



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

“IMPACTO DE LA ENDOMETRIOSIS EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO EN PACIENTES  
SOMETIDAS A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD”

PRESENTA:

DR. GERARDO ARMANDO PALADINO BARQUERA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JORGE LUIS LEZAMA RUVALCABA

CIUDAD DE MÉXICO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# INDICE

INTRODUCCIÓN .....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
Antecedentes .....	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN .....	5
OBJETIVOS .....	6
Objetivos Primarios .....	6
Objetivos Secundarios.....	6
HIPOTESIS .....	6
MÉTODOLÓGIA.....	7
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES .....	8
DEFINICIÓN UNIVERSAL DE VARIABLES .....	9
METODO.....	10
RESULTADOS .....	12
Características Demográficas .....	13
Rango de edades en pacientes incluidas en estudio.....	13
Diagnóstico principal de infertilidad y tipo de ciclos utilizados en las pacientes. ....	14
Ciclos de estimulación ovárica controlada.....	14
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIÓN .....	20
Aspectos Éticos.....	20
REFERENCIA.....	21

## **RESPONSABLE**

Dr. Gerardo Armando Paladino Barquera

(Residente 2.- año en Biología de Reproducción Humana. HISPAREP, Clínica de reproducción asistida, Hospital Español de México.)

## **ASESOR**

Dr. Jorge Luis Lezama Ruvalcaba

(Hospital Español. Avenida Ejercito Nacional 613. Consultorio 101. Miguel Hidalgo. Ciudad de México.)

## **INTRODUCCIÓN**

La endometriosis es definida como una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. (1) Esta enfermedad afecta considerablemente la salud de quien la padece al generar dolor pélvico, hemorragias uterinas anormales, así como los posibles efectos que genera en la reproducción. (1,2) La incidencia general oscila entre un 6% a 10%, sin embargo, en pacientes con dolor e infertilidad puede llegar a ascender hasta un 30% a 50%. (3)

Existe evidencia que la endometriosis disminuye la tasa de fertilidad mensual comparada con pacientes que no presentan diagnóstico de esta enfermedad, se ha asociado a menor tasa de nacidos vivos. (3) Pacientes con diagnóstico de endometriosis ya sea clínica o por la presencia de endometriomas, se ha asociado a infertilidad, estas pacientes pueden llegar a requerir tratamientos de reproducción asistida e incluso de alta complejidad, sin embargo, el mecanismo exacto y concluyente de la infertilidad asociada a la endometriosis aun es desconocida. (4)

Existe evidencia controversial en cuanto al impacto en las tasas de efectividad de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad tales como fertilización in vitro e inyección espermática intracitoplasmática, este desenlace negativo pudiera estar asociado al tratamiento quirúrgico previo sobre los ovarios o inclusive al efecto deletéreo de la endometriosis sobre los folículos y los ovocitos perse. (5,6)

# MARCO TEÓRICO

## Antecedentes

Las mujeres con endometriosis cursan con infertilidad entre 25% y 40% (3). Se han propuesto múltiples causas implicadas en este proceso, siendo las más estudiadas: Causas mecánicas, distorsión anatómica, adherencias pélvicas y oclusión tubárica. (7)

La Asociación americana de fertilidad desarrollo en 1979 y reclasificó en 1996 por la actual Asociación americana de reproducción asistida, una clasificación de la endometriosis de acuerdo con las lesiones en diversos órganos pélvicos y su profundidad o bilateralidad (Estadio I o mínima, estadio II – Leve, estadio III – moderada, estadio IV – severa). (8) Nisemblat V. y colaboradores publicaron una especificidad de un 96% y una sensibilidad de 93% para el diagnóstico imagenológico de endometriomas con ultrasonido transvaginal, siendo una herramienta diagnóstica no invasiva para diagnosticar endometriosis. (9)

Existen descripciones en cuanto a la asociación de endometriosis y el impacto directo que pudiera generar esta enfermedad en los propios gametos. (6) Abdullah Karaer y asociados realizaron un estudio metabólico en el líquido folicular de 12 pacientes con endometriomas mediante resonancia magnética nuclear con espectroscopía y observaron comparado con un grupo control, mayor cantidad de lactato, piruvato, valina y beta glucosa (10)

Bo Xu. y colaboradores, observaron la estructura de los ovocitos en pacientes con endometriosis y el resultado reproductivo posterior a fertilización in vitro, comparado con un grupo control, ellos observaron alteración en la estructura, DNA y menor masa en las mitocondrias; concluyendo que la endometriosis genera alteración en la calidad ovocitaria. (11) Se ha relacionado la alteraciones en la esteroidogenesis, esta alteración pudiera generar deficiencia en la maduración ovocitaria hacia la metafase II, lo que conllevaría una menor cantidad de ovocitos maduros con deficiencia para fecundarse, esta deficiencia se pudo corroborar en tejido endometrial extrauterino, en donde se observó diferente acción en la enzima P450 necesaria para la correcta aromatización, por lo que se asocia a una disminución de estradiol in situ. (12)

Otra de las alteraciones propuestas a nivel del ambiente folicular es el estrés oxidativo inflamatorio provocado por la endometriosis, promoviendo la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS), Gihan Mansour y colaboradores lograron corroborar en modelos murinos, productos inflamatorios en la endometriosis que provocan mayores alteraciones en el huso meiótico provocando alteración en la alineación de los cromosomas (13).

Debido a la revisión previamente mostrada, se pueden corroborar las múltiples alteraciones que genera la endometriosis directa e indirectamente en los ovocitos y por ende en los ovocitos capturados en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad, impactando en el correcto desarrollo embrionario (14). Realizamos esta investigación para poder determinar el posible impacto que genera la presencia de endometriosis en el líquido folicular comparado con un grupo control en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto será afectado por la presencia de endometriosis en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad?

## JUSTIFICACIÓN

El propósito de este estudio es evaluar si existe diferencia en el desarrollo embrionario a estadio de blastocisto en pacientes con endometriosis sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad comparados con pacientes que no presentan diagnóstico de esta enfermedad.

Aclarar las controversias aun persistentes a nivel mundial en cuanto al impacto negativo directo de la endometriosis sobre el desarrollo embrionario y la alteración que puede generar sobre el pronóstico reproductivo.

