controlados se han realizado. Tanto el tratamiento médico como el quirúrgico son efectivos para el manejo del dolor pélvico asociado a endometriosis, pero las ventajas de la cirugía están en evitar algunos efectos secundarios presentes con los medicamentos, así como posiblemente tenga una menor tasa de recurrencia. Existe una gran variedad de procedimientos laparoscópicos que pueden ser practicados en las pacientes con endometriosis, teniendo los siguientes: lisis de adherencias, escisión o ablación de implantes peritoneales, resección de los endometriomas, manejo de la endometriosis en el sistema genitourinario o gastrointestinal, restauración del fondo de saco de Douglas, sección de ligamentos uterosacros, neurectomía y el tratamiento radical. **(ESHRE, 2013).**

Se puede considerar dos formas de manejo quirúrgico, una conservadora y otra radical. El tratamiento conservador busca preservar la integridad del aparato reproductor, tratando de eliminar la mayor cantidad posible de focos, nódulos y placas endometriósicas, liberar las adherencias que comprometen su función y reseca los endometriomas ováricos dejando la cavidad pélvica libre de enfermedad. Por otro lado el tratamiento radical que implica además provocar una castración al retirar los ovarios, pudiendo complementarse con una histerectomía con salpingooforectomía bilateral, si se estima conveniente y está indicada en los casos de que la sintomatología dolorosa no ceda a ningún tipo de tratamiento. **(Johnson, 2013).**

El tratamiento quirúrgico se recomienda como la primera línea de manejo cuando hay dolor pélvico con la sospecha clínica de endometriosis y la paciente desea lograr un embarazo lo antes posible o cuando hay evidencia clínica o por ultrasonido de endometriomas o endometriosis profunda. También está indicado cuando el dolor es refractario al tratamiento médico o cuando no se ha logrado embarazo con técnicas de reproducción asistida, en pacientes con sospecha de endometriosis o con endometriosis comprobada **(Ibrahim, 2013)**.

Los endometriomas se definen como quistes ováricos ocupados por endometrio ectópico y son manifestaciones de etapas avanzadas de endometriosis. En las mujeres sometidas a cistectomía ovárica benigna, los endometriomas son un hallazgo común, que comprende el 35% de los diagnósticos por patología. Estos quistes son igualmente frecuentes en las mujeres con endometriosis, con endometriomas documentados en un 20% de mujeres de pacientes con endometriosis. Actualmente las mujeres con endometriomas sin un diagnóstico quirúrgico previo; generalmente se les aconseja seguir la cirugía, ya sea para exclusión de malignidad, alivio del dolor, o ambos. **(Rebecca, 2013)**.

La patogénesis de endometriomas ha sido un área de debate que se remonta a Sampson, quien creía que los endometriomas rotos pueden originar implantes de endometriosis peritoneal. Hipótesis más recientes incluyen que la formación del endometrioma resulta de la invaginación de corteza ovárica afectada por los implantes endometriales superficiales; Otros autores como Nisolle y Donnez han sugerido que endometriomas pueden ser originados por metaplasia del epitelio

celómico invaginado, similar a la formación de muchos tumores ováricos epiteliales. **(Rebecca, 2013).**

La mayor preocupación con el tratamiento quirúrgico de estos quistes es la remoción y/o destrucción inevitable de tejido ovárico sano y posterior disminución de la reserva ovárica. Además, también hay la posibilidad de que el tratamiento quirúrgico promoverá la formación de adherencias que rodean el ovario y deteriorar fertilidad. Sin embargo, el tratamiento médico se asocia con sólo un efecto temporal sobre los síntomas y regresión del endometrioma. En última instancia, se requiere la intervención quirúrgica para la resolución de los síntomas. **(Rebecca, 2013).**

Si se opta por la cirugía, el cirujano también debe sopesar las opciones de cistectomía ovárica frente a la ablación del revestimiento interior del endometrioma. Además, si se opta por la ablación, hay diferentes modalidades propuestas (por ejemplo, cauterio bipolar, láser con dióxido de carbono) que pueden ser utilizados para el tratamiento. Después del tratamiento, la tasa de recurrencia de endometriomas puede ser alta, con datos recientes que muestran hasta una tasa de recurrencia del 30% sin supresión médica postoperatoria; un hecho que complica aún más la toma de decisiones. **(Rebecca, 2013).**

Los ovarios afectados por endometriomas tienen una menor tasa de ovulación espontánea. Se estima que puede ser aproximadamente 30%, en base a estudios de endometriomas unilaterales. Varios estudios han indicado que la presencia de

endometriomas disminuye la capacidad de respuesta del ovario para gonadotropinas. Un meta-análisis de seis estudios prospectivos y retrospectivos demostraron disminuir el número de folículos y ovocitos capturados en pacientes con endometriomas frente a los controles. **(Rebecca, 2013).**

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología ha establecido directrices para ayudar en la gestión de mujeres con endometriomas que se someterán a terapias de reproducción asistida de alta complejidad (ART). En el 2005, la conclusión fue una disminución de la reserva ovárica con la escisión de los endometriomas <4 cm y sin mejora los resultados de fecundación in vitro, por lo tanto, no recomiendan cistectomía en estos casos. La cuestión de si debe o no operarse un endometrioma, antes de la TRA fue aclarada por una reciente revisión Cochrane que analizó 11 ensayos y concluyó que la cistectomía ovárica o la aspiración del quiste no produce mejoras en las tasas de embarazo clínico con FIV-ICSI frente manejo expectante. **(Rebecca, 2013).**

El impacto de los endometriomas en ciclos de TRA y óptima estrategias para el manejo de estas lesiones siguen siendo controvertidas. Sin embargo, en el caso de endometriomas sintomáticos o lesiones grandes (> 4 cm), la cirugía resulta indicada. Áreas donde debe observarse mayor precaución incluyen pacientes con cirugías de repetición previa, los pacientes con enfermedad bilateral, los pacientes con la edad avanzada o previamente documentada la disminución de la reserva ovárica. **(Rebecca, 2013).**

Se ha demostrado mediante un estudio aleatorizado y prospectivo, que en las pacientes con endometriosis es más efectiva la tasa de embarazos en mujeres con inseminación intrauterina + citrato de clomifeno, que coito programado + citrato de clomifeno. Otro estudio también demostró un incremento en la tasa de fecundidad asociado al uso de gonadotropinas. Al llegar éstas pacientes a los 35 años, su fecundidad disminuye. Por lo que requieren de una terapéutica más invasiva, y su plan terapéutico incluye inducción de la ovulación y fertilización in vitro con transferencia de embriones. Mientras que en mujeres en estadio III/IV de endometriosis sin otro factor condicionante de infertilidad se sugiere manejo quirúrgico. Para mujeres con un endometrioma asintomático que se van a someter a fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática; se recomienda la extirpación del mismo. Pero si éste mide más de 4 cm, la cirugía previa al procedimiento se debe considerar porque mejora las tasas de éxito de la fertilización in vitro. En mujeres infértiles con un estadio III/IV de endometriosis, y que han sido sometidas a 1 o más procedimientos quirúrgicos por infertilidad, la inseminación in vitro con transferencia de embriones ofrece una mejor opción terapéutica, con una tasa de embarazos en un segundo intento de hasta un 70%. **(ASRM, 2012).**

Se ha observado que las pacientes con endometriosis severa requirieron mayor estimulación con FSH, en comparación con pacientes que presentaban endometriosis leve. En conclusión las pacientes con endometriosis asociadas a infertilidad tuvieron las mismas tasas de embarazo, y nacimientos en comparación con grupos controles que presentaban sólo factor tubario, durante el tratamiento

con técnicas de reproducción asistida (FIV / ICSI). La excepción se encontró en mujeres que presentaban endometriomas quienes tuvieron menores tasas de éxito en comparación con los diferentes estadios de endometriosis y factor tubario sin endometriosis. **(Hans Kristian, 2012).**

