



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

“EVALUACIÓN DE LA ESCALA DE ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS SOMETIDAS A LAPAROSCOPIA PARA PREDECIR EMBARAZO EN POBLACIÓN MEXICANA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

Dr. Miguel Loyo Guiot

Dr. Norberto Reyes Paredes

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Dr. Jorge Alberto Campos Cañas

Director de Tesis

Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes

Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

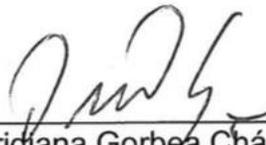
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

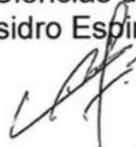
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

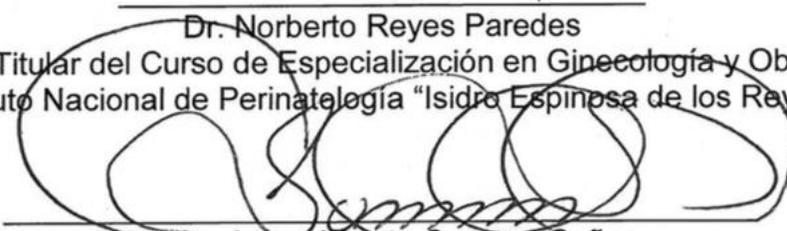
"EVALUACIÓN DE LA ESCALA DE ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS SOMETIDAS A LAPAROSCOPIA PARA PREDECIR EMBARAZO EN POBLACION MEXICANA"



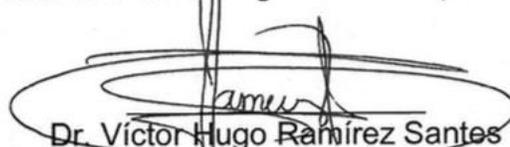
Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Norberto Reyes Paredes
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Dr. Jorge Alberto Campos Cañas
Director de tesis
Coordinador de Reproducción Asistida
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes
Asesor metodológico
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mi familia por apoyarme, en mis miedos fracasos y éxitos a lo largo de mi vida, por ser mis mejores aliados y darme la satisfacción y permitirme llegar hasta el día de hoy a través de este gran camino.

Agradezco a Geraldine por apoyarme desde el primer día de esta aventura como Ginecobstetra, por darme su amor, amistad y apoyo incondicional que cualquier pareja puede desear y nunca dudar en mis decisiones.

A mis compañeros de residencia con quienes pasamos múltiples guardias llenas de historias las cuales recordaremos el resto de nuestras vidas.

Agradezco a todo el personal del Instituto Nacional de Perinatología ya que gracias a ellos me he convertido en el profesionalista que soy el día de hoy, agradezco a todo el departamento de enseñanza que siempre estuvo ahí para apoyarme y permitir alcanzar mis sueños.

Al Dr. Jorge Alberto Campos Cañas por el apoyo en la realización de esta tesis, enseñanza y amistad a lo largo de mi residencia.

A mi amigo el Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes por sus enseñanzas tanto médicas como personales y apoyo incondicional durante mi residencia.

Al Lic. José Miguel por el apoyo y consejos metodológicos durante la realización de mi base de datos.

ABREVIATURAS

| | |
|--------------|---|
| EFI | Endometriosis Fertility Índice |
| INPER | Instituto Nacional de Perinatología |
| SYN | Sinaptofisina |
| VEGF | Factor de crecimiento endotelial vascular |
| REDOX | Reacciones de oxidación-reducción |
| FIVTE | Fertilización In Vitro y Transferencia de Embriones |
| ROS | Reactantes de fase aguda |
| NOS | New Castle Ottawa Scale |
| RR | Riesgo relativo |
| IC | Intervalo de confianza |

ÍNDICE

| | |
|---|-------|
| I. Título..... | 6 |
| II. Resumen..... | 7-8 |
| III. Introducción..... | 9-27 |
| IV. Objetivo y diseño metodológico..... | 28 |
| V. Material y métodos..... | 29-33 |
| VI. Resultados..... | 34-46 |
| VII. Discusión..... | 47-48 |
| VIII. Conclusiones..... | 49 |
| IX. Cronograma de actividades..... | 50 |
| X. Referencias Bibliográficas..... | 51-56 |
| XI. Anexos..... | 57-61 |

TITULO I

“EVALUACIÓN DE LA ESCALA DE ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)
EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS SOMETIDAS A LAPAROSCOPIA PARA
PREDECIR EMBARAZO EN POBLACIÓN MEXICANA

CAPITULO II. Resumen

Título: Evaluación de la escala de “Endometriosis Fertility Index” (EFI) en mujeres con endometriosis sometidas a laparoscopia para predecir embarazo en población mexicana”.

Autores: Dr. Miguel Loyo Guiot. Dr. Jorge Campos Cañas. Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes MCM.

Objetivo: Determinar el porcentaje de éxito de embarazo en mujeres con endometriosis e infertilidad aplicando la escala “EFI” posterior a laparoscopia.

Material y métodos: Se estudiaron 80 pacientes con diagnóstico pre y posquirúrgico laparoscópico de endometriosis e infertilidad en quienes se aplicó la escala “EFI” para predecir el porcentaje de embarazo.

Diseño: Estudio descriptivo, observacional, transversal de cohorte histórica.

Resultados: De los 51 casos evaluados “EFI” se analizaron dos grupos: uno de 15 casos EFI score ≤ 4 (29.4 %) y otro de 36 pacientes (70.5 %) EFI score ≥ 5 . En subgrupos con EFI de 2-3 no hubo embarazos, el EFI 4 con 10 casos: 4 (40%) con embarazo espontáneo, 5 aún en seguimiento y 1 se perdió. En el grupo EFI 5; 2 se embarazaron y 2 en estudio, 2 se perdieron, éxito de embarazo de 33.3%. En EFI 6, 1 logró embarazo y 2 en estudio, 4 pérdidas y 1 embarazo por FIV, éxito de embarazo 25%. En EFI 7; 7 con infertilidad primaria y 3 con infertilidad secundaria; 1 con embarazo espontáneo, 1 con FIV y 2 en estudio y éxito de embarazo del 20 %. En EFI 8; 6 se embarazaron y 2 en estudio, 1 se perdió, éxito de embarazo de 66.6%. En EFI 9; 2 con embarazo y 1 en estudio, éxito de embarazo de 66.6 %.

Conclusiones: Las pacientes con infertilidad y endometriosis con un EFI ≤ 4 tienen un porcentaje menor de logro de embarazo vs EFI ≥ 5 que tienen mayor porcentaje de éxito. La aplicación de la escala “EFI” en mujeres con endometriosis e infertilidad ofrece resultados similares de logro de embarazo a lo reportado en la literatura internacional, y su uso puede complementar el manejo individualizado de las pacientes, pronosticar el éxito de lograr embarazo de forma espontánea, o la necesidad de requerir técnicas de baja o alta complejidad, reduciendo tiempos de atención y costos derivados de los mismos.

Abstract

Title: Evaluation of the "endometriosis fertility index" (EFI) in women with endometriosis undergoing laparoscopy to predict pregnancy in the Mexican population ".

Authors: Dr. Miguel Loyo Guiot. Dr. Jorge Campos Cañas. Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes MCM.

Objective: To determine the pregnancy success rate in women with endometriosis and infertility using the "EFI" scale after laparoscopy.

Material and methods: 80 patients with laparoscopic pre and post-surgical diagnosis of endometriosis and infertility were studied in whom the "EFI" scale was applied to predict the percentage of pregnancy.

Design: Descriptive, observational, cross-sectional study of historical cohort.

Results: The results of 51 cases were analyzed in two groups; one includes 15 cases with an EFI score of ≤ 4 (29.4%) and another of 36 patients (70.5%) with an EFI score ≥ 5 . Analyzed by groups, the EFI 2-3 had no pregnancies, the EFI 4 had 10 cases: 4 (40%) spontaneous pregnancies and 5 still in follow-up and 1 was lost. In the EFI 5; 2 got pregnant and 2 are in study, 2 were lost, so the pregnancy success rate was 33.3%. In EFI 6, 1 achieved pregnancy and 2 were in study, 4 were lost and 1 achieved pregnancy by IVF, with a success of 25%. In EFI 7; 7 had primary infertility and 3 secondary infertility; 1 had spontaneous pregnancy, 1 achieved pregnancy with IVF and 2 continued in study achieving pregnancy in 20%. In EFI 8; 6 got pregnant and 2 continued in study, 1 was lost, with a success of 66.6%. In EFI 9; 2 got pregnant and 1 is under study, so the pregnancy success was 66.6%.

Conclusions: Patients with infertility and endometriosis with an EFS ≤ 4 have a lower percentage of pregnancy achievement vs EFI ≥ 5 that have a higher percentage of success. The application of the "EFI" scale in women with endometriosis and infertility offers similar results of pregnancy achievement as in the international literature, and its use can complement the individualized management of patients, predicting the success of achieving pregnancy spontaneously, or the need to require techniques of low or high complexity, reducing attention times and costs derived from them.

III. INTRODUCCIÓN

La endometriosis es un trastorno que ocurre cuando el tejido que normalmente recubre el interior del útero (endometrio) se encuentra fuera del útero y ésta puede estar localizada fuera del útero, ovarios, trompas de Falopio y en otros órganos como la vejiga o los intestinos.

Afecta alrededor de un 6 a 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen infertilidad a nivel global, con una incidencia de 2.37-2.49/1000, una prevalencia de 6 hasta 15 -20 % en la población mexicana. La incidencia de endometriosis en el subgrupo de mujeres con problemas de infertilidad puede ser de hasta un 25% en las que utilizan técnicas de reproducción asistida.