Definir con certeza y comprobar el papel de la endometriosis en los diferentes procesos del desarrollo embrionario de esa manera plantear diferentes estrategias en este grupo de pacientes de encontrar alguna diferencia en este estudio.

## OBJETIVOS

### **Objetivos Primarios**

El propósito del estudio es analizar el desarrollo embrionario en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad que presentan diagnóstico de endometriosis comparado con un grupo control y observar si existe diferencia en el desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto.

### **Objetivos Secundarios**

Observar si existe diferencia en el desarrollo embrionario en pacientes con y sin diagnóstico de endometriosis y si presentan como hallazgo datos sugestivos de endometriosis en liquido folicular durante la evaluación del complejo cumulo – ophoro posterior a la captura folicular, de esta manera comparar:

- Número de ovocitos extraídos durante la captura folicular
- Número de ovocitos maduros (MII)
- Numero de ovocitos correctamente fecundados mediante FIV / ICSI
- Número de embriones que se desarrollan a estadio de clivaje (Día 3 de desarrollo embrionario)
- Numero de embriones que desarrolla a estadio de blastocisto (Día 5 o día 6 de desarrollo embrionario)

## HIPOTESIS

### **Hipótesis Alterna**

El desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto es afectado por la presencia de endometriosis en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

### **Hipótesis Nula**

El desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto no es afectado por la presencia de endometriosis en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

# MÉTODOLOGÍA

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo.

Se realizó una recolección de datos en el expediente clínico del departamento de embriología en la clínica de reproducción asistida HISPAREP en el Hospital Español de México de enero del 2016 a diciembre del 2020.

## DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Mujeres de 24 a 46 años con diagnóstico de infertilidad, sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, previa estimulación ovárica controlada.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres en edad reproductiva
- Mujeres con diagnóstico de infertilidad
- Mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad mediante fertilización in vitro o Inyección espermática intracitoplasmática

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pareja con factor masculino severo (Definido como una teratozoospermia menor de 1%, alteraciones morfológicas severas como globozoospermia, fragmentación espermática de DNA >25%).
- Pacientes con diagnóstico de infertilidad y alguna enfermedad reumatológica asociada.
- Pacientes con diagnóstico oncológico previo.
- Pacientes con tratamiento de quimioterapia o radioterapia previa.
- Pacientes con infertilidad mixta (Factor femenino asociado a factor masculino severo).
- Pacientes en las que se realizó inseminación en combinación con ovocitos de donante al realizar la fertilización.



## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes en las que no se obtuvieron ovocitos durante captura folicular.
- Pacientes en las que es imposible evaluar el desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto, ya sea por transferencia o crío preservación de embrionaria en etapa de clivaje.

## **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

### **Variables Categóricas Nominales:**

- Diagnóstico de infertilidad
- Tipo de estimulación ovárica controlada
- Tratamiento de estimulación ovárica controlada
- Medicamentos usados en la estimulación
- Hallazgo sugestivos de endometriosis en líquido folicular

### **Variable categórica Ordinaria**

- Diagnóstico de endometriosis: Estadio III y Estadio IV (Clasificación endometriosis según la ASRM).
- Hallazgo sugestivo de endometriosis en líquido folicular.

### **Variable cuantitativa**

- Edad
- Número de ovocitos extraídos durante la captura folicular
- Cantidad de ovocitos maduros capturados (Ovocitos MII)
- Ovocitos correctamente fecundados.
- Número de embriones a estadio de clivaje
- Número de embriones a estadio de blastocisto

<b>DEFINICIÓN UNIVERSAL DE VARIABLES</b>				
<b>VARIABLES</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>DEFINICIONES OPERACIONALES</b>	<b>DEFINICIÓN UNIVERSAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLES</b>
<b>Edad</b>	Expediente Clínico	Años	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Numérico Continuo
<b>Tipo de infertilidad</b>	Expediente Clínico	Masculino o Femenino: Factor endocrino ovárico, Tubo peritoneal, endometriosis, Uterino, Inexplicable	Incapacidad de concebir un embarazo posterior a 1 año de relaciones sexuales	Categórica Nominal
<b>Ovocitos Capturados</b>	Expediente de laboratorio	Numero de ovocitos	Cantidad de células germinales (ovocitos) presentes en el líquido folicular aspirado de los folículos ováricos, influidos por la etapa del ciclo menstrual o por la hiperestimulación medicamentosa.	Numérica continua
<b>Ovocitos Maduros (Metafase II)</b>	Expediente de laboratorio	Numero de ovocitos	Cantidad de células germinales (ovocitos) en etapa de ciclo celular en meiosis, en metafase 2	Numérica continua
<b>Embriones en estadio de clivaje</b>	Expediente de laboratorio	Numero de embriones	Ser humano en las primeras etapas del desarrollo embrionario a partir de la fecundación hasta el 3.- día con características morfológicas de la especie.	Numérica continua
<b>Embriones en estadio de blastocisto</b>	Expediente de laboratorio	Numero de embriones	Ser humano en las primeras etapas del desarrollo embrionario a partir del 5.- o 6.- con características morfológicas de la especie	Numérica continua
<b>Diagnóstico de endometriosis</b>	Expediente clínico y expediente de laboratorio	Presente o ausente	Diagnóstico realizado por médico tratante al presenciar endometrioma uní o bilateral por ultrasonido o diagnóstico quirúrgico o patológico según la ASRM estadio III o IV.	Categórica dicotómica

<b>Endometriosis en liquido folicular (ELF)</b>	Expediente de laboratorio	Presente o ausente	Hallazgo sugestivo de endometriosis caracterizado por tinte achocolatado en el líquido folicular, referido por el embriólogo.	Categorico dicotómico
---	---------------------------	--------------------	---	-----------------------

### **Variables Independientes:**

- Diagnóstico de endometriosis previo a ciclo de estimulación ovárica, posterior realización de FIV o ICSI. (Diagnóstico objetivo)
- Hallazgo sugestivo de endometriosis en liquido folicular. (Diagnóstico subjetivo).

### **Variable Dependiente**

Desarrollo embrionario hasta el estadio de blastocisto.