La Fertilización in vitro es actualmente el tratamiento más eficaz de la infertilidad asociada a la endometriosis. La Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida informó que en el 2009, más de 1400 nacidos vivos se registraron en 5600 ciclos de fecundación in vitro en pacientes con endometriosis. Sin embargo, cuando se comparan los datos sobre la eficacia de la FIV para los pacientes con endometriosis frente a los pacientes con otras causas de infertilidad, todavía existe controversia. Un reciente informe sobre la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida de datos mostró que la tasa promedio de nacimientos, de las pacientes sometidas a fertilización in vitro con transferencia de embriones fue de 39,1% para las mujeres con endometriosis en comparación con 33,2% para las mujeres con otras causas de la infertilidad. Esto sugiere que las mujeres con endometriosis parecen tener similar o incluso ligeramente mayor éxito en la fecundación in vitro en comparación con las mujeres con otras causas de infertilidad. Además, un estudio realizado por Opoien y colegas en el 2012 mostraron que excluyendo a las mujeres con endometriomas, y sometiendo solamente a las mujeres en todas las etapas de la endometriosis con agonista de GnRH con esquema de baja regulación, seguida de FIV / ICSI el resultado tuvo una tasa de embarazo similar y tasa de nacidos vivos en comparación con las mujeres con factor tubario. Los pacientes con endometriomas, sin embargo,

mostraron una tasa significativamente menor del embarazo y de nacidos vivos. Del mismo modo, un análisis de la Fertilización Humana y Base de datos de Embriología sugiere que las tasas de nacidos vivos no fueron afectadas por la endometriosis en comparación con infertilidad inexplicable. Además, un estudio realizado por Bukulmez y colegas en el 2001 mostraron que existe evidencia que sugiere que la presencia o extensión de la endometriosis afecta el embarazo clínico o tasa de implantación en pacientes que se someten a ICSI. En resumen, aunque todavía no se sabe en qué grado de endometriosis se afecta la tasa de éxito del FIV, este parece ser la opción de tratamiento más exitoso para los pacientes en todas las etapas de la endometriosis. Además, se considerará la supresión de la ovulación pretratamiento para ayudar a suprimir las citoquinas inflamatorias y reducir la presencia de la enfermedad antes de que cualquier forma de terapia de reproducción asistida. En los pacientes con endometriomas, se necesita más investigación para evaluar su efecto en el FIV / ICSI y si la intervención quirúrgica previa al ART aumenta su tasa de éxito. **(Matthew, 2012).**

JUSTIFICACIÓN

- Se sabe que la endometriosis, es un factor que interviene de forma deletérea en el éxito de una terapia compleja de reproducción asistida (FIV/ICSI).
- En nuestro medio, no se han realizado estudios analíticos que establezcan la relación entre endometriosis y éxito en las terapias de reproducción, por lo que es de vital importancia generar estudios que nos revelen el impacto de ciertos factores de riesgo en nuestro medio para establecer estrategias que tenga como finalidad mejorar las tasas de éxito de las terapias de reproducción.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la endometriosis en el resultado de pacientes sometidas a FIV/ICSI, en comparación con mujeres con factor tubario sin endometriosis sometidas a FIV/ICSI, en el Instituto Nacional de Perinatología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- En el INPer, no se han realizado estudios analíticos (casos y controles), para establecer la relación entre la endometriosis y el resultado (éxito) en las terapias complejas de reproducción asistida por lo que se pretende establecer esta asociación a través de estadística inferencial, en la población que acude al INPer y se somete a este tipo de terapias.

HIPOTESIS

Hipótesis alterna:

Existe diferencia en resultado perinatal (embarazo) entre pacientes con endometriosis sometidas a FIV/ ICSI en comparación con pacientes con factor tubario sin endometriosis sometidas a FIV/ ICSI.

Hipótesis nula:

No existe diferencia en el resultado entre pacientes con endometriosis sometidas a FIV/ ICSI en comparación con pacientes con factor tubario sin endometriosis sometidas a FIV/ ICSI.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo del estudio es conocer la asociación entre los resultados de los ciclos de FIV/ICSI en relación a la tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo en las mujeres con endometriosis grado III y grado IV con presencia de endometriomas menores de 4cm (grupo casos) en comparación con mujeres con factor tubario como única causa de infertilidad (grupo control).

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Ponderar a la endometriosis como factor de riesgo que interfiere en el resultado de FIV/ICSI en mujeres que acuden al INPER.
2. Conocer las tasas de implantación y establecer las diferencias entre el grupo de casos y controles.
3. Determinar la tasa de embarazos clínico y diferencias establecidas entre el grupo de casos y de controles.
4. Determinar la tasa de recién nacidos vivos y diferencias establecidas entre el grupo de casos y de controles.

TIPO DE ESTUDIO

- Por finalidad del estudio: Analítico (Determinación de riesgo con enfoque retrospectivo).
- Por secuencia temporal: Transversal.
- Por control de la asignación de los factores del estudio: No experimental (observacional).
- Por inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos: Retrospectivo.
- Por procedimiento de recolección de la información: Retrolectivo.

- Estudio De Casos y Controles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, se llevó a cabo un estudio que involucró a las pacientes con endometriosis severa que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad de enero 2011 a enero 2014. Se incluyeron a todas las pacientes con infertilidad primaria y secundaria con endometriosis grado III y IV (con presencia de endometriomas menores de 4cm) diagnosticada por laparoscopia, estadificada según la clasificación de la ASRM (1996) y se compararon con un grupo control de pacientes sin endometriosis en la laparoscopia con infertilidad por factor tubario. Se excluyeron las pacientes con endometriosis grado I y II.

La proporción casos: controles fue de 1.7:1

Procedimiento

Los protocolos de estimulación ovárica controlada que se realizaron fueron protocolo corto, protocolo step-down y protocolo largo, con el uso de antagonistas de GnRH. Se inició la estimulación con gonadotropinas: FSH recombinante (Gonal-F) en dosis de 150-300 UI/día en el día 2 o 3 del ciclo menstrual y/o hMG (Merapur) en dosis de 150-300 UI/día.

El tratamiento se ajustó de manera escalonada (protocolo step-down) de acuerdo con la respuesta y el tamaño folicular observados durante los seguimientos con ultrasonido transvaginal. En ambos grupos, se ajustó individualmente, según la

edad de la paciente, antecedentes y respuesta ovárica. Cuando se documentó por lo menos un folículo de 14 mm se inició con antagonista dosis 0.25mg (Cetrotide) y con dos folículos o más mayores de 18mm se les administró hCG recombinante (Ovidrel) dosis 250mg. La captura se llevó a cabo 36 horas posteriores a la administración de la hCG. La transferencia embrionaria se realizó a las 72 horas de la captura y a todas las pacientes se les indicó soporte de fase lútea con progesterona vaginal 200 mg cada 8 horas (Utrogestan o Geslutin). A los 14 días pos transferencia se realizó fracción beta de hCG en suero para documentar implantación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CASOS:

- **CRITERIOS DE ENTRADA:**

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con endometriosis grado III y IV diagnosticada por laparoscopia.
- Paciente con factor mixto de infertilidad además de la endometriosis (factor endocrino-ovárico y factor masculino).
- Pacientes con infertilidad primaria y secundaria.
- Pacientes con endometriomas menores a 4cm.
- Pacientes menores de 35 años de edad.

- **CRITERIOS DE SALIDA:**

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que presenten proceso infeccioso activo al momento de iniciar el estudio.
- Pacientes que presenten infecciones de transmisión sexual activa o en tratamiento al momento de iniciar el estudio.
- Pacientes con IMC mayor a 25 kg/m²SC (Sobrepeso clasificación de la OMS).
- Aplicación errónea de medicamento.

- **Criterios de eliminación**

- Respuesta inadecuada a la estimulación hormonal durante la realización del estudio.
- Insuficiente desarrollo del folículo (inferior a 14mm).
- Fallecimiento de alguna paciente incluida.
- Pacientes que no acudieron de forma continua durante el proceso de tratamiento hormonal.
- Datos clínicos que sugirieran hiperestimulación ovárica.
- Cuestión económica de la paciente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CONTROL:

- **CRITERIOS DE ENTRADA:**

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con factor tubario contribuyente a infertilidad.
- Pacientes con infertilidad primaria y secundaria.
- Pacientes menores de 35 años de edad.

- **CRITERIOS DE SALIDA:**

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de endometriosis.
- Pacientes que presenten proceso infeccioso activo al momento de iniciar el estudio.
- Pacientes que presenten infecciones de transmisión sexual activa o en tratamiento al momento de iniciar el estudio.
- Pacientes con IMC mayor a 25 kg/m²SC (Sobrepeso clasificación de la OMS).
- Aplicación errónea de medicamento.