El objetivo de este trabajo de tesis consiste en utilizar la escala de "Endometriosis Fertility Index" (EFI) en las pacientes con el diagnóstico de infertilidad y diagnóstico de endometriosis y determinar si su aplicación permite predecir la tasa de éxito de embarazo en mujeres que cuentan con el diagnóstico de endometriosis e infertilidad probablemente asociada a esta patológica, aplicando esta escala en una población de pacientes en el Instituto Nacional de Perinatología en el servicio de Biología de la reproducción humana. El EFI score tardó aproximadamente dos décadas en desarrollarse, y sólo es aplicable en pacientes que han sido estadificadas de forma quirúrgica.

EVALUACIÓN DE LA ESCALA DE ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)” EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS SOMETIDAS A LAPAROSCOPIA PARA PREDECIR EMBARAZO EN POBLACION MEXICANA

ANTECEDENTES

Historia

Para abordar el estudio de la endometriosis, su historia, evolución y repercusiones, comenzaremos por definirla como la presencia de tejido endometrial funcional fuera del útero; la cual puede estar localizada en la serosa uterina, ovarios, salpinges, intestino, fondo de saco, vejiga, peritoneo y en casos muy raros en vía aérea, con presencia de tejido celular activo el cual puede ocasionar un efecto sobre la fisiología endometrial normal femenina (1). El estudio de la endometriosis data del año 1860 con el estudio microscópico realizado por Karl Von Rokitansky donde reportó casos de mujeres con descripción de síntomas y signos muy similares a lo que podría ser una endometriosis (2). En el pasado se consideraba a la endometriosis como peritoneal, extraperitoneal, profundo-infiltrante, endometriomas ováricos y adenomiosis bajo el nombre de adenomioma y su significado se separó en el año 1920 (3).

Benagiano y colaboradores consideran tres momentos importantes en la historia de la identificación de la endometriosis; primero fue la descripción de los síntomas los cuales se atribuyen a la presencia de endometriosis y/o adenomiosis, segundo; la evaluación y descripción microscópica reportadas por Rokitansky y finalmente la evaluación laparoscópica con el descubrimiento del típico quiste hemorrágico y lesiones de cavidad teniendo que diferenciar la endometriosis superficial de la profunda (3). En 1999 Vincent J et al (4) marcaron una nueva etapa de la endometriosis ya que aportó información de datos sugestivos de endometriosis que databan del siglo XVII y describió lesiones azuladas, rojizas hasta amarillo grisáceas en el peritoneo y en el fondo de saco posterior, así como lesiones achocolatadas en

el ovario, y fue Templeman quien describió las características y síntomas de la endometriosis, separándola de la adenomiosis (5).

Unas de las descripciones más importantes de esta enfermedad hay que atribuirla al científico Knapp, ya que realizó una amplia búsqueda en la Biblioteca Nacional Médica de Estados Unidos, revisando literatura antigua buscando patologías asociadas a problemas que afectarán la salud femenina; su revisión se basó principalmente en el material literario del Doctor Schrons (*Disputatio Inauguralis médica ulceribus uteri*) el cual describe por primera vez de forma detallada diferentes grados de lesiones endometriales en el peritoneo y vagina. (6). Fue Karl Von Rokitansky quien describió las primeras lesiones en los ovarios catalogándolas como sarcomas de modo que se excluyeron de muchos textos médicos en 1860 (7,8,9).

ETIOPATOGENIA E INCIDENCIA

La endometriosis afecta alrededor de un 6 a un 10% de las mujeres en edad reproductiva, con una incidencia de 2.37-2.49/1000, una prevalencia de un 6 a un 8% en la población general. La incidencia es aún mayor en las mujeres con infertilidad, hasta en un 25-40% en mujeres que llegan a utilizar técnicas de reproducción asistida, con focos predominantes a nivel ovárico. La enfermedad también es muy frecuente en las adolescentes (24). Dentro de los factores de riesgo para desarrollar endometriosis destacan: menarca temprana, períodos menstruales cortos, estatura alta, el tabaquismo pasivo en la infancia y los factores protectores de la enfermedad son: la multiparidad y tabaquismo (por un efecto hipo estrogénico), disminuyendo el riesgo hasta en 80% de los casos (25-26-27). Las concentraciones elevadas de estradiol y estrona estimulan el crecimiento ectópico del tejido endometrial. Es importante mencionar que la ligadura de trompas uterinas disminuye el riesgo de endometriosis al bloquear la menstruación retrógrada hacia la cavidad pélvica y se sabe que la utilización de anticonceptivos hormonales orales ayuda al control de los síntomas secundarios a la endometriosis porque una vez

que se suspenden recurre la endometriosis (28). El estilo de vida sedentario y la alimentación alta en grasas incrementan los factores inflamatorios involucrados en endometriosis. Por lo que la actividad física y la ingesta de Omega-3 pueden reducir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6 (29).

Existen varias teorías que describen la patogenia de la endometriosis y múltiples publicaciones con alto nivel de evidencia. Una de las más novedosas es la utilización de la inmunohistoquímica, principalmente con la sinaptofisina (SYN) en la cual se observan células de neuroectodermo en pacientes menopáusicas con el antecedente de endometriosis. La presencia de la proteína enolasa específica del neuroectodermo, se encuentra presente en el tejido endometrial al igual que el gen KLRC2 localizado en el cromosoma 12, a diferencia de la proteína enolasa, este gen no se expresa (14), las alteraciones genéticas se expresan en un 7% cuando tienen familiares de primer grado afectados, en comparación de 1% con alguien sin parentesco alguno (16).

Se ha descrito en orden decreciente la frecuencia de localización de la endometriosis, siendo los ovarios los más afectados y posteriormente el fondo de saco anterior y posterior, ligamentos anchos, ligamentos útero sacros, las trompas de Falopio, colon sigmoides, apéndice y los ligamentos redondos (18). Los sitios menos frecuentes son la vagina, cuello uterino, tabique recto vaginal, ciego y el ilion (19).

TEORÍAS CLÁSICAS DE LA ENDOMETRIOSIS

Teoría de la menstruación retrógrada (Teoría de Sampson)

Se propuso en 1920 y describe que la menstruación asciende a través de las trompas y desemboca en la cavidad peritoneal, favoreciendo a la adhesión, invasión y el crecimiento de los fragmentos de endometrio que son depositados en la cavidad peritoneal. Esta teoría representa un autotransplante, que no es suficiente para explicar la presencia de focos endometriósicos fuera de la cavidad pélvica o de

focos endometriósicos identificados en pacientes previos a la pubertad, ni tampoco los casos extraños de focos endometriósicos en varones (20).

Teoría de la diseminación hematogena o linfática del tejido endometrial (Teoría de Halban)

Se basa en la descripción de la circulación linfática del cuerpo uterino al ovario, así como la demostración de tejido endometriósico en ganglios linfáticos y tejidos de localización distante, como pulmón y cerebro. Sin embargo, por sí sola no es capaz de contestar las incógnitas sobre la patogenia de la enfermedad.

Teoría de la metaplasia celómica (Teoría de Meyer)

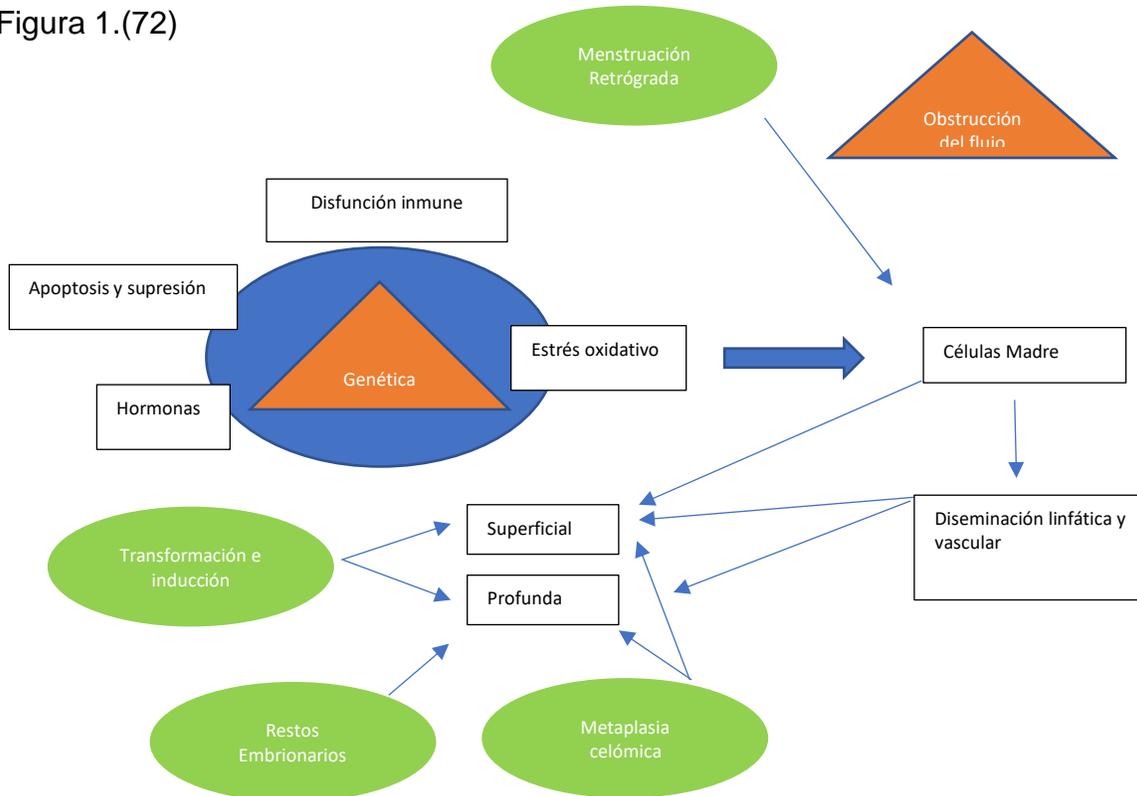
Propone que el peritoneo y el endometrio derivan de un solo precursor embriológico común que es el epitelio celómico, pero ha sido difícil demostrarlo en modelos experimentales, ya que los agentes causales de esta metaplasia son poco conocidos. En esta teoría se propone a las dioxinas como posible agente químico externo que actúa como disruptor endocrino y podría explicar por qué la mayoría de las mujeres tienen algún grado de la menstruación retrógrada y algunas desarrollan endometriosis, y su presencia aún cuando no hay menstruación (1).