## **METODO**

### **Recolección de muestra**

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico del departamento de embriología, recabando información de los ciclos de FIV/ICSI desde enero del 2016 a diciembre del 2020, se analizó información acerca de:

- Los diagnósticos de infertilidad propuestas a ciclos de estimulación ovárica controlada, estimulación ovárica controlada con gonadotropinas, la técnica de alta complejidad realizada, la cantidad de ovocitos durante la captura folicular, la presencia o no de datos sugestivos de endometriosis, la cantidad de ovocitos maduros en metafase 2 (ovocitos MII), el número de embriones que progresaron a clivaje y a blastocistos.
- Se realizó una búsqueda en las mujeres con diagnóstico previo de endometriosis y se corroboró con el expediente clínico.
- Con fines del presente estudio se diagnosticó endometriosis por la presencia de endometrioma uní o bilateral descrita por ultrasonografía o antecedente quirurgico de endometriosis.
- Los casos incluidos en el presente estudio con diagnóstico de endometriosis se clasificaron según la ASRM en Moderada o Severa.
- Todos los ciclos de estimulación ovárica controlada se realizaron a criterio de los médicos tratantes con menotropinas (HMG), gonadotropinas recombinantes (FSH y LH recombinantes, folitropina delta), citrato de clomifeno, letrozol o en combinación.

- En todos los ciclos se realizó previa maduración ovocitaria con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), Gonadotropina Coriónica Humana urinaria altamente purificada (HCG), gonadotropina coriónica humana recombinante o ambas, aproximadamente 34 a 36 horas previo a la captura folicular con el criterio de apreciar la mayoría de los folículos con un diámetro >18mm.
- Durante la captura folicular, todas las aspiraciones foliculares fueron realizadas por médicos ginecólogos con subespecialidad en Biología de la Reproducción certificados, realizadas en el quirófano, bajo anestesia general, por vía endovaginal guiadas por ultrasonografía transvaginal.
- La evaluación del complejo cumulo - ophoro se realizó posterior a la aspiración folicular, evaluado por dos embriólogos certificados, corroborando el grado de expansión ovocitaria y las características de la granulosa, en este momento se documentó por parte del servicio de embriología a las pacientes que presentaron datos sugerentes de endometriosis al observar una coloración achocolatada en el líquido folicular.
- Los ovocitos son evaluados de 4 a 6 horas posterior a la captura, indicando el grado de madurez y morfología ovocitaria, siendo generalmente los aptos para fecundación los ovocitos MII. Se realizó fertilización in vitro (FIV) o Inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) a criterios del servicio de embriología y andrología, para su posterior evaluación dentro de las 18 a 20 horas. Se describió la cantidad de ovocitos correctamente fecundados, las características morfológicas de cada etapa del desarrollo embrionario en el expediente clínico hasta el estadio de blastocisto (se evaluó celularidad, fragmentación, zona pelúcida, en su caso, cantidad de blastómeros, masa celular externa y trofoblasto).
- Los embriones se describieron como bloqueados al presentar más de 24 horas sin adecuada morfología y cinética embrionaria, generalmente presentándose con abundante fragmentación (50%), presencia de cuerpos apoptóticos y sin haber trascendido al siguiente estadio del desarrollo embrionario, por lo que son descartados como embriones viables.

Se utilizó el programa de análisis estadístico: Minitab (Versión 19.2020.01) y el programa Excel Windows 10 para la descripción de significancia estadística, considerando el valor de  $p < 0.05$ . Se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula de Gabaldon 1980 con una N= del grupo experimental de 60 para un Intervalo de confianza del 95% por lo que se asignó el intervalo de 95%.

## RESULTADOS

Se realizaron 529 ciclos de estimulación ovárica controlada de enero 2016 a diciembre del 2020, se excluyeron 94 pacientes, resultando en un total de 435 mujeres incluidas en el estudio (Ver tabla I).

\*Tabla 1

<b>Pacientes Excluidos (N= 94)</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
62	Debido a factor masculino severo en el que se utilizó muestra seminal homóloga para realizar fertilización ovocitaria.
32	No obtención de ovocitos posterior a la estimulación ovárica
	Combinación de ovocitos homólogos y ovocitos de donantes
	Previo tratamiento oncológico antes de la captura folicular.
	Transferencia de embriones en clivaje o Criopreservación.

Dentro del total de pacientes incluidas en el estudio, 376 no presentaron diagnóstico de endometriosis, estas pacientes se asignaron como grupo control. El grupo experimental está conformado por 59 mujeres que presentaron diagnóstico de endometriosis previo al inicio de la estimulación ovárica controlada (Ver tabla II).

\*Tabla 2

<b>Pacientes Incluidas (N= 435)</b>	<b>Diagnóstico de endometriosis previo a FIV/ICSI (Estadio III o IV ASRM)</b>
N=376 (86%)	Sin diagnóstico de endometriosis (Grupo Control)
N=59 (14%)	Diagnóstico de endometriosis

Durante el estudio, 21 pacientes del grupo control al realizar la captura folicular y evaluar el complejo cumulo ophoro, se detectó la presencia de una coloración achocolatada en el líquido folicular, en nuestro centro este hallazgo se documenta como endometriosis en líquido folicular (ELF). Para efectos de nuestro estudio se incluyeron estas pacientes al grupo experimental, total de 80 mujeres, en el grupo antes mencionado (Tabla III).