○ **Criterios de eliminación**

- Respuesta inadecuada a la estimulación hormonal durante la realización del estudio.
- Insuficiente desarrollo del folículo (inferior a 14mm).
- Fallecimiento de alguna paciente incluida.
- Pacientes que no acudieron de forma continua durante el proceso de tratamiento hormonal.
- Datos clínicos que sugirieran hiperestimulación ovárica.
- Cuestión económica de la paciente.

CATEGORIZACION DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	CATEGORIZACIÓN	DEFINICIÓN
Edad	Cuantitativa continua	Variable demográfica
IMC	Cuantitativa continua	Variable demográfica
Tiempo de infertilidad	Cuantitativa continua	Tiempo de intento para lograr el embarazo.
Endometriosis	Cualitativa ordinal	Presencia y proliferación de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera del útero que induce una reacción inflamatoria crónica.
Factor tubario	Cualitativa nominal	Es un factor que puede consistir en la obstrucción de las salpinges; que impidan el transporte del espermatozoide a la región ampular de la salpinge y por consiguiente impedir la

		fecundación.
Ovocitos capturados	Cuantitativa continua	El número de ovocitos que se capturaron 36 horas posteriores a la administración de la hCG mediante punción y aspiración vaginal con guía ultrasográfica.
Ovocitos fertilizados	Cuantitativa continua	El número de ovocitos fertilizados obtenidos posterior a la inseminación in vitro.
Embriones transferidos	Cuantitativa continua	Son los embriones que se formaron 72 horas posteriores a la captura de ovocitos y su previa fertilización.
Implantación	Cuantitativa continua	Reporte por ultrasonido de la frecuencia cardiaca fetal
Embarazo clínico	Cuantitativa continua	Reporte por ultrasonido de saco gestacional.
Recién nacido vivo	Cuantitativa continua	Numero de recién nacidos vivos al término del embarazo.

CATEGORIZACION DE VARIABLES POR CAUSALIDAD.

Nombre de la variable	Categorización
Endometriosis	Independiente
Embarazo clínico	Dependiente
Recién nacido vivo	Dependiente
Fracción Beta	Dependiente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva: frecuencias, proporciones, medidas de tendencia central (medias), medidas de dispersión (DE).

También se usó estadística inferencial Se determinó la asociación entre la variable independiente y la variable dependiente con la determinación de razón de momios OR (Odds ratio) con intervalo de confianza al 95%

ASPECTOS DE ÉTICA

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación clínica en seres humanos, se cataloga como una investigación, SIN RIESGO, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, y la información se obtuvo de expedientes clínicos, no se realizó intervención alguna con las pacientes. Es un estudio de casos y controles retrospectivo

RESULTADOS DEL ESTUDIO

En periodo comprendido entre enero de 2011 y enero de 2014 se realizaron 700 ciclos de fertilización in vitro o ICSI. Se analizaron 118 ciclos de mujeres con diagnóstico de endometriosis grado III y IV de los cuales 27 (23%) fueron cancelados; 22 (81%) se cancelaron por presentar baja respuesta y 5 (19%) por otras causas (aplicación errónea de medicamento y aspecto económico de la paciente).

Se hizo un estudio de casos y controles retrospectivo con una proporción casos
Del grupo de mujeres con diagnóstico de endometriosis (casos) que completó los ciclos de FIV/ICSI se obtuvieron 91 ciclos, edad 33.3 ± 3.93 años, talla 1.58 ± 0.04 cm, peso 61.8 ± 8.3 kg; las características demográficas se muestran en la tabla 1. De ellas 71 (78%) presentaron infertilidad primaria y 20 (21%) infertilidad secundaria, el tiempo de infertilidad promedio fue de 6.25 ± 3.04 años.

Del grupo de infertilidad por factor tubario se realizaron 57 ciclos de los cuales se cancelaron 4 (7%) por baja respuesta. De este grupo de mujeres 24 (42%) presentaron infertilidad primaria y 33 (58%) infertilidad secundaria, el tiempo de infertilidad promedio fue de 6.5 ± 3.2 años.

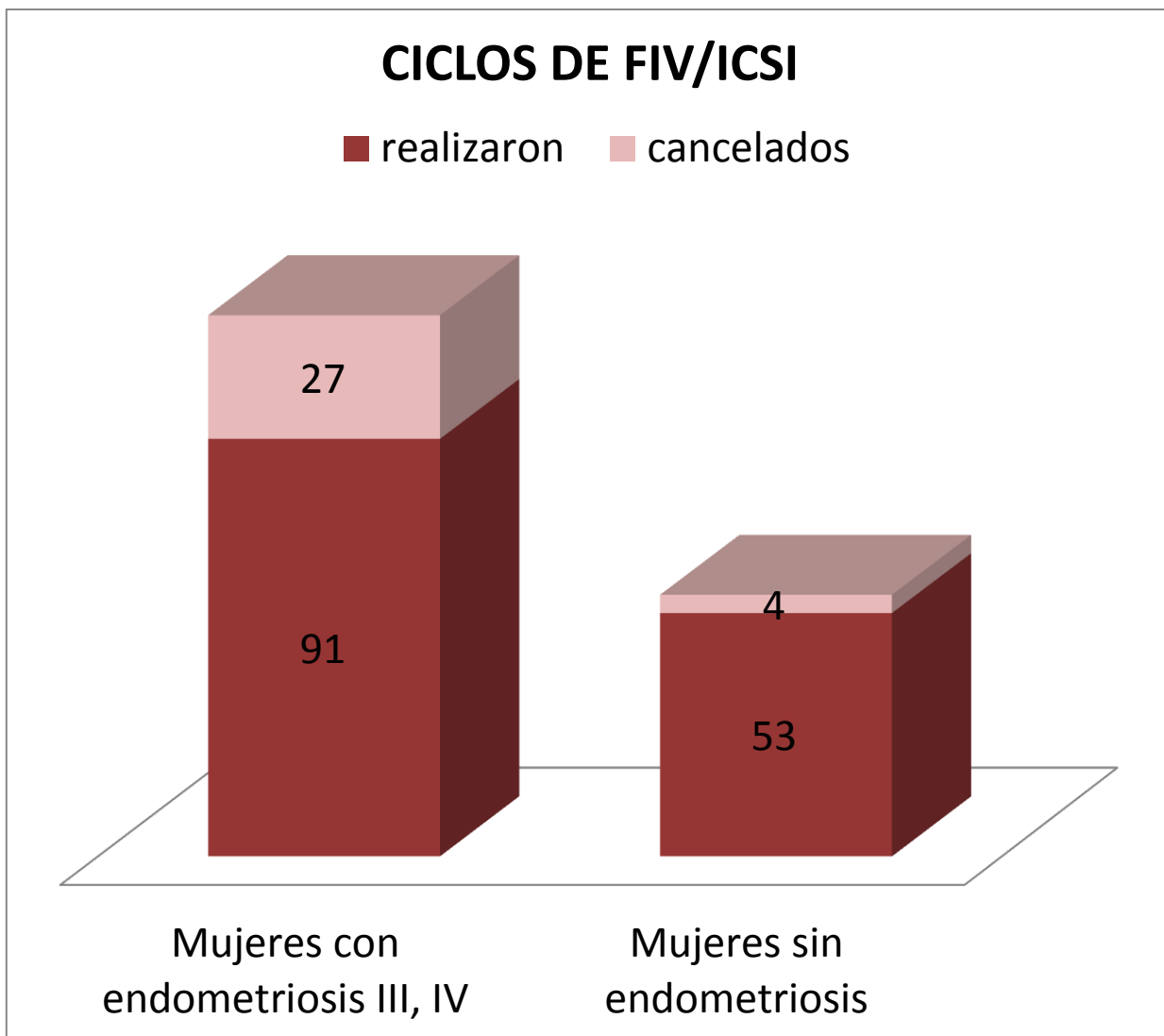
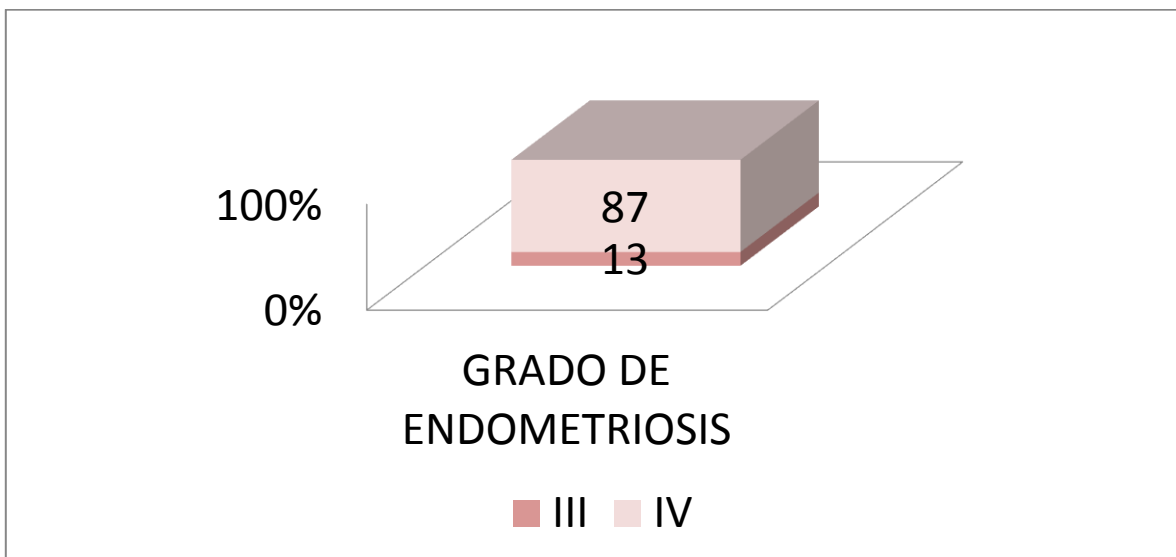
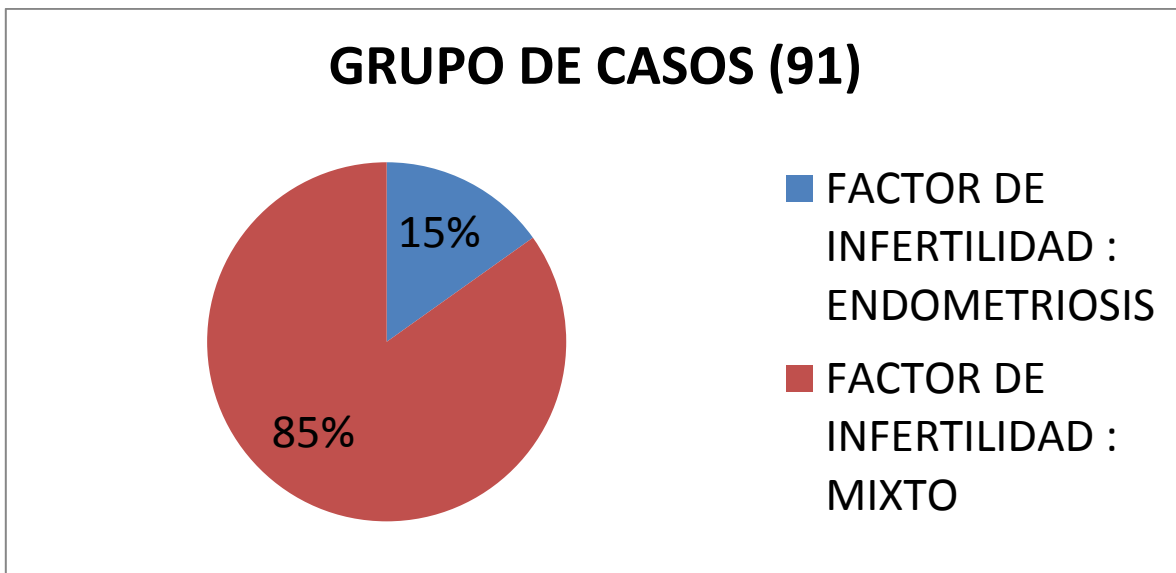