Teoría de las células madre endometriales

Esta teoría denominada también de las células progenitoras de amplificación transitoria, afirma que las células madre en la circulación proceden de la médula ósea o de la capa basal del endometrio y que podrían diferenciarse en tejido endometrial en distintas localizaciones, incluso a distancia (2,4,5). Explicaría por qué mujeres sin útero pueden tener endometriosis, y también hombres con cáncer de próstata o con tratamiento a altas dosis de estrógenos. Con respecto al tejido endometrial ectópico, posiblemente sea menos afectado por la expresión hormonal intrínseca, siendo probablemente por falta de receptores hormonales en dichos focos. Posiblemente, esta teoría vaya relacionada de forma estrecha con la teoría de la menstruación retrógrada. Brosens et al, postularon que el sangrado uterino de

las mujeres en etapa neonatal presenta mayor cantidad de células madre, las cuales pueden permanecer inactivas y reactivarse en la adolescencia, como se explica en la siguiente figura 1. (71,72),

Figura 1.(72)



Teoría de los restos Müllerianos

La teoría de la migración de los conductos de Müller propone que las células residuales durante su desarrollo embrionario mantienen la capacidad de desarrollar lesiones endometrióticas influenciadas por el estímulo estrogénico (6). Hallazgos recientes han demostrado la presencia de endometrio ectópico en fetos femeninos a nivel del tabique recto vaginal, fondo de saco de Douglas, pared posterior o interior de la pared del útero y a nivel de la muscularis del recto (2).

Teoría hormonal

Los estrógenos son los principales estimuladores de la proliferación endometrial en las lesiones ectópicas (69). Algunas toxinas ambientales como la dioxina están

implicadas al igual que en la teoría de la metaplasia celómica, incrementando la biodisponibilidad de su presencia en el tejido endometrial, debido a la aromatización de los andrógenos circulantes que disminuyen la producción de hormonas, habiendo menos 17 b hidroxisteroides. Muchos investigadores creen que la endometriosis presenta una resistencia del endometrio a la progesterona. La fase mitótica y proliferativa de la progesterona durante la fase secretora del ciclo, no ocurre en las lesiones endometriales debido a la falta de receptores de progesterona en el tejido (69).

Teoría oxidativa e inflamatoria

La oxidación de lipoproteínas se ha asociado a la patogénesis de la endometriosis, en donde los Reactantes Oxidativos (ROS) producen una peroxidación lipídica, que resulta en daño al DNA de las células endometriales. La presencia de electrolitos en el líquido peritoneal incrementa el daño en la hemoglobina lo que produce Reacciones de oxidación reducción (REDOX) e inflamación con reclutamiento de linfocitos. Por consiguiente, se produce una acumulación de ROS contribuyendo a la propagación y mantenimiento de la endometriosis (70 71).

Teoría de la disfunción inmune

Se ha observado que la endometriosis tiene una mayor prevalencia en enfermedades autoinmunes, estos pacientes presentan concentraciones más elevadas de macrófagos y una supresión de la respuesta celular, así como células NK suprimidas. Las células endometriales tienen una expresión del HLA I incrementada, debido a que secretan citocinas y factores de crecimiento, los cuales producen mayor proliferación y angiogénesis promoviendo la implantación y crecimiento de lesiones ectópicas (71,72).

Teoría de la supresión y apoptosis de la supervivencia celular

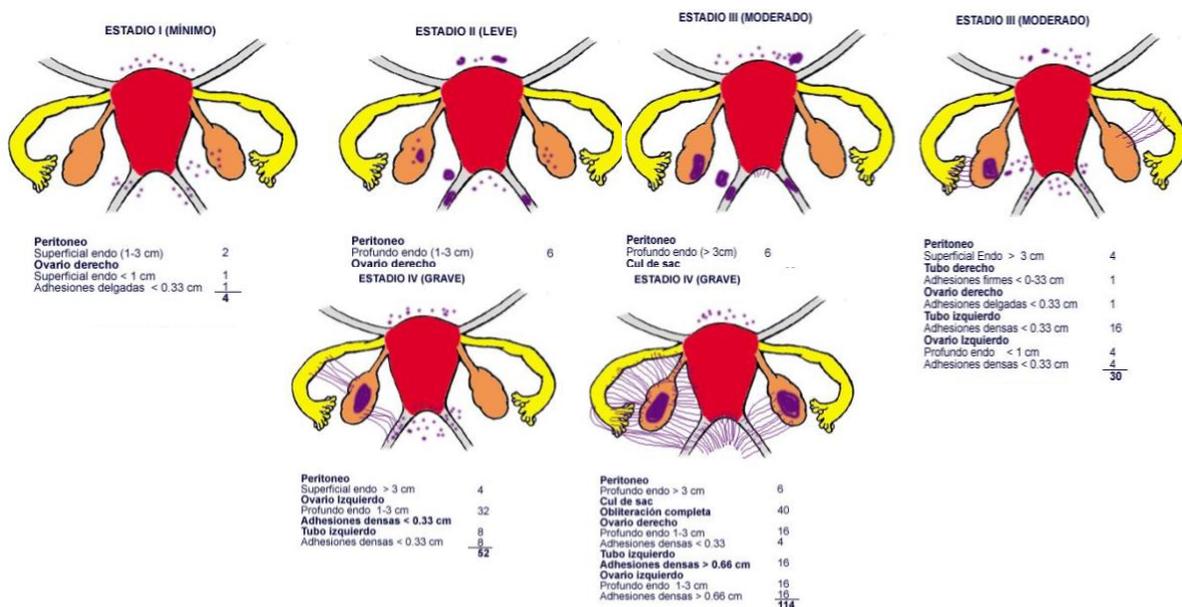
Se ha descrito una asociación entre los altos niveles de factores antiapoptóticos y la disminución de la actividad de células scavengers, pueden incrementar la

actividad del tejido endometrial en zonas ectópicas. La inhibición de la apoptosis en células endometriales activa factores de transcripción y genes que promueven la inflamación, la angiogénesis y la proliferación celular (71,73).

DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico se establece con la historia clínica y exploración física, con la palpación del útero y anexos; la identificación de un útero en retroflexión, nodulaciones en los ligamentos uterosacos y masas pélvicas también apoyan el diagnóstico, es común encontrar dolor a la palpación del fondo de saco posterior. El dolor pélvico es otro síntoma que puede sugerir la presencia de adherencias pélvicas y probable adenomiosis o trastornos gastrointestinales y urológicos, por lo que se deben excluir otras causas de dolor pélvico y realizar exámenes de orina, citología cervical, prueba de embarazo y ultrasonido pélvico para descartar la presencia de masas o endometriomas. El ultrasonido vaginal es útil porque permite detectar la afectación peritoneal o la endometriosis de tipo infiltrativo profunda (42,43). Sin embargo, el diagnóstico por laparoscopia es el estándar de oro, con posterior estudio histopatológico (44). La endometriosis se puede clasificar en distintos grados como se menciona en la AFS esquematizado en la figura 2.

Figura 2



Biomarcadores

Los biomarcadores adquieren importancia cuando no es posible realizar una laparoscopia diagnóstica, mismas que podrían detectar de forma no invasiva la endometriosis temprana, sin embargo, su uso está limitado a ensayos clínicos y no es posible tomar decisiones clínicas con su cuantificación. Algunos marcadores inflamatorios, hormonas y factores de crecimiento estudiados son: Il-1B, Il-6, IL-8, Il-17, Il-21, Rantes, TNF α -gamma, MPC -1 MIF, CRP, aromatasa, 17B HSD, IGF, Activina, TGF B1, HGF, anexina -1. (45)

Clasificación y estadiaje con la escala de “Endometriosis Fertility Index” EFI

La primera clasificación de endometriosis se realizó en 1979 por la Sociedad Americana de Fertilidad hoy conocida como Sociedad Americana de Medicina reproductiva, y modificada en 1985 que continúa vigente a la fecha; misma que presenta limitaciones ya que no predice el desenlace de los tratamientos.

Recientemente en el 2010 David Adamson y colaboradores describieron un método para estadificar la endometriosis diagnosticada por laparoscopia y su impacto con la infertilidad de las pacientes, para pudieran concebir un embarazo y mejorar la calidad de vida de millones de mujeres. Esta escala se validó a partir de un estudio de pacientes con endometriosis en 579 pacientes con infertilidad, y que habían sido sometidas a laparoscopia en donde incluyó 275 variables; muchas de estas pacientes lograron el embarazo de forma espontánea. Apoyándose en la escala de la Sociedad Americana de fertilidad durante la laparoscopia diagnóstica o quirúrgica, se reportaron lesiones, adhesiones, y lesiones en el fondo de saco, también el porcentaje de adherencias laxas presentes en los ovarios o trompas ya sea unilateral o de forma bilateral. También se describió un score funcional pretratamiento y postratamiento, asignando un puntaje a los hallazgos como se muestra en la tabla 1 (77).