\*Tabla III

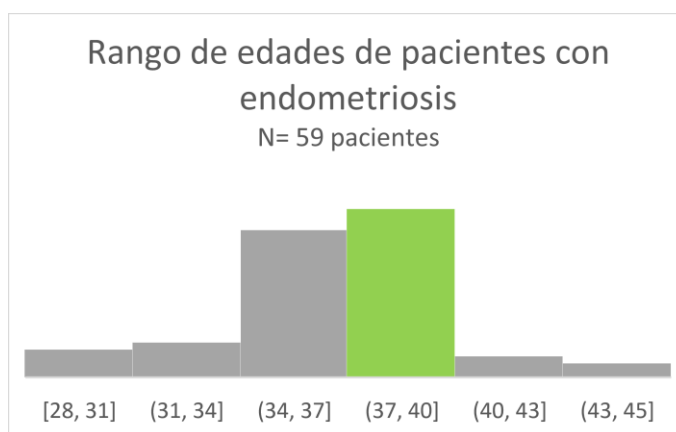
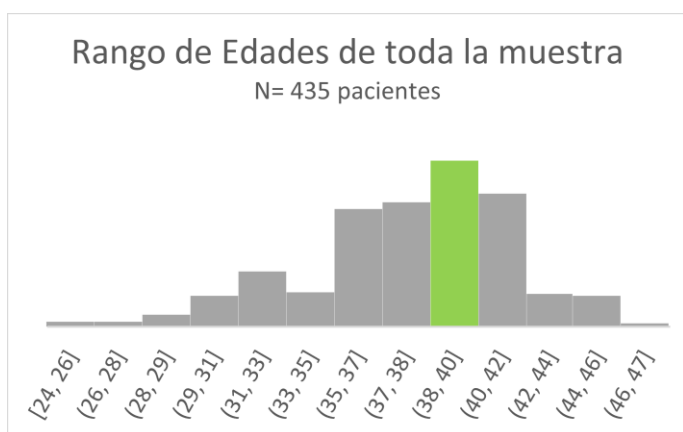
<b>Grupos Experimentales (N= 80)</b>	<b>Diagnóstico de endometriosis (Estadio III o IV ASRM) ± Hallazgos sugestivos de Endometriosis en liquido folicular (ELF)</b>
N=34	Pacientes con diagnóstico de endometriosis sin presencia de ELF
N=25	Pacientes con diagnóstico de endometriosis y presencia de ELF
N=21	Pacientes sin diagnóstico de endometriosis y presencia de ELF

## Características Demográficas

La media de edad en las pacientes incluidas en el estudio (N=435) fue de entre 38 a 40 años en el grupo control y de 37 a 40 años en el grupo estudiado. (Grafica I y II). Los diagnósticos principales por los cuales se decidió ingresar a las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad fue factor femenino: endocrino ovárico, seguido de endometriosis y factor masculino leve, cabe resaltar que las parejas con diagnósticos de factor masculino severo fueron descartadas para excluir este factor cuyo impacto en el desarrollo embrionario es conocido (Tabla IV). La mayoría de los ciclos de estimulación ovárica controlada fueron ciclos antagonistas, únicamente en 9 pacientes se utilizaron esquemas agonistas largos y 9 utilizaron medicamentos orales como citrato de clomifeno o letrozol sin antagonista de la GNRH (Tabla V).

### Rango de edades en pacientes incluidas en estudio.

\*Gráfica I y II



## Diagnóstico principal de infertilidad y tipo de ciclos utilizados en las pacientes.

\*Tabla IV y Tabla V

DIAGNÓSTICO INFERTILIDAD	PORCENTAJE
ENDÓCRINO – OVÁRICO	50%
<b>ENDOMETRIOSIS</b>	<b>14%</b>
MASCULINO	11%
TUBÁRICO	10%
INEXPLICABLE	9%
UTERINO	4%
OTROS	2%
<b>N= 435 (pacientes)</b>	<b>100%</b>

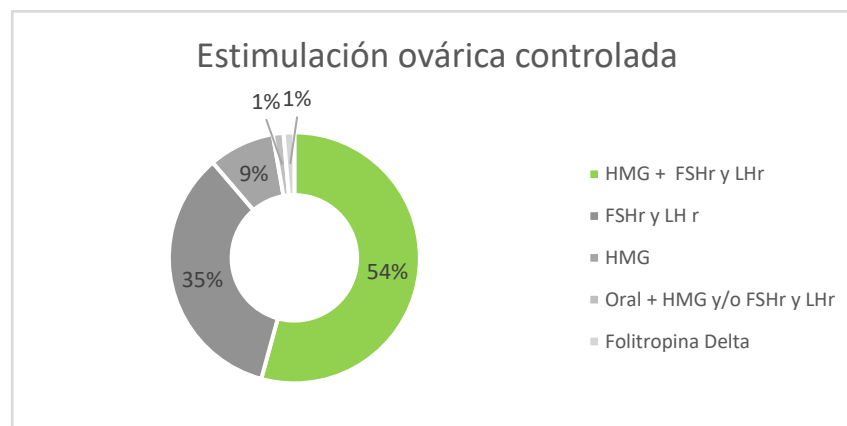
Tipo de ciclo	Pacientes
<b>Antagonista</b>	<b>425</b>
Agonista	9
Oral	1
<b>N= (Pacientes)</b>	<b>435</b>

## Ciclos de estimulación ovárica controlada.

\*Tabla VI

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA	PACIENTES
<b>HMG + FSHr y LHr</b>	<b>236</b>
FSHr y LHr	150
HMG	37
Oral + HMG o FSHr y LHr	6
Folitropina Delta	6
<b>N=</b>	<b>435</b>

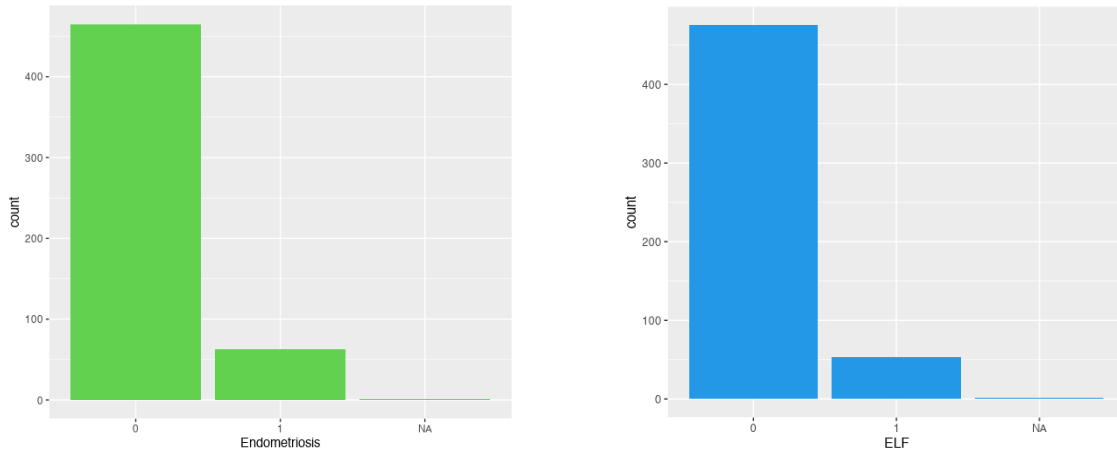
\*Grafico III



## ANALISIS DE RESULTADOS

Se observó en el total de la muestra: Diagnóstico de endometriosis Grado III o IV en el 14% y ELF únicamente como hallazgo en el 10.4% (N=435).