Tabla 1. Características de las pacientes.

Características	Mujeres con endometriosis severa (n= 118) (media + DE)	Mujeres sin endometriosis severa (n= 57) (media + DE)
Edad (años)	33.3 +- 3.93	33.5 +- 4.17
IMC (Kg/m ²)	24.7 +-3.18	25.6 +- 3.06
Tiempo de infertilidad (años)	6.25 +- 3.04	6.5 +- 3.2
FSH basal (mUI/ml)	8.12 +- 4.99	6.44 +- 3.76
LH basal (mUI/ml)	8.04 +- 5.17	6.86 +-
Estradiol basal (pg/ml)	76.87 +- 46.65	36.8 +- 24.96

Del grupo de casos 14 (15%) presentaron sólo diagnóstico de endometriosis como factor de infertilidad y 77 (84%) presentaron factor mixto de infertilidad además de la endometriosis (factor endocrino-ovárico y factor masculino). Se clasificaron de acuerdo al grado de endometriosis obteniendo 12 (13%) mujeres con endometriosis grado III y 79 (87%) mujeres con endometriosis grado IV; de este último grupo se obtuvo un total de 47 mujeres (52%) sin endometriomas y 44 (48%) con presencia de endometriomas menores de 4 cm.



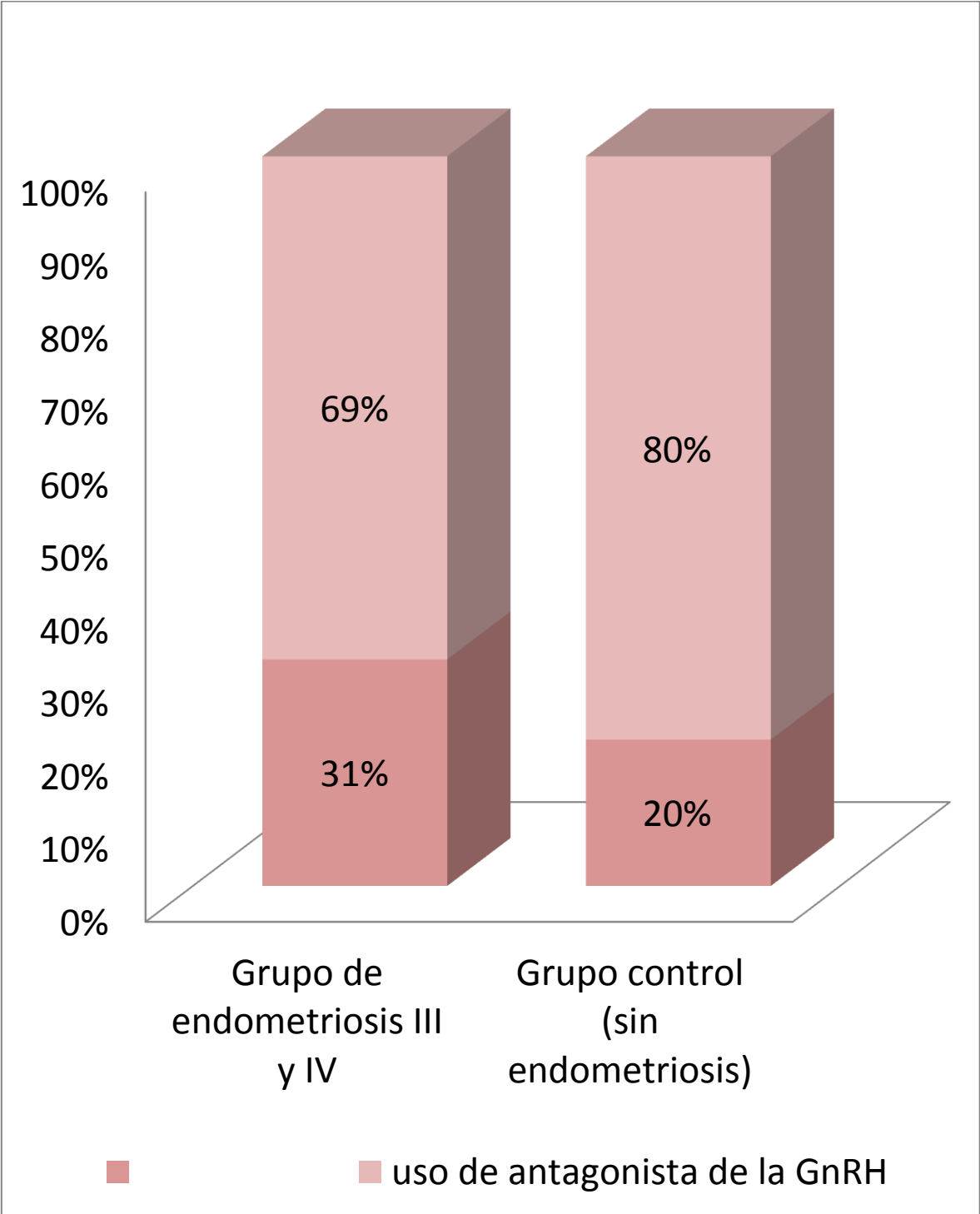
De las mujeres con presencia de endometriomas en el momento de la fertilización in vitro o ICSI se obtuvo: 34 (77%) mujeres con endometrioma unilateral de las cuales 14 (31%) fueron en ovario derecho, 20 (45%) en ovario izquierdo y 10 (23%) mujeres presentaron endometriomas bilaterales.