| Descripción (tabla 1) | | |
|------------------------------|-------------------|---|
| Estructura | Disfunción | Descripción |
| Trompa | Leve | Ligera lesión a la serosa de la trompa |
| | Moderada | Lesión a la serosa o muscularis con moderada limitación de movimiento |
| | Severa | Fibrosis leve o moderada /salpingitis ístmica nodosa; limitación severa del movimiento. |
| | No funcionante | Obstrucción total, fibrosis extensa, o salpingitis ístmica nodosa. |
| Fimbria | Leve | Lesiones ligeras a nivel de la fimbria |
| | Moderada | Lesiones moderadas, con pérdida de la arquitectura de forma moderada y mínimo fibrosis intrafimbria |
| | Severa | Cicatrices extensas en la fimbria, pérdida de su arquitectura y moderada fibrosis intrafimbria |
| | No funcionante | Cicatrices extensas en la fimbria, pérdida de su arquitectura y oclusión completa o hidrosálpinx de la trompa |
| Ovario | Leve | Tamaño normal, con mínima o ligera lesión de la serosa ovárica |
| | Moderada | Tamaño ovárico reducido a 1/3 con lesión moderada en su superficie |
| | Severa | Tamaño ovárico reducido a 2/3 con lesión severa en su superficie |
| | No funcionante | Ovario ausente o completamente adherido |

En la siguiente figura (3,4,5), se observa la base sobre la cual realizaron los cálculos según los hallazgos quirúrgicos para otorgar un pronóstico:

Figura 3 (77)

Endometriosis fertility index surgery form.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

| Score | Description | Left | Right |
|-------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| 4 | = Normal | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 3 | = Mild Dysfunction | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 2 | = Moderate Dysfunction | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1 | = Severe Dysfunction | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 0 | = Absent or Nonfunctional | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

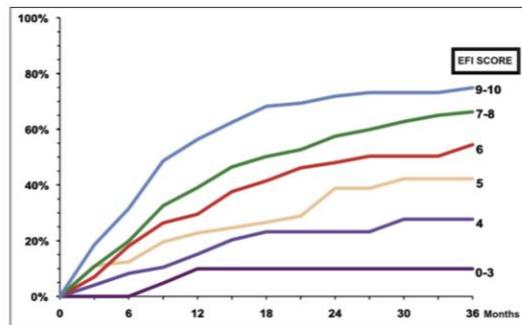
| | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|--|------|-------|--|------|-------|----------|--|
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; text-align: center;">Lowest Score</td> <td style="width: 15%; text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">+</td> <td style="width: 15%; text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">=</td> <td style="width: 15%; text-align: center;"><input style="border: 1px dashed black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Left</td> <td style="text-align: center;">Right</td> <td></td> <td style="text-align: center;">Left</td> <td style="text-align: center;">Right</td> <td style="text-align: center;">LF Score</td> </tr> </table> | Lowest Score | <input type="text"/> | + | <input type="text"/> | = | <input style="border: 1px dashed black;" type="text"/> | Left | Right | | Left | Right | LF Score | |
| Lowest Score | <input type="text"/> | + | <input type="text"/> | = | <input style="border: 1px dashed black;" type="text"/> | | | | | | | | |
| Left | Right | | Left | Right | LF Score | | | | | | | | |

Figura 4,5 (77)

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

| Historical Factors | | | Surgical Factors | | | | |
|--|--|--------|---|---|---|---|--|
| Factor | Description | Points | Factor | Description | Points | | |
| Age | If age is ≤ 35 years | 2 | LF Score | If LF Score = 7 to 8 (high score) | 3 | | |
| | If age is 36 to 39 years | 1 | | If LF Score = 4 to 6 (moderate score) | 2 | | |
| | If age is ≥ 40 years | 0 | | If LF Score = 1 to 3 (low score) | 0 | | |
| Years Infertile | If years infertile is ≤ 3 | 2 | AFS Endometriosis Score | If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16 | 1 | | |
| | If years infertile is > 3 | 0 | | If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16 | 0 | | |
| Prior Pregnancy | If there is a history of a prior pregnancy | 1 | AFS Total Score | If AFS total score is < 71 | 1 | | |
| | If there is no history of prior pregnancy | 0 | | If AFS total score is ≥ 71 | 0 | | |
| Total Historical Factors | | | Total Surgical Factors | | | | |
| EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS: | | | <input style="width: 50px;" type="text"/> | + | <input style="width: 50px;" type="text"/> | = | <input style="width: 50px; border: 2px solid black;" type="text"/> |
| | | | Historical | | Surgical | | EFI Score |

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

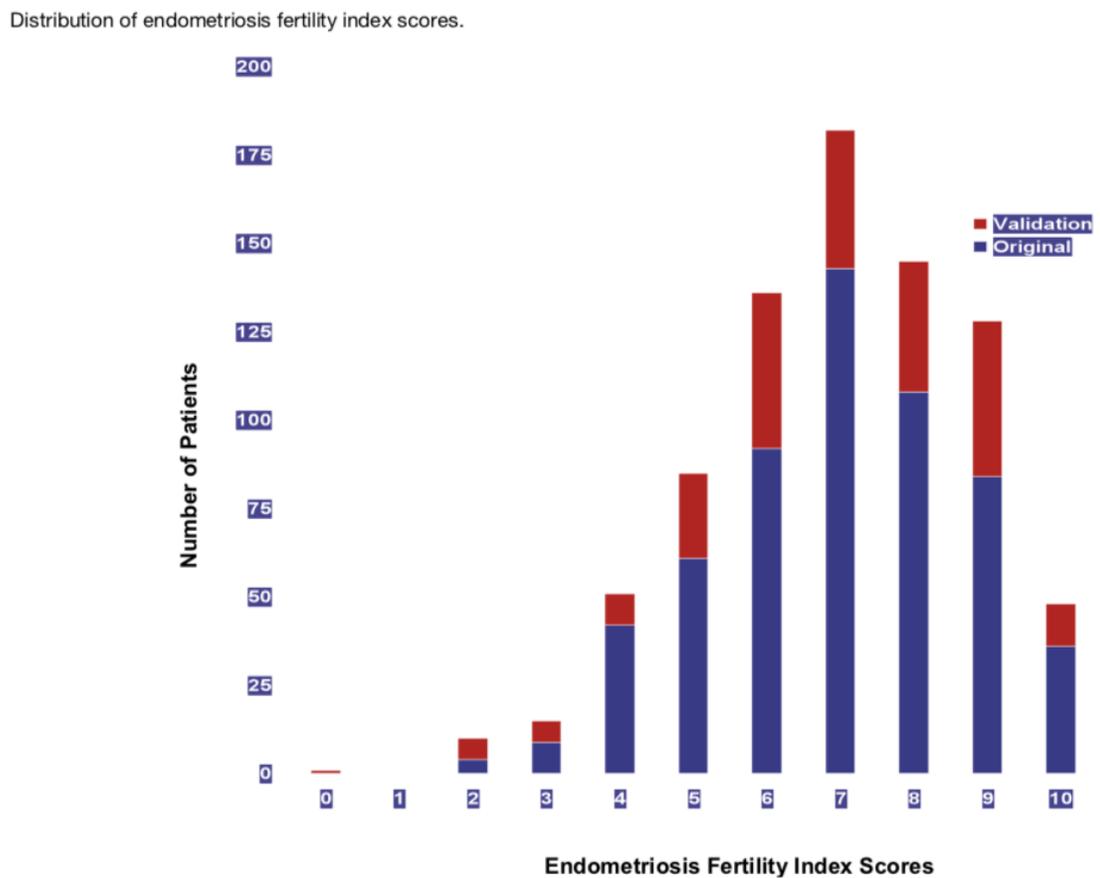


Adams. Endometriosis fertility index. Fertil Steril 2010.

Como parte del análisis, se incluyó; la edad, el tiempo de búsqueda de embarazo, tipo de infertilidad (primaria/secundaria), los cuales fueron estadísticamente significativos e incluidos en el estudio, así mismo encontraron que el tamaño del útero influía en el logro de embarazo, a mayor tamaño del útero, menos tasa de

embarazo, observando también que las adherencias y lesiones endometriósicas están muy asociadas con el score total de la American Fertility Society (AFS). En los resultados del EFI score el 0 representa el peor pronóstico y el 10 el mejor pronóstico. En la siguiente figura 6, se observan los resultados a los que se les aplico el EFI score, en donde por criterios de exclusión sólo permanecieron al final del estudio 222 pacientes:

Figura 6



Adamson. Endometriosis fertility index. *Fertil Steril* 2010.

En la validación de la escala EFI se analizaron sensibilidades de la prueba de los distintos observadores (cirujanos ginecólogos) y se obtuvo una alta reproducibilidad, y variaciones mínimas al explorar el tipo de puntaje obtenido de acuerdo a la escala (77). El EFI score es útil en pacientes con endometriosis estadiada de forma quirúrgica sin pretender dar un pronóstico sobre el dolor. El pronóstico en el logro del embarazo puede estar sesgado por ejemplo por deficiencias en la función reproductiva, en los gametos alterados y que tendrían que analizarse de forma independiente considerando otras enfermedades que pudiera tener una paciente. El resultado funcional posoperatorio es de suma importancia para el EFI score ya que predice la probabilidad de embarazo contemplando los años de infertilidad. A pesar de la variabilidad intraobservador e interobservador el score funcional presentará mínimas variaciones; de modo que el EFI score se puede considerar simple y robusto y se debe considerar que es una escala validada que se puede emplear en la práctica clínica, y que es capaz de predecir una tasa de embarazo en pacientes sometidos a cirugía estadiadora (77)

En el 2017 Xin Li et al, realizaron un estudio el cual incluyó un total de 345 pacientes con una edad aproximada de 32.2 años +/- 4 años con un rango de 22.0 a 45 .0 años. Consiguiendo un porcentaje medio de 6.5 +/- 1.9, y el EFI más frecuente fue de 7 en 68 pacientes 19.7 %. Reportaron un 46.5% de embarazo concebido de forma espontánea y un 54.6 % técnicas de fertilización invitro. El estudio reportó que mientras más elevado sea el score EFI la tasa acumulativa de conseguir un embarazo de forma espontánea fue mayor, reportando una tasa de embarazo de 13.6 % al cuarto año en pacientes con un EFI menor a 4. Esta prueba ha sido validada de forma externa en múltiples estudios haciendo seguimientos hasta de 30-48 meses. En el estudio realizado por Xin Li se realizó seguimiento hasta de 48 meses Y se observó un incremento en la tasa de embarazo espontáneo en pacientes sometidas una laparoscopia quirúrgica en pacientes que presentaban un mayor EFI score particularmente en pacientes con un EFI mayor a 4. Recomendando una laparoscopia quirúrgica como parte del tratamiento de la endometriosis es algo totalmente indicado (80,81).