\*Gráfica IV y V



Se analizó el desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto de N= 435 mujeres evaluando las siguientes variables y analizando las respectivas variables numéricas.

\*Tabla VII y VIII

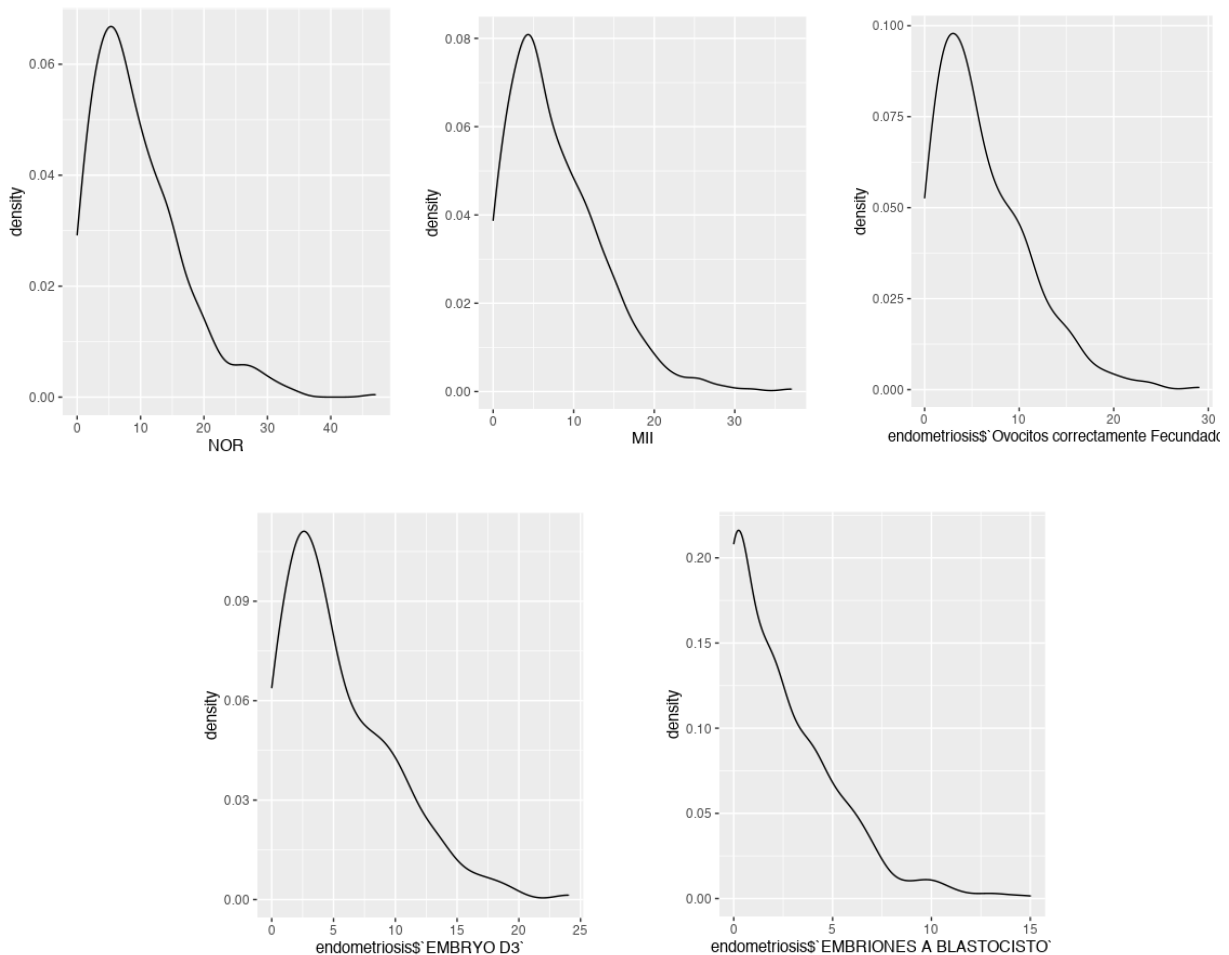
Variable
Diagnóstico de endometriosis
Hallazgo de endometriosis en líquido folicular (ELF)
Número de ovocitos capturados (NOR)
Ovocitos MII
Ovocitos correctamente fecundados (OCF)
Clivaje
Blastulación

Variable	Promedio	Mediana
<b>NOR</b>	9.4	8
<b>MII</b>	7.7	6
<b>OCF</b>	6.1	5
<b>Clivaje</b>	5.5	4
<b>Blastulación</b>	2.5	2

Para determinar la normalidad del grupo de estudio, se calculó la densidad de las variables numéricas y se observó "No Normal" por lo que se analizaron dichas variables mediante un modelo estadístico no paramétrico. (Gráfica VI).



\*Gráfica VI



Debido a la distribución no normal se eligió el análisis estadístico mediante: Mann-Whitney-Wilcoxon, se analizaron las variables en pacientes con diagnóstico de endometriosis, considerando una p menor de 0.05 como significativa, con un intervalo de confianza del 94%.

Se encontró diferencia en el grupo con endometriosis (N=59) vs grupo control (N=376) en cuanto al número de ovocitos capturados (NOR):  $p=0.01114$ . Número de ovocitos maduros (MII):  $p=0.03899$ . Número de ovocito correctamente fecundados:  $p=0.02993$ , Numero de embriones a clivaje:  $p=0.01205$ ; sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de blastocistos:  $p=0.05368$ .