En relación al tipo de protocolo utilizado en ambos grupos las características se muestran en la tabla 2. El uso de antagonista de GnRH (Cetrotide) se utilizó en 63 (69%) en el grupo de mujeres con endometriosis severa y en 46 (80%) del grupo de mujeres con factor tubario. No se encontró diferencia en cuanto a los días de estimulación, ni dosis total de gonadotropinas utilizada.

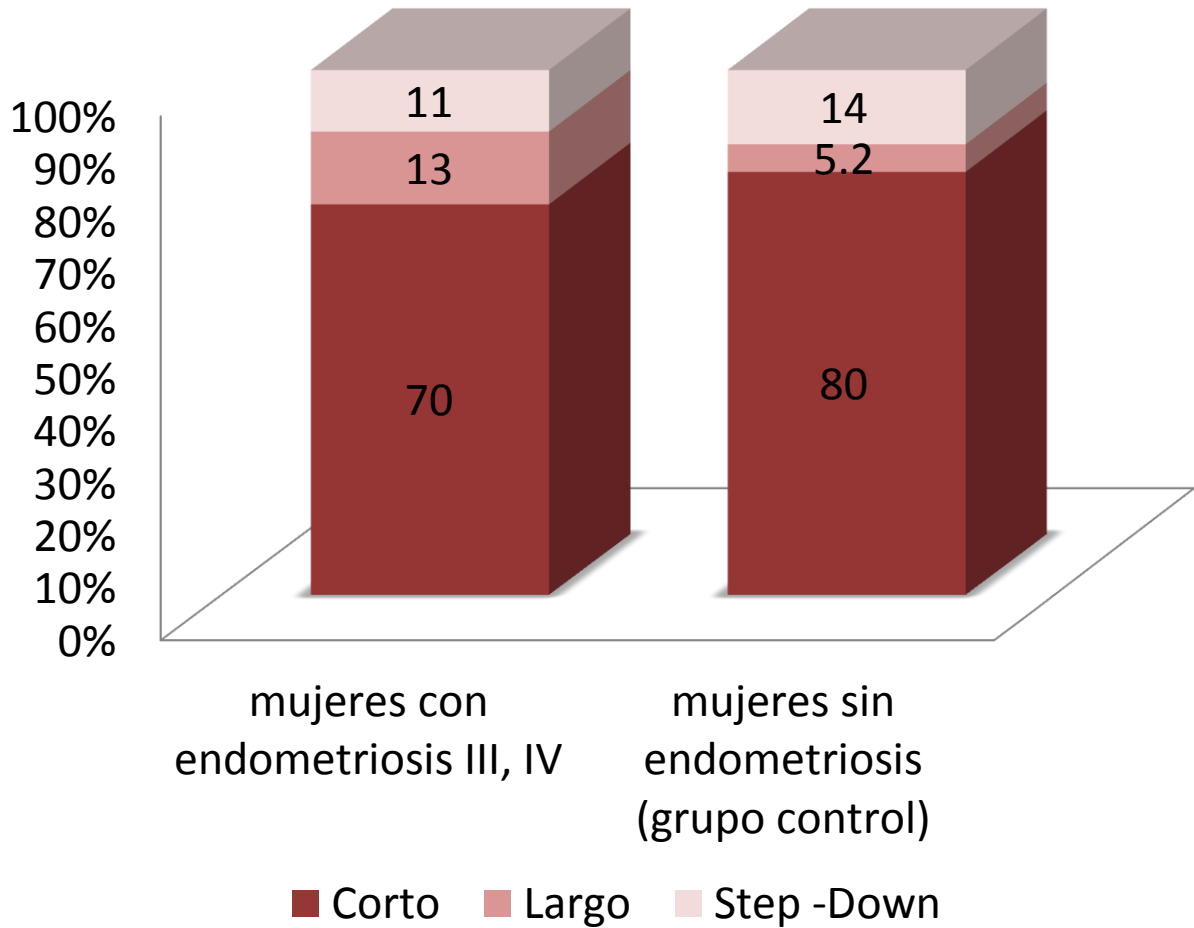
En el grupo de endometriosis III y IV para la estimulación ovárica se utilizó la combinación de FSH recombinante más HMG en un 56% (51 mujeres), a diferencia del grupo control en donde sólo se utilizó esta combinación en 17 mujeres (30%). No se encontró diferencia en relación a los niveles de estradiol y progesterona en el día del disparo con hCG, siendo éstos estradiol 1477 ± 1148.4 pg/ml y 1764 ± 1220.7 pg/ml y progesterona 1.00 ± 0.73 ng/dL y 1.07 ± 0.5 ng/dl, en el grupo de endometriosis y de factor tubario respectivamente.

Tabla 2. Protocolos de estimulación ovárica controlada.

Protocolo	Mujeres endometriosis III y IV	con	Mujeres endometriosis	sin
Corto	64 (70%)		46 (80%)	
Largo	12 (13%)		3 (5.2%)	
Step Down	15 (16 %)		8 (14%)	