ENDOMETRIOSIS COMO CAUSA DE INFERTILIDAD

La endometriosis se encuentra asociada a un alto porcentaje de mujeres con infertilidad, y puede estar presente en todo el período de edad reproductiva y muchos casos van a requerir de una técnica de reproducción asistida. Se estima que alrededor de 25 a 35% de las mujeres infértiles presentan endometriosis, mientras que de un 30 al 50% de mujeres con endometriosis presentan infertilidad y alrededor de un 8% de las mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida presentan endometriosis como diagnóstico presuntivo.

El grado de fecundidad es de 0.20 en las mujeres sanas comparado con un 0.02-0.20 en mujeres con endometriosis (22). Existe una fecundidad alrededor de 0.15-0.20 mensual en parejas normales y de 0.02-0.10 en mujeres no tratadas, así como en las portadoras de endometriosis. Por lo tanto, en pacientes con grados III o IV la probabilidad de lograr un embarazo es de un 2-10 % vs 15-25% en parejas sanas. (22).

Se considera que no existe causalidad única en endometriosis e infertilidad, se han establecido una teoría de múltiples etiologías en el incremento de su incidencia como son:

- Anormalidades endocrinas y ovulatorias.
- Alteraciones en los óvulos y espermatozoides
- Inflamación y alteración peritoneal
- Distorsión de la anatomía pélvica
- Anormalidades en el transporte uterino
- Alteraciones hormonales
- Alteraciones en la falla de implantación
- Y mecanismos desconocidos

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA INFERTILIDAD QUE PUEDEN ACOMPAÑAR A UNA PACIENTE CON ENDOMETRIOSIS

Miomas e infertilidad

La miomatosis uterina tiene una prevalencia de 8 a 18%, es una enfermedad común y benigna, variando con las diferentes etnias, siendo común en mujeres afroamericanas, también es común durante el embarazo con una prevalencia de un 10%. En mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida presentan una prevalencia de 10% (47).

Los mecanismos que propician infertilidad son múltiples; el más relevante es la dificultad que ejerce en el transporte embrionario y su implantación, la inflamación crónica a nivel endometrial, distorsión de la cavidad endometrial, alteraciones el flujo sanguíneo, aumento en la contractilidad uterina y alteraciones histológicas con atrofia a nivel glandular. En un inicio se reportó que la atrofia endometrial era únicamente en la periferia del mioma, sin embargo, posteriormente se observó atrofia en localizaciones distantes (51,52).

Los miomas submucosos e intramurales tienen un impacto negativo sobre la fertilidad, así como en efectos adversos obstétricos, como dolor, desprendimiento de placenta, alteraciones en la presentación fetal, hemorragia posparto y óbito. Una miomectomía mejora la fertilidad y es el tratamiento de elección cuando una mujer se desea embarazar. Los miomas submucosos reducen de forma significativa la tasa de embarazo (RR 0.36, 95 % CI 0.17-0.73), la tasa de implantación (RR 0.28, 95 CI 0.12-0.64) y la tasa de recién nacidos vivos (RR 0.31, 95% CI .11 – 0.85), con un aumento en la tasa de abortos espontáneos (RR 1.67, 95% CI 1.37-2.05) (48,53,54). Es importante mencionar que la presencia de miomas intramurales tiene también efectos deletéreos. Prits y colaboradores, realizaron una revisión sistemática en pacientes sometidos FIVTE vs buscar un embarazo de forma natural, hicieron una revisión de 23 estudios y reportaron que los miomas intramurales disminuyen la tasa de implantación (RR 0.79, 95% CI 0.69 -0.90), la tasa de recién nacidos vivos (RR 0.78, 95% CI .69-0.88) y el incremento en las tasas de aborto espontáneo RR 1.89, 95% CI 1.47 -2.42), concluyendo que se debe de realizar una miomectomía en aquellos miomas que han sido sometidos a ciclos previos sin

obtener éxito (55,56). Esto adquiere relevancia en pacientes que se van a someter a técnicas de fertilización invitro, así como también en pacientes que buscan un embarazo de forma espontánea (48,49,55).

Infertilidad e hiperprolactinemia asociado a la endometriosis

Aunque poco frecuente se ha descrito que los focos de endometriosis secretan prolactina, se ha descrito que existe un aumento en la actividad de los macrófagos y de inmunomoduladores que interfieren en la reproducción a diferentes niveles, incluyendo la formación y función del gameto, el desarrollo embrionario y la implantación. Las mujeres con endometriosis presentan una reducción en la inmunidad celular, específicamente una disminución en la actividad de los natural killers en el líquido peritoneal y la sangre periférica (57). Las descargas de prolactina pueden estar relacionadas al estrés y la endometriosis e hiperprolactinemia podrían asociarse como un factor de infertilidad siendo esto una teoría atractiva (58,59). Existen estudios en donde correlacionan de forma exponencial los niveles de prolactina y los estadios de endometriosis (59). En un estudio de 256 mujeres infértiles quienes fueron sometidas a laparoscopia se investigó la asociación de endometriosis e hiperprolactinemia y se encontró una frecuencia de 29% con niveles elevados de prolactina significativamente mayores comparados con un grupo control 23.02 ± 1.25 vs 17.22 ± 1.22 respectivamente, con una $p = 0.004$ estadísticamente significativa (60).

Asociación de la endometriosis con endometriomas ováricos

Los endometriomas ováricos de más de 3 cm se catalogan como un Estadio III de la escala de endometriosis, con una mayor probabilidad de presentar hidrosálpinx seguido de una disminución en la fertilidad (66,67). La resección quirúrgica en endometriomas mayores a 4 cm mejora la fertilidad en comparación al drenaje o la coagulación y también reduce los riesgos de recurrencia, sin embargo, puede reducir la reserva ovárica y perder tejido ovárico hasta en un 50% (23). A continuación, en la tabla 2, se explica el manejo conservador vs quirúrgico.

Figura 3.

| <u>Características</u> | <u>A favor de la cirugía</u> | <u>A favor del manejo expectante</u> |
|---|------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Intervenciones previas por endometriosis</i> | Ninguna | 1 o más |
| <i>Reserva ovárica</i> | Intacta | Dañada |
| <i>Síntomas (dolor)</i> | Presente | Ausente |
| <i>Bilateralidad</i> | Mono lateralidad | Bilateralidad |
| <i>Lesiones malignas por ultrasonido</i> | Presentes | Ausentes |
| <i>Crecimiento</i> | Rápido | Estable |

Una vez resecado un endometrioma mejora la inflamación crónica, distorsión tubo peritoneal, la receptividad endometrial, y el ambiente folicular por modificaciones en los niveles de progesterona e interleucina 6, disminución el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (30, 31, 32, 33). En pacientes asintomáticas no se conoce el pronóstico de los endometriomas (34).

Cuando se presenta un endometrioma como hallazgo esporádico y sin sospechas de malignidad la paciente deberá intentar una concepción de forma natural antes de recibir un tratamiento quirúrgico (35, 36). El éxito para lograr un embarazo mejora cuando el tamaño de un endometrioma es menor a 3 cm (37), las pacientes que no logren un embarazo de forma espontánea en un período comprendido de 6 a 18 meses posteriores a una intervención quirúrgica son candidatos a técnicas de reproducción asistida (79-80).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad tiene una incidencia de 6 a 10% en la población mundial, y México es de alrededor del 15%. En el Instituto Nacional de Perinatología se atienden más de

1,000 pacientes por infertilidad por año desde el 2010 en adelante, y en el año 2013 realizó 139 ciclos de transferencias, 35 % fueron exitosas y en el 2014 fueron 185 ciclos con un éxito de 30 %.

La etiología de la infertilidad se puede clasificar en 5 grandes grupos: Factor masculino, disfunción ovárica, factor tubárico, factor peritoneal, factor uterino. Una condición frecuente es la presencia de endometriosis que representa un reto para el logro del embarazo, ya que esta entidad por sí misma no cuenta con criterios diagnósticos terapéuticos y de pronósticos precisos lo que complica el protocolo de manejo por el gineco-obstetra, biólogo en la reproducción y personal de salud involucrado en su manejo.

Actualmente la endometriosis se sospecha clínicamente por la presencia de dolor intenso con los ciclos menstruales que no son atendidos de forma oportuna por la paciente y una vez que acuden a recibir atención ginecológica se enfrentan a la dificultad de realizar el estándar de oro, diagnóstico que consiste en una laparoscopia que permite clasificarla en sus distintos grados. Cabe mencionar que en el instituto no se hace laparoscopia de rutina, solamente se realiza en pacientes con: masas anexiales, hidrosápinx, o alguna patología susceptible de corrección quirúrgica. Solo se realiza laparoscopia diagnóstica en casos muy seleccionados, fundamentalmente pacientes jóvenes (menores de 30 años) con infertilidad inexplicable. Una vez realizado el estadiaje de la endometriosis la paciente se somete técnicas de reproducción de baja y alta complejidad sin contar con un instrumento que permita predecir la tasa de éxito de los casos seleccionados; existe una escala validada en EUA y China denominada Endometriosis Fertility Index (EFI) que cuando se aplica permite tener un pronóstico del éxito de conseguir un embarazo en estas pacientes, y que actualmente no se utiliza en el departamento de biología de reproducción.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe un avance en el manejo de las pacientes con infertilidad asociada a endometriosis. La cual es una entidad frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Se ha observado una incidencia alta de casos de endometriosis las

cuales en su gran mayoría son diagnosticados por laparoscopia, que permite estadificar los distintos grados de afección y de esta forma son sometidas a dos líneas de manejo, una con seguimiento médico y atención a otros factores de riesgo y otro porcentaje a manejo quirúrgico.