Se realizó un análisis del diagnóstico subjetivo de endometriosis al observar hallazgos sugestivos de endometriosis en liquido folicular (N=50) mediante la misma herramienta estadística para corroborar si este hallazgo comparado con el grupo control presenta alteración embrionaria estadísticamente significativa (p significativa menor de 0.05 con un intervalo de confianza del 95%):

No se encontró significancia estadística en las variables, NOR:  $p = 0.3711$ . Ovocitos MII:  $p = 0.6452$ . Ovocitos correctamente Fecundados  $p = 0.4905$ . Embriones a clivaje  $p = 0.2459$ . Embriones a blastocisto  $p = 0.9508$

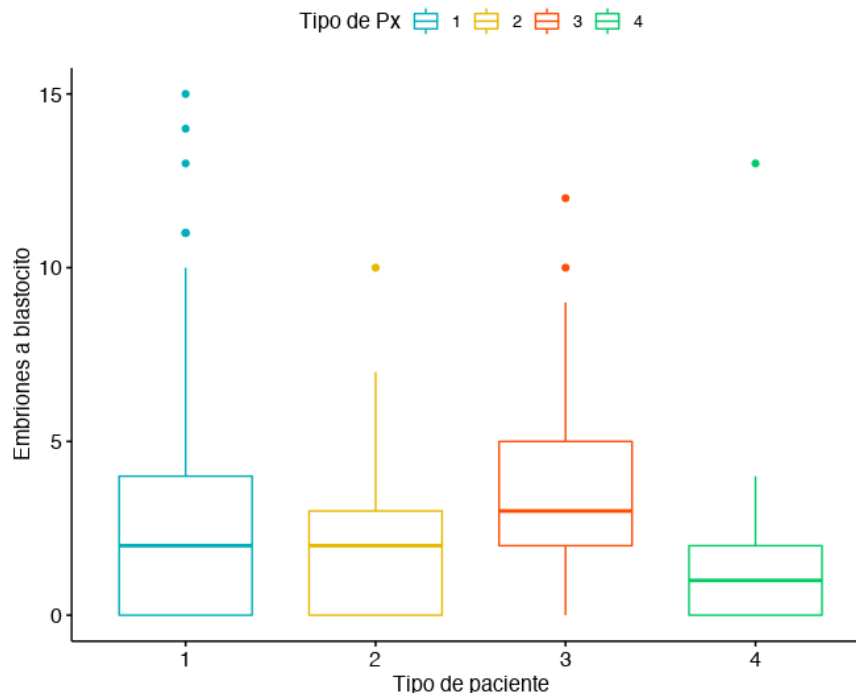
Se decidió realizar comparación por grupos mediante la prueba de Kruskal Wallis chi – cuadrada, agrupando a los pacientes (Tabla 9) y así observar si se encuentra significancia estadística en el desarrollo embrionario ala etapa de blastocisto:

\*Tabla 9

Numero de Grupo	Descripción de Grupo
<b>Grupo 1</b> (N=355)	No diagnóstico de endometriosis ni hallazgo de ELF
<b>Grupo 2</b> (N=34)	Diagnóstico de endometriosis
<b>Grupo 3</b> (N=21)	Hallazgo de ELF
<b>Grupo 4</b> (N=25)	Diagnóstico de endometriosis y hallazgo de ELF

Se observó en el Grupo 4 (Pacientes con diagnóstico de endometriosis + Hallazgo de endometriosis en liquido folicular) significancia estadística en cuanto al NOR: Kruskal-Wallis chi-squared = 9.4329, df = 3, p-value = 0.02406. Número de Ovocitos MII: Kruskal-Wallis chi-squared = 8.5092, df = 3, p-value = 0.03658. Ovocitos correctamente Fecundados: Kruskal-Wallis chi-squared = 8.1368, df = 3, p-value = 0.04327. Embriones a clivaje: Kruskal-Wallis chi-squared = 12.289, df = 3, p-value = 0.006457 y disminución en el número de blastulación: Kruskal-Wallis chi-squared = 9.8731, df = 3, p-value = 0.01968.

\*Grafica 10



\*Se observa diferencia significativa en el Grupo 4 comparado con los diferentes grupos en cuanto a número de blastulación.

## DISCUSIÓN

La endometriosis es una causa bien conocida de infertilidad (15). Se ha demostrado que hasta el 25% de las mujeres con esta enfermedad en menores de 35 años padecen infertilidad. (16) Jennifer Yland y colaboradores con el fin de dilucidar esta asociación, en 10 pacientes con endometriomas estudiaron el líquido folicular y pudieron concluir que la endometriosis genera una disminución en la calidad ovocitaria mediada por citocinas proinflamatorias expresado por una cantidad menor de ovocitos maduros. (17)

Ana Corachan en una revisión de la literatura, no encontró un solo modelo que pudiera explicar la infertilidad en este grupo de pacientes, sin embargo en 123 manuscritos describieron en el ambiente ovocitario, alteraciones en esteroidogenesis, estrés oxidativo, alteraciones en el ciclo celular, inflamación, mayor apoptosis en la granulosa y alteración en la angiogénesis en el ambiente folicular, que impactó directamente en los ovocitos y en la calidad embrionaria con el consecuente impacto en los ciclos de fertilización in vitro. (18)

Edson Borges Jr. et al. en 431 ciclos de pacientes con endometriosis observaron menor cantidad de ovocitos extraídos durante la captura folicular, menor cantidad y calidad embrionaria en clivaje, sin embargo, la cantidad de blastocistos no fue diferente al grupo control. (19)

En nuestro estudio exploramos el desarrollo embrionario en sus diferentes etapas, y observamos una reducción embrionaria generada por la endometriosis en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. En el presente estudio corroboramos el impacto negativo en la cantidad de ovocitos capturados, ovocitos maduros, cantidad de óvulos correctamente fecundados, cantidad de embriones a clivaje; sin embargo no se pudo corroborar de primera instancia el impacto total en el número final de blastocistos, la significancia estadística que obtuvimos fue de una  $p$  0.053, una de las posibles causas pudiera ser el alto número de disminución de blastulación en pacientes mayores de 37 años, siendo la mayoría de la población de ambos grupos (Alrededor de los 38 – 40 años) por ese motivo, se decidió comparar por grupos y valorar estadísticamente si había alteración en la blastulación en pacientes con endometriosis y es así como pudimos constatar que al ser descrito el hallazgo de endometriosis en líquido folicular por el personal de embriología, debido a la coloración achocolatada (diagnóstico subjetivo) y el antecedente del diagnóstico de endometriosis (diagnóstico objetivo), se observó menor cantidad de blastocistos que los grupos formados por mujeres sin ninguno de los diagnósticos objetivos y subjetivos de endometriosis con una 0.01968 (IC 95%)