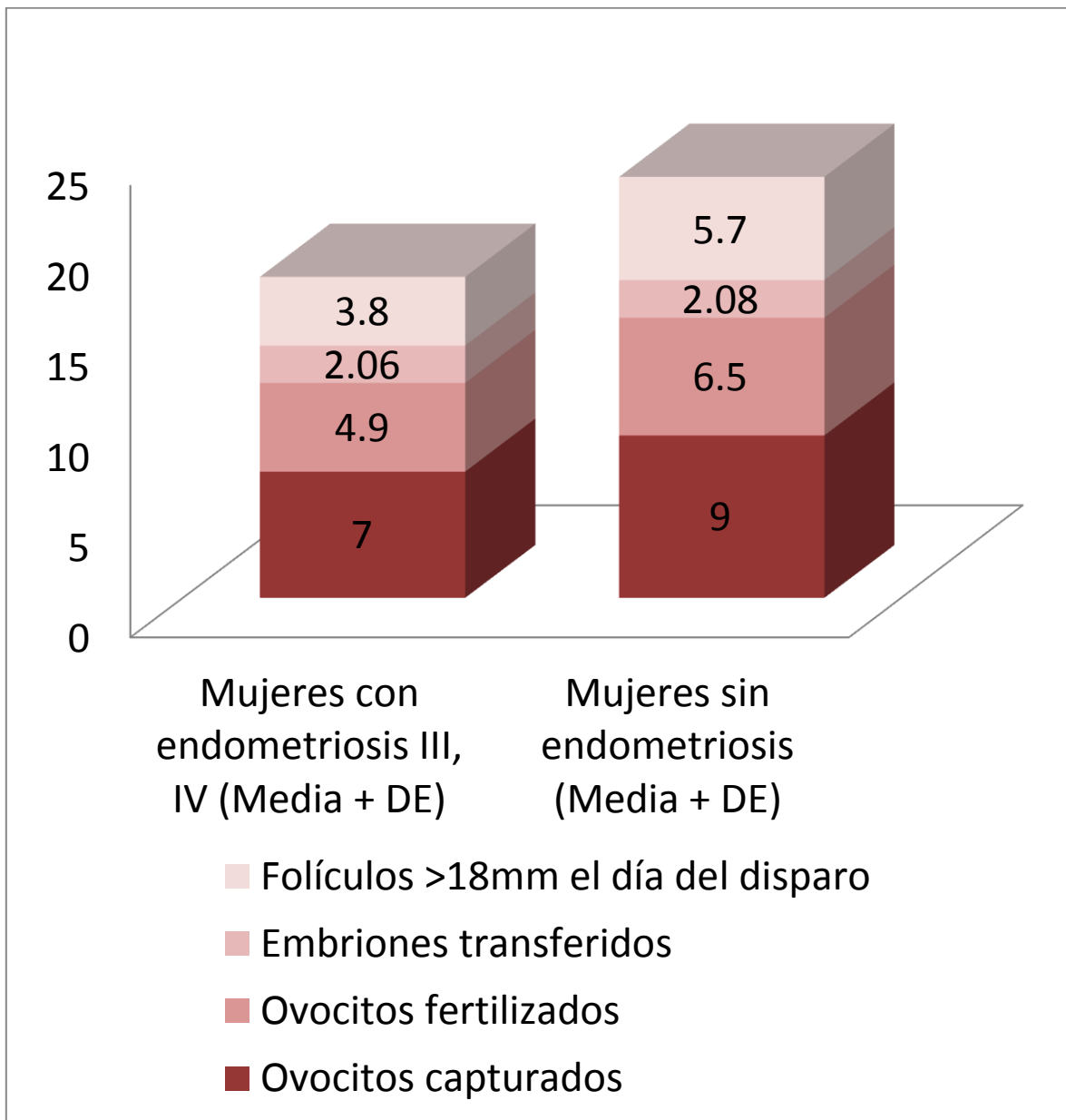
Protocolos de estimulación ovárica



No se encontró diferencia en relación al número de ovocitos capturados, fertilizados ni embriones transferidos, los resultados se muestran en la tabla 3.

TABLA 3 número de ovocitos capturados, fertilizados y embriones transferidos.

Características	Mujeres endometriosis (Media + DE)	con severa	Mujeres endometriosis (Media + DE)	sin
Ovocitos capturados	7 +- 5.6		9 +- 6.7	
Ovocitos fertilizados	4.9 +- 4		6.5 +- 4.1	
Embriones transferidos	2.06 +- 1.1		2.08 +- 1.1	
Folículos > 18 mm el día del disparo	3.8 +- 2.8		5.7 +- 5.1	

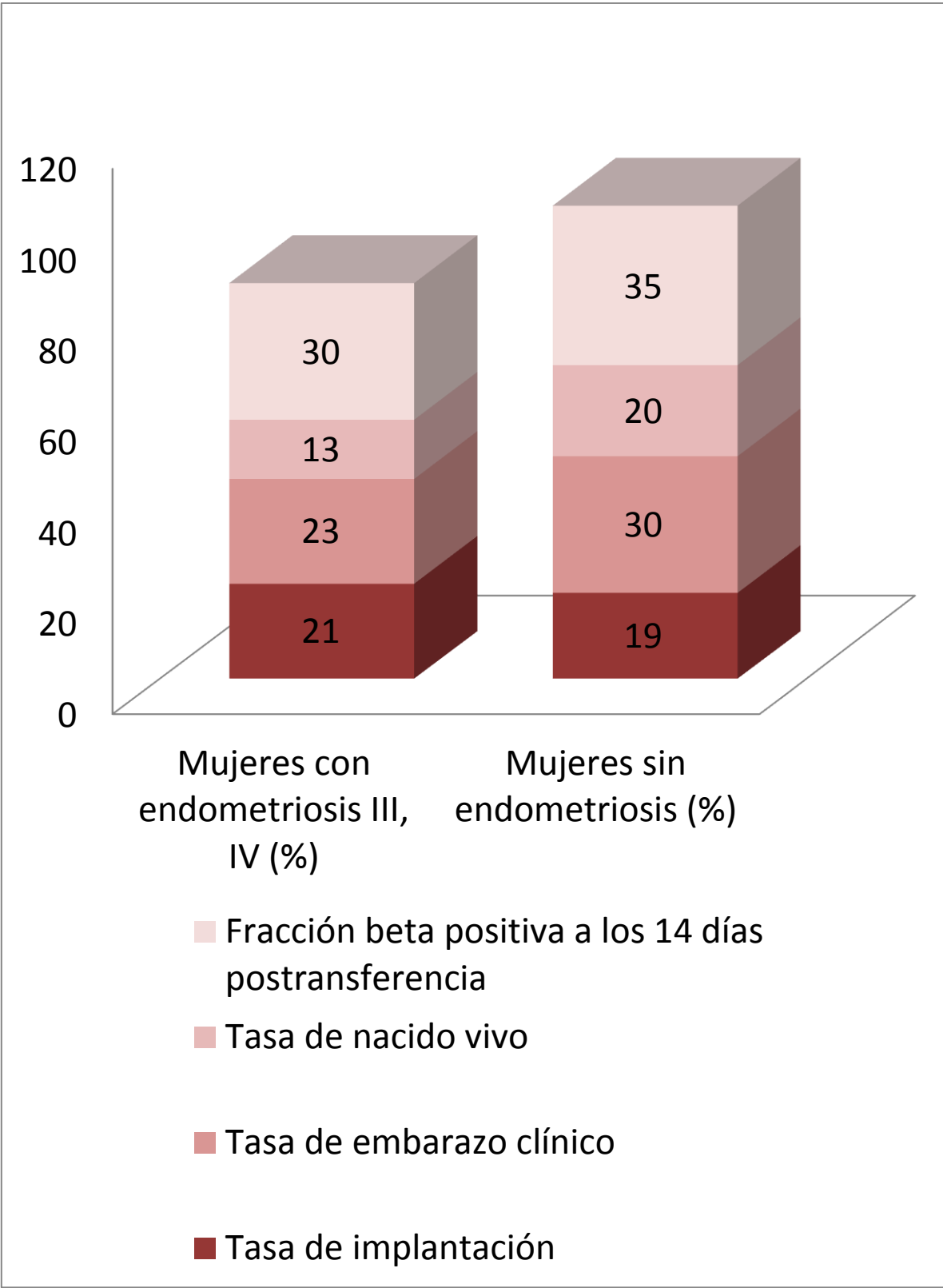


La tasa de implantación por embrión transferido en el grupo con endometriosis fue de 21% y de 19% en el grupo de factor tubario sin endometriosis. Las tasas de embarazo clínico y de nacido vivo en el grupo de endometriosis III y IV se encontraron de 23% y 13% respectivamente, y en el grupo de factor tubario sin endometriosis fueron de 30% y 20% respectivamente, ambos porcentajes se calcularon de acuerdo con el número de mujeres que completaron el ciclo hasta la

transferencia embrionaria siendo 91 pacientes del grupo con endometriosis y 53 pacientes del grupo con factor tubario sin endometriosis. De las 91 mujeres con endometriosis a 27 (30%) y de las 53 mujeres del grupo control a 19 (35%) se detectó fracción beta positiva a los 14 días pos transferencia. Tabla 4.

	Mujeres endometriosis Número (%)	con severa	Mujeres endometriosis Número (%)	sin Número
Tasa de implantación	19 (21%)		10 (19%)	
Tasa de embarazo clínico	21(23%)		16 (30%)	
Tasa de nacido vivo	12 (13%)		11(20%)	
Fracción beta positiva a los 14 días post transferencia	27 (30%)		18 (35%)	

Por otra parte en el grupo de mujeres con endometriomas menores de 4cm (n=44) se detectó en 19 (43%) de ellas una fracción beta positiva a los 14 días pos transferencia. De este grupo 4 (21%) presentaron endometriomas bilaterales y 15 (79%) presentaron endometrioma unilateral.



CALCULO DE ODDS RATIO (Razón de Probabilidades)

Una de las características más importantes en el estudio de casos y controles con enfoque retrospectivo es la determinación de riesgo a través del cálculo de razón de momios (o productos cruzados) que le da un carácter de estudio analítico y nivel de evidencia III.

NIVELES DE EVIDENCIA
Ia: La evidencia proviene de metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.
Ib: La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.
Ila: La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.
Ilb: La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero cuyo efecto puede evaluarse.
<i>III: La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.</i>
IV: La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

US Agency for Health Research and Quality:

Odds Ratio es una aproximación de la asociación

La fórmula general para la determinación de Odds Ratio en los estudios de casos y controles es:

OR= Odds de la exposición de casos / Odds de la exposición de controles

OR= axd/cxb

Para el cálculo general, es necesario un la construcción de un cuadro de 2 por 2.