En el departamento de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” (INPER) se atienden aproximadamente más de 1,000 pacientes con el diagnóstico infertilidad por año y como protocolo hay que descartar causas como la endometriosis, recibiendo un manejo médico, quirúrgico o combinado. Un grupo importante de estas pacientes son sometidas a técnicas de reproducción de baja o alta complejidad sin que cuenten con un instrumento que les permita predecir cuantitativamente su probabilidad de éxito de embarazo.

Existe una escala validada en EUA, Argentina y China denominada Endometriosis Fertility Index (EFI) que cuando se aplica permite tener un pronóstico del éxito de conseguir un embarazo en estas pacientes.

Este proyecto de tesis tiene el objetivo principal de aplicar la escala a las pacientes en protocolo de infertilidad y con el diagnóstico de endometriosis realizado por laparoscopia, y en nuestro instituto contamos con un número suficiente en quienes se puede aplicar esta escala. El uso de este instrumento permite, primero clasificar a la paciente en un puntaje menor o mayor y de acuerdo con el cual se pudo predecir el porcentaje de éxito, después establece si una paciente es candidata a una técnica de alta o baja complejidad o a ninguna, optimizar recursos económicos, equipo humano y tecnológico, mejoras en los tiempos de atención y evitar retrasar el manejo de algunas pacientes de mayor edad; en quienes de forma natural disminuye la tasa de éxito de embarazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es mayor el porcentaje de embarazos en mujeres con diagnóstico de endometriosis por laparoscopia en pacientes con infertilidad cuando tienen un valor de la escala de “Endometriosis Fertility Index” ≥ 5 ?

HIPÓTESIS

El porcentaje de embarazo en mujeres con diagnóstico de endometriosis por laparoscopia en pacientes con infertilidad es mayor cuando tienen un valor ≥ 5 , en la escala de “Endometriosis Fertility Index” comparado con un valor ≤ 4 de esta escala.

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

Objetivo general

Determinar el porcentaje de éxito de embarazo en pacientes con endometriosis sometidas a laparoscopia diagnóstica e infertilidad aplicando la escala de “Endometriosis Fertility Index” (EFI).

Objetivos específicos

- Realizar la recolección de datos de expedientes clínicos de pacientes en protocolo de manejo por infertilidad con probable endometriosis del servicio de reproducción humana en el INPER.
- Definir el grado de endometriosis de acuerdo con los hallazgos obtenidos por laparoscopia.
- Realizar la endometriosis Fertility Index a cada una de las pacientes que cumplan los criterios de inclusión.
- Cuantificar el número de pacientes con infertilidad primaria o secundaria.
- Cuantificar el número de pacientes con endometriomas.
- Cuantificar el número de pacientes con alteraciones metabólicas.
- Cuantificar el número de pacientes con alteraciones endocrinológicas.

- Cuantificar el número de pacientes con falla ovárica prematura.
- Cuantificar el número de pacientes con hidrosálpinx.
- Cuantificar el número de pacientes con miomatosis uterina.
- Cuantificar el número de pacientes con oclusiones tubáricas.
- Reportar la tasa de éxito de embarazo en pacientes a quienes se le aplicó la escala de endometriosis Fertility Index.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, transversal de cohorte histórica.

INTENCIÓN CLÍNICA

Prueba pronóstica.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Mujeres de 25 a 45 años con diagnóstico de infertilidad y endometriosis diagnosticada por laparoscopia y en protocolo de manejo de reproducción asistida.

POBLACIÓN DIANA

Mujeres de 25 a 45 años con diagnóstico de infertilidad y endometriosis diagnosticada por laparoscopia y en protocolo de infertilidad en el departamento de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología en el período del 1 enero 2014 al 31 de diciembre del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Mujeres entre 25-45 años con deseo de embarazo.
- Mujeres con el diagnóstico de probable endometriosis sometidas a una intervención laparoscópica.

- Mujeres en protocolo de manejo por infertilidad primaria y secundaria con diagnóstico de endometriosis pre y post laparoscópico.
- Contar con el reporte de hallazgos laparoscópicos de las pacientes seleccionadas dentro del expediente.
- Pacientes con expediente vigente en el archivo clínico del INPER.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con malformaciones uterinas de origen Mülleriano.
- Pacientes que desean embarazo con útero subrogado.
- Pacientes menores a 25 años y mayores a 45 años.
- Paciente que contaran con oclusión tubárica bilateral.
- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria asociada a factor masculino.

Criterios de eliminación:

- Pacientes quienes no cuenten con expediente clínico físico completo
- Pacientes que concluyan su manejo de infertilidad en histerectomía

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Infertilidad

- Definición conceptual: Se define como la incapacidad de completar un embarazo después de un tiempo razonable de relaciones sexuales sin medidas anticonceptivas.
- Definición operacional: Imposibilidad para lograr el embarazo después de 12 meses o más de vida sexual adecuada sin protección y que puede justificarse basándose en la historia clínica y los hallazgos físicos. También se justifica después de 6 meses para las mujeres mayores de 35 años. Puede ser primaria cuando aquella pareja, ha demostrado su capacidad de embarazo, y jamás ha conseguido concebir. Y la infertilidad secundaria se da cuando la mujer a pesar de haber tenido un embarazo y parto normales no logra volver a quedarse embarazada.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal

Tasa de natalidad

- Definición conceptual: Nacimientos / Mujeres entre 15 y 49 años x 1000
- Definición operacional: Medida de cuantificación de la fecundidad, que se refiere a la relación que existe entre el número de nacimientos ocurridos en un cierto período y la cantidad total de nacimientos del mismo período. El lapso es casi siempre un año, y se puede leer como el número de nacimientos de una población por cada mil habitantes en un año.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua

Edad

- Definición conceptual: Definida por el número de años transcurridos de la fecha registrada en su acta de nacimiento al día de la resolución del embarazo.
- Definición operacional: Años de vida que tienen las pacientes al momento de buscar embarazo.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Paridad

- Definición conceptual: Número de niños nacidos vivos y muertos con más de 28 semanas de gestación. Habitualmente, la paridad se designa con el número total de embarazos.
- Definición operacional: Nulípara se define como mujer que nunca ha parido. Multípara se define como mujer que ha parido 1 o más veces.
- Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Endometriosis

- Definición conceptual: Localización ectópica de endometrio funcionando fuera de la cavidad uterina.
- Definición operacional: Cualquier grado de tejido endometrial localizado fuera de la cavidad uterina; serosa uterina, ovario, salpinges, intestino, fondo de

saco, vejiga, peritoneo y en casos muy raros en vía aérea. Y puede estar presente en diferentes grados: Mínima, leve, moderada, severa

- Tipo de variable: Cualitativa ordinal

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra incluyó mujeres con diagnóstico de infertilidad y endometriosis diagnosticada por laparoscopia que cumplieran los criterios de inclusión.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos demográficos se realizaron medidas de tendencia central y dispersión.

ESTÁNDAR DE ORO

El estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis es el abordaje laparoscópico, el cual se aplicó y realizó al 100% de los casos incluidos en este protocolo de tesis. Con respecto a la aplicación de la escala de "EFI" como predictor de logro de embarazo se basó en los resultados obtenidos por David Adamson et al en la clínica de fertilidad de California del norte en Palo Alto y San José California, que utilizaron esta escala y la validaron en su centro como una herramienta para pronosticar el éxito de lograr un embarazo.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El protocolo se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología específicamente en el servicio de Biología de la reproducción humana, Se revisaron 80 casos de pacientes con el diagnóstico de infertilidad primaria e infertilidad secundaria asociadas a endometriosis sin importar sus diferentes grados de afectación, con el

diagnóstico realizado de forma prequirúrgica o postquirúrgica y todas sometidas a una laparoscopia.

De las 80 pacientes al ser sometidas a los criterios de selección establecidos, se excluyeron 17 pacientes por no contar con expediente vigente, 11 pacientes se excluyeron por presentar una oclusión tubárica bilateral verificada por cromotubación durante la laparoscopia, 1 paciente por presentar falla ovárica prematura, 1 por presentar dolor pélvico crónico y llegar a una HTA como parte de su tratamiento.

Se revisaron todos los expedientes de forma minuciosa y se obtuvieron los antecedentes, tales como edad, número de gesta en caso de tener infertilidad secundaria y patologías asociadas

Una vez con los datos y pacientes elegibles; 51 de las 80 pacientes. Se realizó el EFI score disponible en (<http://endometriosisefi.com>).y se analizó la información con el propósito de identificar la correlación de la tasa de embarazo y el score obtenido por el EFI