Al evaluar el diagnóstico de ELF como herramienta predictiva para valorar el mal desenlace embrionario, la sola presencia de este hallazgo no obtuvo significancia estadística al comparar con el grupo control; cabe recalcar que la ESHRE en su última publicación del 2022 en las guías de endometriosis, comentaron que no debe realizarse diagnóstico de endometriosis por característica de algún fluido, por lo que únicamente se refirió en este

estudio como hallazgo de ELF. Se observó en este estudio el impacto que tiene el combinarse el hallazgo de ELF con el diagnóstico ya establecido de endometriosis en las pacientes que ingresan a ciclos de FIV/ICSI (20). Una posible causa del no alcanzar significancia estadística de la alteración del hallazgo subjetivo de ELF, pudiera ser la baja prevalencia de este hallazgo en pacientes sin ningún diagnóstico previo (4.8%). Al ser sumado el antecedente de diagnóstico objetivo pudiera considerarse mal pronóstico para el desarrollo de blastocistos.

La sociedad para la tecnología en reproducción asistida en Estados Unidos (Senapati et al.) realizó un estudio retrospectivo publicado en el 2017 para evaluar el impacto de la endometriosis en 347185 ciclos de reproducción asistida realizados del 2008 al 2010, evaluaron si existía diferencia en cuanto a la cantidad de ovocitos extraídos, la implantación embrionaria y la tasa de embarazo. En la población estudiada encontraron que el 11% de los ciclos se realizaron debido al diagnóstico de endometriosis, similar a la muestra de nuestro estudio (14%); en los resultados expuestos observaron una menor cantidad de ovocitos extraídos, resultado similar a nuestro estudio. Como diagnóstico aislado no hubo disminución en implantación o embarazo. (21)

Existe información controvertida en cuanto al impacto en la calidad embrionaria en pacientes con endometriosis, Boucret L. y colaboradores en un estudio de cohorte retrospectivo en 115 ciclos con endometriosis observaron una menor cantidad de ovocitos extraídos, menor ovocitos maduros y aun que presentaban menor cantidad de embriones de buena calidad no obtuvieron significancia estadística en cuanto a blastulación. (22) En nuestro estudio pudimos corroborar al realizar un análisis por grupos que pacientes con diagnóstico de endometriosis y el hallazgo de ELF tenían en efecto final, menor cantidad de embriones a blastocisto comparado con pacientes sin el diagnóstico de endometriosis.

Ana María Sánchez y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en el cual evaluaron 429 ciclos de pacientes con infertilidad secundaria a endometriosis y no encontraron diferencia en la tasa de fertilización ni clivaje comparada con pacientes sin el diagnóstico de endometriosis, sin embargo, presentaron menor tasa de embarazo. (23)

Houjin Donge et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la calidad embrionaria en pacientes con endometriosis sometidas a ciclos de FIV/ICSI, encontraron en 22 estudios, similar cantidad y calidad embrionaria, similar tasa de clivaje y blastulación, concluyendo que la endometriosis no impactaba en la calidad embrionaria. (24) A diferencia de Donge, Kurt Barnhart y colaboradores en una revisión de la literatura analizaron 22 estudios y comprobaron en pacientes con endometriosis, una disminución en la cantidad de ovocitos extraídos y menor tasa de fecundación. (25)

Hamdan et al. realizó una revisión sistemática y metaanálisis de la relación de pacientes con endometriomas las cuales eran sometidas a FIV/ICSI comparado con pacientes sin endometriomas, resultando en tasa de embarazo similar, sin embargo, menor cantidad de ovocitos extraídos, concluyendo que la presencia del endometrioma pudiera impactar en la

reserva ovárica. (26) En una revisión sistemática y metaanálisis por el mismo autor observaron menor tasa de nacidos vivos en pacientes con endometriosis severa. (26,27)

Este estudio es el primer estudio mexicano en evaluar el impacto de la endometriosis en el desarrollo embrionario en sus diferentes estadios en los ciclos de FIV /ICSI. Existe un estudio retrospectivo nacional en 2007, publicado por Julian Ruiz y colaboradores, acerca de las implicaciones de la endometriosis durante la captura ovular, evaluaron el efecto deletéreo en 7 pacientes con hallazgo de endometriosis incidental debido a endometriomas en 1000 pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI, encontrando diferencia en la calidad ovocitaria, sin embargo no se evaluó el desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto ni las diferentes implicaciones del diagnóstico de endometriosis junto con el hallazgo de ELF. (28)

Una de las limitaciones de este estudio fue el no proporcionar la tasa de nacidos vivos, por lo que se pretende con este estudio agregar muestra para poder analizar la significancia estadística en cuanto al impacto de blastulación con el simple diagnóstico de endometriosis previo a iniciar un ciclo de estimulación ovárica para realizar FIV/ICSI. Además, se pretende en un futuro agregar las tasas de embarazo y nacidos vivos.

## CONCLUSIÓN

Se corrobora el impacto negativo de la endometriosis en el desarrollo embrionario, esto observado mediante la disminución en el número de embriones que se desarrollan al estadio de blastocisto, esto se observó, cuando se acompañó al diagnóstico de endometriosis moderada o severa con el hallazgo de ELF. Se corroboró que la endometriosis impacto directo en la calidad ovocitaria al disminuir la cantidad de ovocitos capturados, reduce el número de ovocitos maduros (MII), disminuye la tasa de fecundación, tasa de clivaje y la probabilidad de obtener mayor cantidad de blastocistos.

Por lo tanto, basado en la evidencia clínica hasta el momento, la literatura controvertida en el impacto real en los ciclos de reproducción en pacientes con endometriosis es imperativo continuar con estudios para disminuir todas las posibles alteraciones creadas en el ambiente ovocitario por la misma enfermedad y así mejorar el ambiente embrionario con el fin de disminuir el desenlace negativo y mejorar las tasas de éxito en las pacientes que padecen esta enfermedad.

## Aspectos Éticos

Investigación sin riesgo de intervención.