	Casos (Éxito en resultado obstétrico)	No casos (Sin éxito en resultado obstétrico)	Total
Expuestos (Endometriosis)	a	b	X
No expuestos (Sin Endometriosis)	c	d	X
Total	X	X	X

Tomando en cuenta los números y proporciones de pacientes en cada grupo estudiado, como se muestra en la siguiente tabla:

Determinación del Intervalo de confianza al 95% en Odds Ratio

	Mujeres con endometriosis severa Número (Proporción %)	Mujeres sin endometriosis Número (Proporción %)
Tasa de implantación	19 (21%)	10 (19%)
Tasa de embarazo clínico	21(23%)	16 (30%)
Tasa de nacido vivo	12 (13%)	11(20%)
Fracción beta positiva a los 14 días post transferencia	27 (30%)	18 (35%)

Se efectuó el cálculo de OR, IC al 95%, prueba Chi cuadrado para cada una de las 4 variables dependientes consideradas en este estudio:

1. Implantación
2. Embarazo Clínico
3. Total de Nacidos Vivos
4. Fracción Beta de hGC positiva (embarazo bioquímico)

Determinación de OR respecto a Tasa Implantación

	Casos (Implantación)	No casos (No implantación)	Total
Expuestos (Endometriosis)	19	72	91
No expuestos (Sin endometriosis)	10	43	53
Total	29	115	144

$$OR = \frac{axd}{bxc}$$

$$OR = 1.1347$$

$$IC95\%: 0.4831 - 2.6651$$

Interpretación: Respecto a la variable dependiente “Tasa Implantación” en 19 pacientes del grupo con endometriosis se logró este resultado (proporción 21%) en comparación con 10 pacientes (proporción 19%) del grupo sin endometriosis con factor tubario. Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de endometriosis e Implantación, se obtuvo un OR de 1.13 con IC 95% 0.48 a 2.66, el resultado de este OR es muy

cercano a la unidad, lo que se traduce como ausencia de asociación entre variables y la cantidad de veces de que la implantación ocurra va a ser casi igual con o sin la presencia de endometriosis, en este caso 1.1:1. De la misma manera, el intervalo de confianza es muy estrecho y abarca la unidad, lo que refuerza el hecho de no haber diferencia entre los 2 grupos.

Para complementar la interpretación del OR se calculó la probabilidad mediante la fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \frac{\text{OR}}{\text{OR} + 1}$$

En este caso Probabilidad = $\frac{1.13}{1.13 + 1}$

Probabilidad = 0.53 con lo cual, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la proporción de mujeres con endometriosis en las que se logró implantación y las mujeres sin endometriosis con embarazo clínico prueba Chi cuadrado 0.08 p=0.77.

Determinación de OR respecto a Embarazo Clínico

	Casos (Embarazo Clínico)	No casos (Sin embarazo Clínico)	Total
Expuestos (Endometriosis)	21	70	91
No expuestos (Sin endometriosis)	16	37	53
Total	37	107	144

$$\text{OR} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

OR=0.6938

IC95%: 0.3236 - 1.4875

Interpretación: Respecto a la variable dependiente “Embarazo Clínico” en 21 pacientes del grupo con endometriosis se logró este resultado (proporción 23%) en comparación con 16 pacientes (proporción 30%) del grupo sin endometriosis con factor tubario. Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de endometriosis y el resultado de embarazo clínico, se obtuvo un OR de 0.69 con IC 95% 0.32 a 1.48, si bien, el valor de OR es menor a la unidad (lo que en términos generales reflejaría asociación negativa), el intervalo de confianza abarca la unidad. Para complementar la interpretación del OR se calculó la probabilidad mediante la fórmula:

Probabilidad= $\frac{OR}{OR+1}$

En este caso Probabilidad= $\frac{0.69}{0.69+1}$

Probabilidad= 0.40, no se encontró diferencia estadística en la proporción de mujeres con endometriosis que lograron embarazo clínico y las mujeres sin endometriosis con embarazo clínico prueba Chi cuadrado 0.89 p=0.34

Determinación de OR respecto al Total de Nacidos Vivos

	Casos (Nacidos vivos)	No casos (No Nacidos vivos)	Total
Expuestos (Endometriosis)	12	79	91
No expuestos (Sin endometriosis)	11	42	53
Total	23	121	144

$$OR = \frac{axd}{bxc}$$

$$OR = 0.58$$

$$IC95\%: 0.2359 - 1.4261$$

Interpretación: Respecto a la variable dependiente “Total de Nacidos Vivos” en 12 pacientes del grupo con endometriosis se logró este resultado (proporción 13%) en comparación con 11 pacientes (proporción 20%) del grupo sin endometriosis con factor tubario. Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de endometriosis y la variable dependiente (de resultado) Total de Nacidos Vivos, se obtuvo un OR de 0.58 con IC 95% 0.23 a 1.42, el resultado de este OR es menor a la unidad, sin embargo el IC abarca la unidad. Para complementar la interpretación del OR se calculó la probabilidad mediante la fórmula:

$$Probabilidad = \frac{OR}{OR+1}$$

En este caso Probabilidad= $\frac{0.58}{0.58+1}$

Probabilidad= 0.36

Se obtuvo una probabilidad de 0.36. No se encontró diferencia estadística en la proporción de mujeres con endometriosis que obtuvieron un embarazo exitoso con recién nacido vivo y las mujeres sin endometriosis que se tradujo al final con recién nacido vivo. Chi cuadrado 1.43 p=0.23.

Determinación de OR respecto a Hormona Gonadotrofina Coriónica Fracción Beta positiva

	Casos (hCG Fracción B positiva)	No casos (hCG Fracción B negativa)	Total
Expuestos (Endometriosis)	27	64	91
No expuestos (Sin endometriosis)	18	35	53
Total	45	99	144

$$OR = \frac{axd}{bxc}$$

OR=0.8203

IC95%: 0.3973 - 1.6936

Interpretación: Respecto a la variable dependiente hGC Fracción Beta positiva” en 27 pacientes del grupo con endometriosis se logró este resultado (proporción

30%) en comparación con 18 pacientes (proporción 35%) del grupo sin endometriosis con factor tubario. Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de endometriosis y la variable dependiente (de resultado) Hormona Gonadotrofina Coriónica Fracción Beta positiva, se obtuvo un OR de 0.82 con IC 95% 0.39 a 1.69, el resultado de este OR es menor a la unidad. El IC abarca la unidad. Para complementar la interpretación del OR se calculó la probabilidad mediante la fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \frac{\text{OR}}{\text{OR} + 1}$$

$$\begin{aligned} \text{En este caso Probabilidad} &= \frac{0.82}{0.82 + 1} \\ \text{Probabilidad} &= 0.45 \end{aligned}$$

No se encontró diferencia estadística en la proporción de mujeres con endometriosis que obtuvieron una Hormona Gonadotrofina Coriónica Fracción Beta positiva a los 14 días post transferencia de embriones y las mujeres del grupo control sin endometriosis que se tradujo al final con Hormona Gonadotrofina Coriónica Fracción Beta positiva a los 14 días post transferencia de embriones. Chi cuadrado 0.29 p=0.59

DISCUSIÓN

A pesar de la asociación bien sustentada entre la endometriosis y la infertilidad, la dificultad de demostrar una relación causal probable se debe a los múltiples mecanismos por el cual la endometriosis puede afectar la fertilidad, esto debido a la heterogeneidad y las variaciones en el fenotipo de la enfermedad. **(Matthew, 2012).**

La evidencia actual y mecanismos propuestos sustentan; el cómo la endometriosis afecta negativamente la fertilidad. En primer lugar la anatomía pélvica se distorsiona y la fecundidad se reduce a través de interrupciones mecánicas, tales como adherencias pélvicas. Estas interrupciones interfieren con la liberación de ovocitos, o alteran la motilidad del espermatozoides, provocar contracciones desordenadas del miometrio, y afectar la fertilización y transporte del embrión. Las mujeres que son infértiles son más propensas a tener la endometriosis en etapas avanzadas. Sin embargo, todavía hay mucha especulación sobre los mecanismos propuestos por el cual los efectos de enfermedades leves impactan negativamente en la fertilidad. **(Matthew, 2012).**