ASPECTOS ÉTICOS

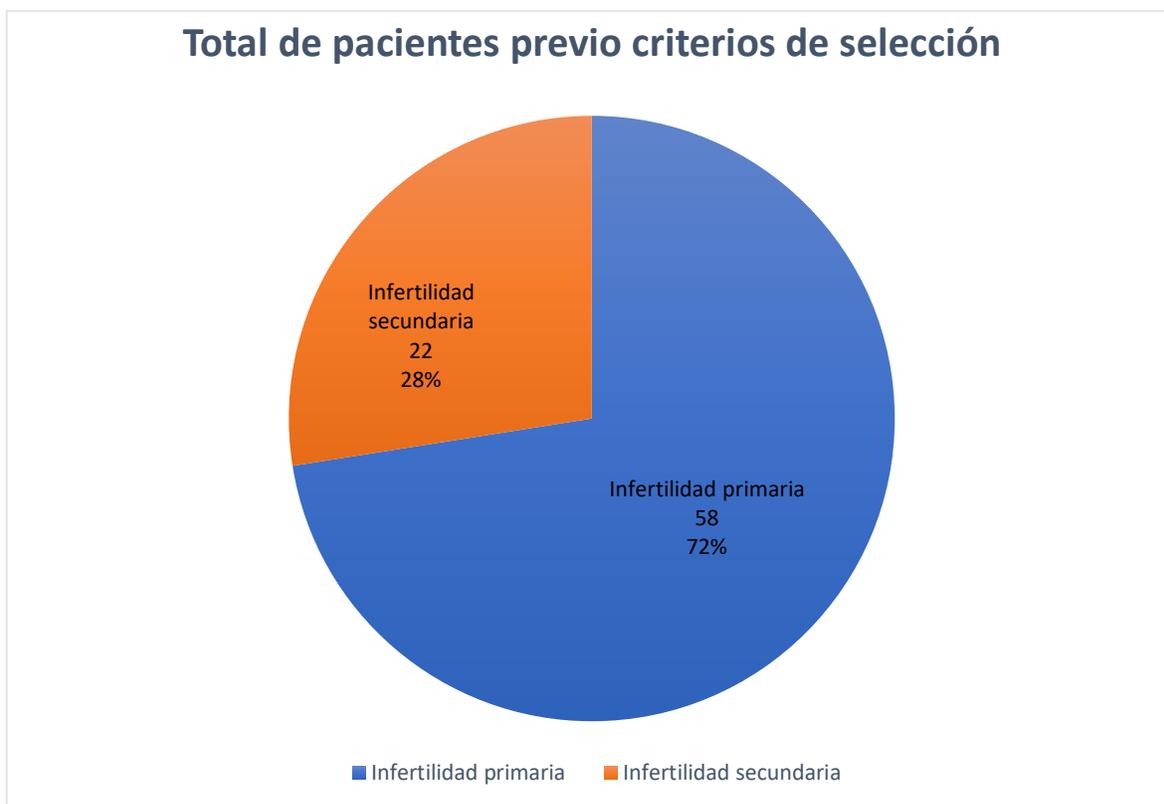
De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica en seres humanos, se cataloga como una investigación, SIN RIESGO, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, y la información de obtuvo de expedientes clínicos, no se realizó ninguna intervención con las pacientes.

VI. RESULTADOS

Se analizaron 80 pacientes de forma retrospectiva, que se encontraban en protocolo de manejo de infertilidad y que además contaban con diagnóstico laparoscópico pre y postquirúrgico de endometriosis en sus distintos grados. Del total de pacientes seleccionados, 17 se excluyeron por no contar con expediente vigente, 11 por presentar oclusión tubárica bilateral corroboradas por cromotubación durante la laparoscopia, una por presentar falla ovárica prematura y una con dolor pélvico crónico que concluyó en histerectomía total abdominal como parte de su tratamiento.

Las pacientes se dividieron en dos grupos: uno con infertilidad primaria integrado por un grupo de 58 pacientes y 22 casos con infertilidad secundaria como se muestra en la Gráfica 1.

Gráfica 1.



Se eligieron para el análisis estadístico 51 pacientes que cumplieron con los criterios de selección de un total de 80 mujeres al inicio del estudio. El primer grupo englobó a las pacientes con infertilidad primaria con una n=37 pacientes (73%) y el grupo de infertilidad secundaria con una n=14 (27%). A continuación, se esquematiza en la Figura 1.

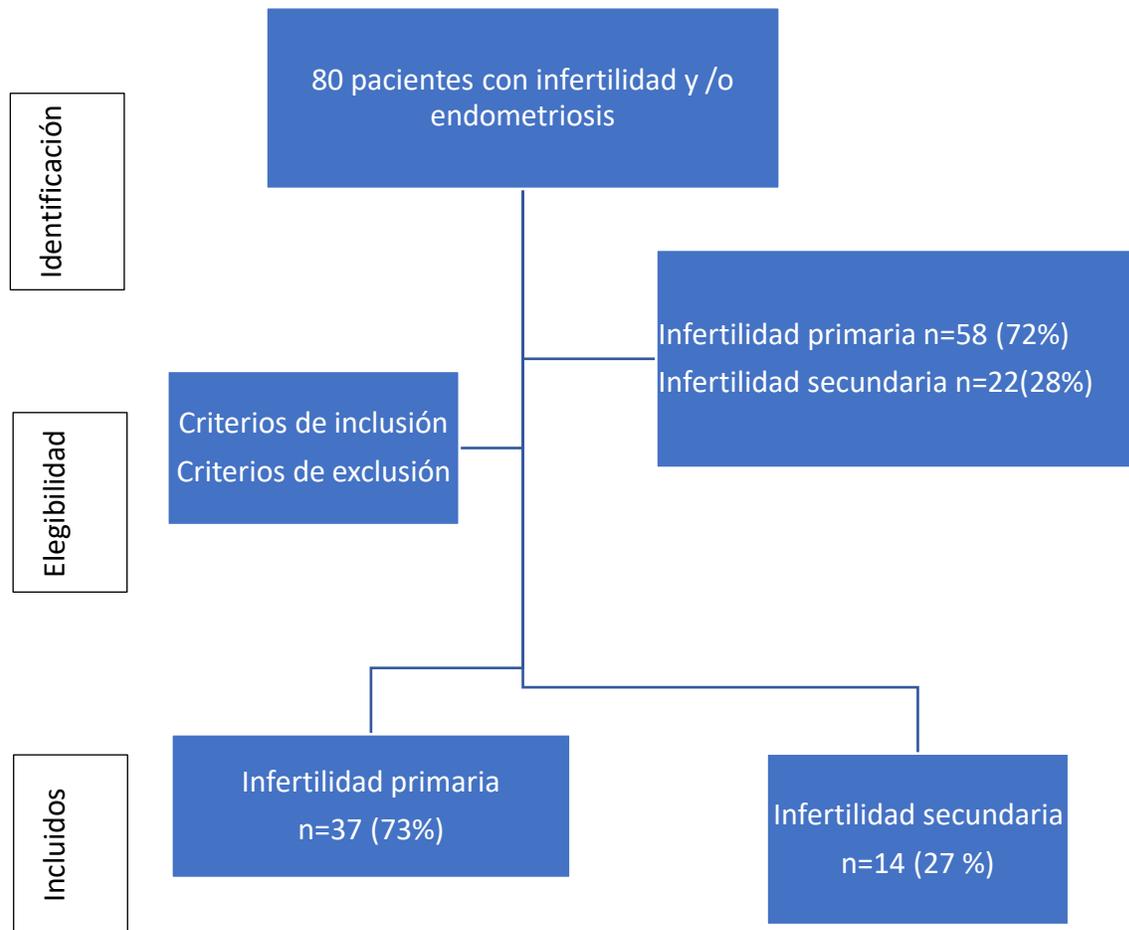
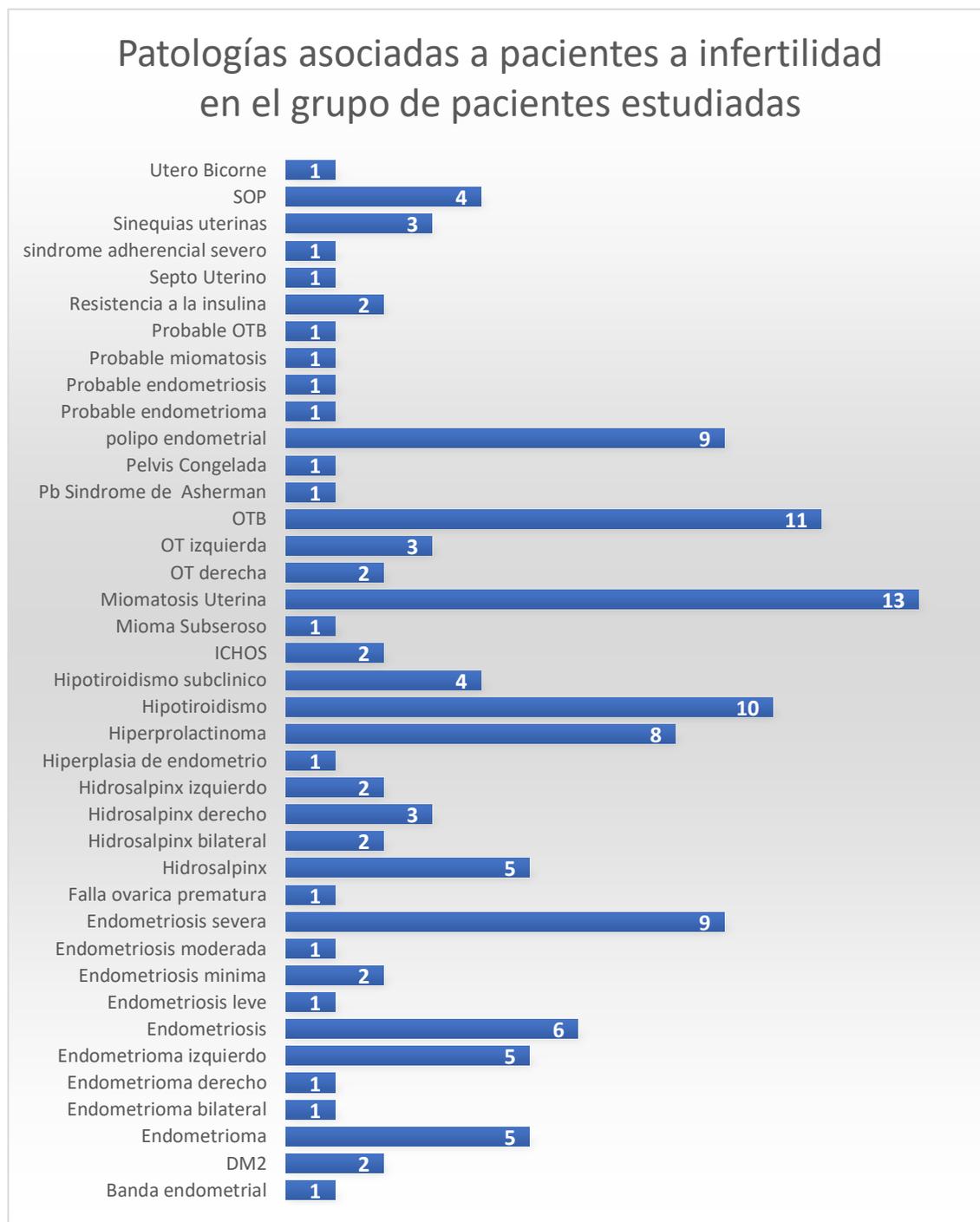


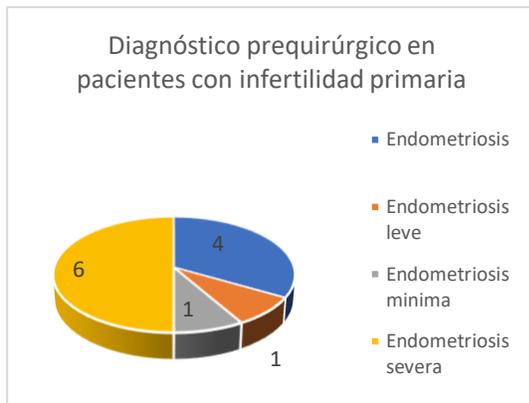
Figura1.