Carta de conocimiento para investigación de datos en aviso de privacidad previo al someterse a cualquier técnica de reproducción asistida, en la que toda información se tratará de manera personal respetando la privacidad.

No se cuenta con conflicto de intereses.

## REFERENCIA

1. Czyzyk A, Podfigurna A, Szeliga A, Meczekalski B. Update on endometriosis pathogenesis. *Minerva Ginecol.* 2017 Oct;69(5):447-461. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04048-5. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271702.
2. Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B. et al. Rethinking mechanisms, diagnosis, and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol* 15, 666–682 (2019).
3. Bulletti, C., Coccia, M.E., Battistoni, S. et al. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 27, 441–447 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>
4. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov-Dec;21(6):809-25. doi: 10.1093/humupd/dmv035. Epub 2015 Jul 12. PMID: 26168799
5. Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jan;303(1):3-16. doi: 10.1007/s00404-020-05796-9. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32979078; PMCID: PMC7854445.
6. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, Orvieto R, Viganò P. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017 Jul 12;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4. PMID: 28701212; PMCID: PMC5508680
7. Matthew Latham Macer, Hugh S. Taylor. *Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, Volume 39, Issue 4. 2012, Pages 535-549, ISSN 0889-8545*
8. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 2021 Jan;38(1):10-18. doi: 10.12701/yujm.2020.00444. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32764213; PMCID: PMC7787892.
9. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2):CD009591. doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2. PMID: 26919512; PMCID: PMC7100540.

10. Abdullah Karaer, Gorkem Tuncay, Akin Mumcu & Berat Dogan (2019) Metabolomics analysis of follicular fluid in women with ovarian endometriosis undergoing in vitro fertilization, *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 65:1, 39-47, DOI: 10.1080/19396368.2018.1478469
11. Xu B, Guo N, Zhang XM, Shi W, Tong XH, Iqbal F, Liu YS. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep*. 2015 May 29; 5:10779. doi: 10.1038/srep10779. PMID: 26022105; PMCID: PMC4448226
12. Sijun Yang, Zongjuan Fang, Takashi Suzuki, Hironobu Sasano, Jianfeng Zhou, Bilgin Gurates, Mitsutoshi Tamura, Karen Ferrer, Serdar Bulun, Regulation of Aromatase P450 Expression in Endometriotic and Endometrial Stromal Cells by CCAAT/Enhancer Binding Proteins (C/EBPs): Decreased C/EBP $\beta$  in Endometriosis Is Associated with Overexpression of Aromatase, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 87, Issue 5, 1 May 2002, Pages 2336–2345.
13. Mansour G, Sharma RK, Agarwal A, Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: a possible cause of infertility. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1894-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.043. Epub 2009 Nov 6. PMID: 19896655.
14. Mekan Rakhimberdievich Orazov, Victor Yevseyevich Radzinsky, Igor Isaakovich Ivanov, Marina Borisovna Khamoshina & Victoriya Borisovna Shustova (2019) Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis, *Gynecological Endocrinology*, 35:sup1, 24-26, DOI: 10.1080/09513590.2019.1632088
15. Harris A, Tsaltas J. Endometriosis and Infertility: A Systematic Review. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2017;9(3):139-149. doi:10.5301/jeppd.5000296
16. J. Prescott, L.V. Farland, D.K. Tobias, A.J. Gaskins, D. Spiegelman, J.E. Chavarro, J.W. Rich-Edwards, R.L. Barbieri, S.A. Missmer, A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility, *Human Reproduction*, Volume 31, Issue 7, July 2016, Pages 1475–1482
17. Yland J, Carvalho LFP, Beste M, Bailey A, Thomas C, Abrão MS, Racowsky C, Griffith L, Missmer SA. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2020 Mar;40(3):399-408. Doi
18. Corachán A, Pellicer N, Pellicer A, Ferrero H. Novel therapeutic targets to improve IVF outcomes in endometriosis patients: a review and future prospects. *Hum Reprod*

Update. 2021 Aug 20;27(5):923-972. doi: 10.1093/humupd/dmab014. PMID: 33930149.

19. Borges E Jr, Braga DP, Setti AS, Vingris LS, Figueira RC, Iaconelli A Jr. Endometriosis Affects Oocyte Morphology in Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles? *JBRA Assist Reprod.* 2015 Nov 1;19(4):235-40. doi: 10.5935/1518
20. Nathalie Vermeulen, ESHRE Endometriosis Guideline Group, ESHRE guideline: endometriosis, *Human Reproduction Open*, Volume 2022, Issue 2, 2022, hoac009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
21. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):164-171.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27060727; PMCID: PMC5173290.
22. Boucret L, Bouet PE, Riou J, Legendre G, Delbos L, Hachem HE, Descamps P, Reynier P, May-Panloup P. Endometriosis Lowers the Cumulative Live Birth Rates in IVF by Decreasing the Number of Embryos but Not Their Quality. *J Clin Med.* 2020 Aug 1;9(8):2478. doi: 10.3390/jcm9082478. PMID: 32752267; PMCID: PMC7464781.
23. Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC, Privitera L, Makieva S, Alteri A, Corti L, Rabellotti E, Candiani M, Viganò P. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel).* 2020 Feb 3;10(2):83. doi: 10.3390/diagnostics10020083. PMID: 32028668; PMCID: PMC7168899
24. Dongye H, Ji X, Ma X, Song J, Yan L. The Impact of Endometriosis on Embryo Quality in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jun 2;8:669342. doi: 10.3389/fmed.2021.669342. PMID: 34150804; PMCID: PMC8206501.
25. Barnhart K, Duns Moor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002 Jun;77(6):1148-55. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03112-6. PMID: 12057720.
26. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov-Dec;21(6):809-25. doi: 10.1093/humupd/dmv035. Epub 2015 Jul 12. PMID: 26168799
27. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis.



Obstet Gynecol. 2015 Jan;125(1):79-88. doi: 10.1097/AOG.0000000000000592.  
PMID: 25560108

28. Ruiz AJ, Carballo ME, Anta JE, Durán ML, Kably AA. Implicación clínica y frecuencia del hallazgo incidental de endometriosis durante la captura ovular. Ginecol Obstet Mex 2007; 75:121-6.