La fertilización in vitro es el tratamiento más efectivo para la endometriosis asociado a la infertilidad. Sin embargo, cuando se comparan los datos sobre la eficacia de la FIV para los pacientes con endometriosis frente a los pacientes con otras causas de infertilidad, todavía existe controversia. **(Matthew, 2012).**

En este proyecto de investigación se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo, en el que se analizaron expedientes de pacientes que acudieron al INPer para tratamiento especializado en periodo de 3 años, en el cual se incluyeron 91 mujeres con diagnóstico de endometriosis grado III y IV con presencia de endometriomas menores de 4cm (grupo casos); como grupo control se incluyeron 51 mujeres con factor tubario y sin presencia de endometriosis. (La proporción casos: controles fue de 1.7:1). Con la finalidad de determinar asociación entre la endometriosis y los resultados de éxito de los ciclos de FIV/ICSI en relación a la tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo en las mujeres se efectuó cálculo de Odds Ratio, se compararon los resultados con el grupo de mujeres con factor tubario como única causa de infertilidad. Se analizaron variables demográficas que fueron similares para ambos grupos con la finalidad de obtener una inferencia más sólida. El promedio de edad para ambos grupos fue muy similar (33.3 años en el grupo de casos Vs 33.5 años en el grupo control); el hecho de tomar grupo de pacientes con promedio de edad semejantes se realizó con la finalidad de evitar un sesgo de resultados debido a la variabilidad biológica que representa realizar mediciones en personas con edades en extremos opuestos. El peso y el IMC son variables documentadas que tienen estrecha relación con un resultados negativos en la fertilización in vitro; como tasas elevadas de cancelación del ciclo y abortos **(Caillon, 2015)**. En este estudio el promedio del índice de masa corporal del grupo control fue similar al grupo de casos (25.6 Vs 24.7 respectivamente), con este factor se obtienen grupos comparables en similitud de circunstancias. El diagnóstico de endometriomas se realizó por medio de laparoscopia, estadificada según la clasificación de la ASMR

(1996) y se compararon con grupos control de pacientes sin endometriosis en laparoscopia con infertilidad por factor tubario.

La Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida informó que en el 2009, más de 1400 nacidos vivos se registraron en 5600 ciclos de fecundación in vitro en pacientes con endometriosis. Un reciente informe sobre la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida de datos mostró que la tasa promedio de nacimientos, de las pacientes sometidas a fertilización in vitro con transferencia de embriones fue de 39,1% para las mujeres con endometriosis en comparación con 33,2% para las mujeres con otras causas de la infertilidad. Esto sugiere que las mujeres con endometriosis parecen tener similar o incluso ligeramente mayor éxito en la fecundación in vitro en comparación con las mujeres con otras causas de infertilidad. **(ASMR /Sart [database on the Internet]. 2012)**. Además, un estudio realizado por Opoien y colegas en el 2012 mostraron que excluyendo a las mujeres con endometriomas, y sometiendo solamente a las mujeres en todas las etapas de la endometriosis con agonista de GnRH con esquema de baja regulación, seguida de FIV / ICSI el resultado tuvo una tasa de embarazo similar y tasa de nacidos vivos en comparación con las mujeres con factor tubario. **(Opoien, 2012)**. En este estudio no se encontró una diferencia estadística en la proporción de mujeres con endometriosis y resultado en implantación, embarazo clínico, total de nacidos vivos y Fracción Beta de hGC positiva y las pacientes sin endometriosis con factor tubario; lo que coincide con los resultados reportados por la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida y estudios reportados a nivel internacional. Del mismo modo, un análisis del Human Fertilization y Base de

datos de Embriología sugiere que las tasas de nacidos vivos no fueron afectadas por la endometriosis en comparación con infertilidad inexplicable. **(Ozkan, 2008)**. En resumen, aunque todavía no se sabe en qué grado de endometriosis se afecta la tasa de éxito del FIV, este parece ser la opción de tratamiento más exitoso para los pacientes en todas las etapas de la endometriosis. Además, se considerará la supresión de la ovulación pretratamiento para ayudar a suprimir las citoquinas inflamatorias y reducir la presencia de la enfermedad antes de que cualquier forma de terapia de reproducción asistida. En los pacientes con endometriomas, se necesita más investigación para evaluar su efecto en el FIV / ICSI y si la intervención quirúrgica previa al ART aumenta su tasa de éxito. **(Matthew, 2012)**.

CONCLUSIONES


1.- En éste estudio no se encontró diferencia entre el grupo de pacientes con endometriosis (casos) y pacientes con factor tubario sin endometriosis (controles) respecto al éxito en tratamiento de FIV/ ICSI

2.- Se debe tomar en cuenta que se comparó un grupo con endometriosis III y IV; y otro grupo con factor tubario (ambas en condiciones patológicas), lo cual pudo condicionar que en este estudio la diferencia no fuese estadísticamente significativa en ambos grupos

3.- Se propone en un futuro, realizar un estudio comparando resultados de FIV/ICSI en pacientes con endometriosis vs ausencia de factor patológico (infertilidad inexplicable) y en otro estudio donde se compara resultados de FIV/ICSI en pacientes con factor tubario vs ausencia de condición patológica (infertilidad inexplicable)

4.- En este caso se acepta la hipótesis nula; no existe diferencia en el resultado entre pacientes con endometriosis sometidas a FIV/ ICSI en comparación con pacientes con factor tubario sin endometriosis sometidas a FIV/ ICSI.

ANEXO 1



American Society for Reproductive Medicine
Revised Classification of Endometriosis

Patient's name _____ Date _____

Stage I (minimal) — 1-5
 Stage II (mild) — 6-15
 Stage III (moderate) — 16-40
 Stage IV (severe) — >40

Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Recommended treatment _____

 Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	Endometriosis	<1 cm	1-3 cm	>3 cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
Posterior cul-de-sac obliteration	Partial		Complete	
	4		40	
Ovary	Adhesions	<1/3 Enclosure	1/3 - 2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16. Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B), black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___%, and B___%. Total should equal 100%.

REFERENCIAS (DE ACUERDO A LA APA)

1. ASRM (2012). The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*.
2. Assisted reproductive technology in the United States: 2010 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproduction registry [database on the Internet]. 2012.
3. Azem F. (1999). Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril*.
4. Ballester M. (2012). Nomogram to predict pregnancy rate after ICSI-IVF cycle in patients with endometriosis. *Hum Reprod*.
5. Bukulmez O, (2001). The presence and extent of endometriosis do not effect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.
6. Burney RO. (2012). Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*.
7. Caillon H. (2015). Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obesity Research & Clinical Practice*.
8. Díaz I. (2000). Impact of stages III-IV of endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril*.
9. Dun E. (2010). Advances in the genetics of endometriosis. *Genome medicine*.

10. Eric, S. (2013). Endometriosis and Assisted Reproductive Technologies: Maximizing Outcomes. *Semin Reprod Med*.
11. ESHRE. (2013). Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology.
12. Fernández, S. (2004). Medidas de frecuencia de enfermedad: incidencia y prevalencia. *Medidas de frecuencia de enfermedad*.
13. Hans K. (2012). In Vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis – associated infertility. *Fertility and Sterility*.
14. Ibrahim A. (2013). Combined Surgical and Hormone Therapy for Endometriosis is the Most Effective Treatment: Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.
15. Johnson N. (2013). Consensus on current management of endometriosis. *Human reproduction*.
16. Kennedy S. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*.
17. Kuivassari P. (2005). Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsen cumulative pregnancy and live born rates. *Hum Reprod*.
18. Matthew L. (2012). Endometriosis and Infertility, A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstet Gynecol Clin N Am*.
19. Navarro J, (2003). How does endometriosis affect infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*.

20. Oehninger S. (1988). In vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET): an established and successful therapy for endometriosis. *Journal of In vitro Fertilization and Embryo Transfer*.
21. Olivennes F. (1995). Endometriosis: a stage by stage analysis—the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril*.
22. Opoien HK. (2012). In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*.
23. Ozkan S, (2008). Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*.
24. Pollack A. (2013). Trace elements and endometriosis. *Reproductive toxicology*.
25. Rebecca F. (2013). Endometriomas and Assisted Reproductive Technology. *Semin Reprod Med*.
26. Somigliana E. (2008). IVFICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod*.
27. (**Sart.org**) .http://www.sart.org/Topics_Index/ consultado 7 julio 2015.
28. Tsolakidis D. (2010). The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility*.