A continuación, en la Gráfica 2, se muestran las patologías asociadas de las pacientes con infertilidad primaria o secundaria. En el 100% de los casos estaban presentes una o más patologías agregadas, mismas que no fueron analizadas en subgrupos para obtener los resultados del presente proyecto.

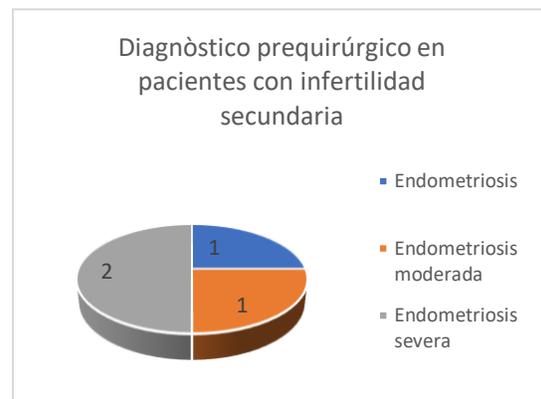


Gráfica 2.

De las 51 pacientes con infertilidad primaria o secundaria que cumplieron con los criterios de selección y diagnóstico presuntivo de endometriosis de forma prequirúrgica, 12 casos (23.5%) contaban con el diagnóstico de infertilidad primaria combinado con endometriosis en sus diferentes grados; endometriosis leve (1) 8.3 %, endometriosis mínima (1) 8.3%, endometriosis moderada (0) 0%, endometriosis severa (6) 50% y endometriosis no clasificada (4) 33.3% (Gráfica 3). De las 51 pacientes, 4 (7.8%) fueron mujeres con antecedentes de infertilidad secundaria y diagnósticos presuntivos o sospechados por imagen de endometriosis en sus diferentes grados; endometriosis leve (0) 0%, endometriosis mínima (0) 0%, endometriosis moderada (1) 25%, endometriosis severa (2) 50%, y endometriosis no clasificada (1) 25% (Gráfica 4).

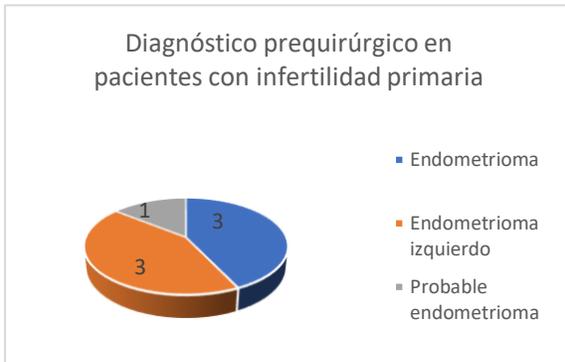


Gráfica 3.

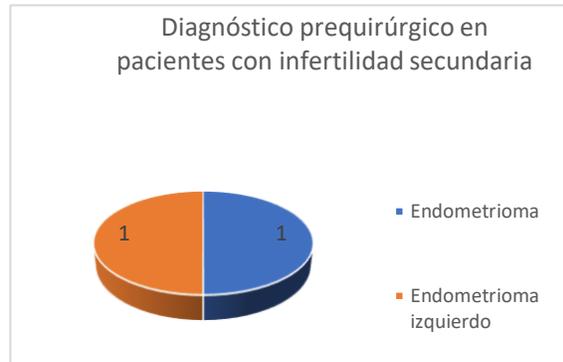


Gráfica 4.

De las pacientes con infertilidad primaria y diagnóstico presuntivo de endometriosis, los endometriomas estaban presentes en el 77.7% (7 casos) y en un 22.2% (2 casos) en mujeres con infertilidad secundaria (Gráficas 5 y 6).

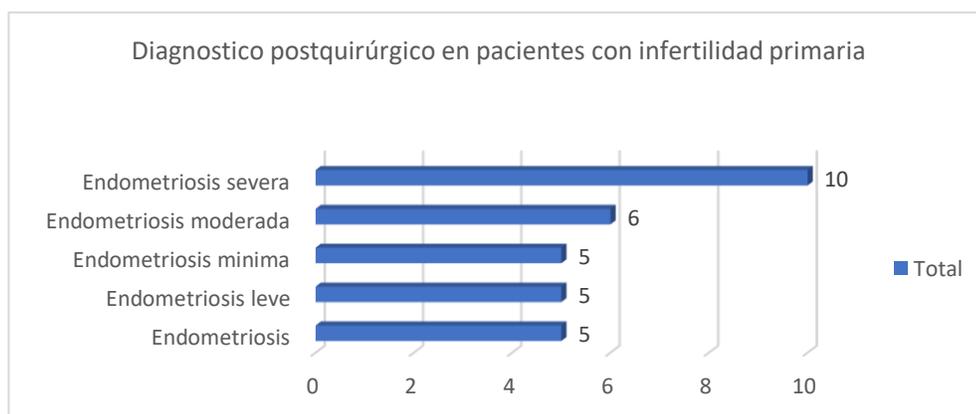


Gráfica 5

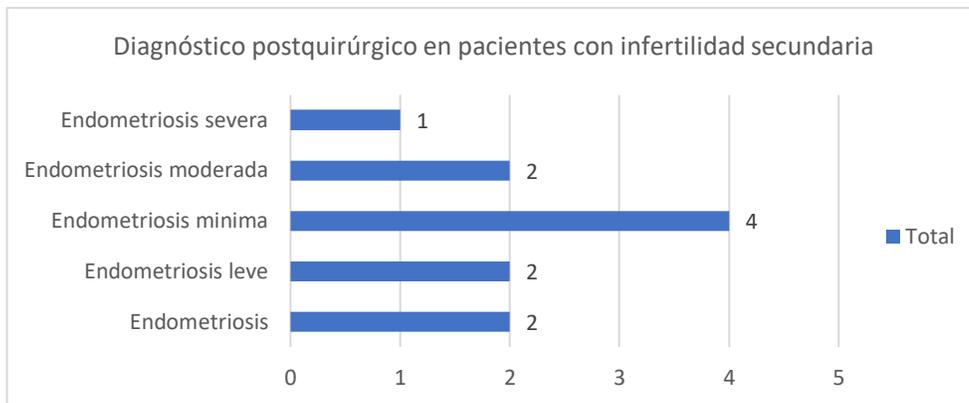


Gráfica 6

Posteriormente, al someter a laparoscopia a las 51 pacientes con criterios de inclusión, a 42 de ellas se les diagnosticó endometriosis, 31 con infertilidad primaria, de las cuales 5 (5) 16.1% tenían endometriosis leve, (5) 16.1% con endometriosis mínima, endometriosis moderada (6) 19.3%, endometriosis severa (10) 33.2%, y endometriosis no clasificada (5) 16.1% (Gráfica 7). En el grupo de infertilidad secundaria, 11 pacientes contaban con endometriosis leve (2) 18.1%, endometriosis mínima (4) 36.3%, endometriosis moderada (2) 18.1%, endometriosis severa (1) 9.09%, y endometriosis no clasificada (2) 18.1%. (Gráfica 8).

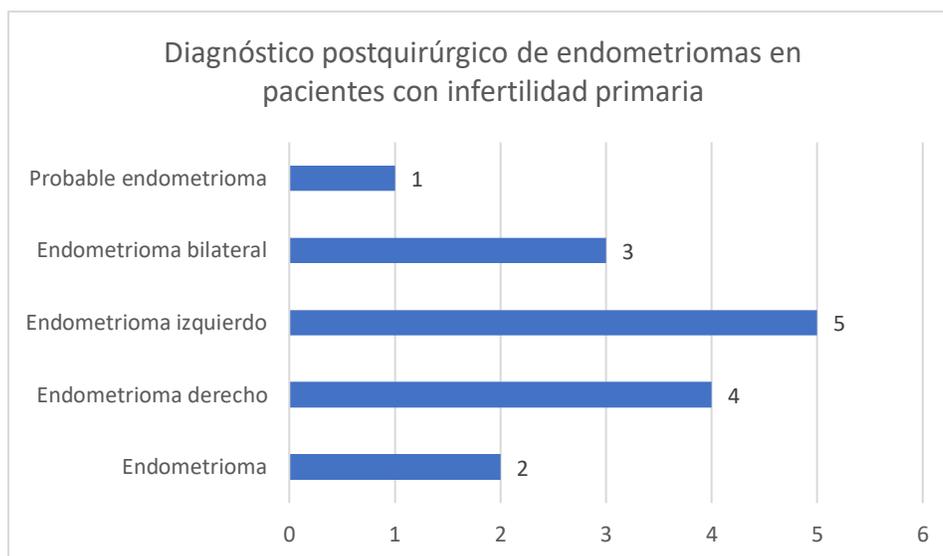


Gráfica 7.

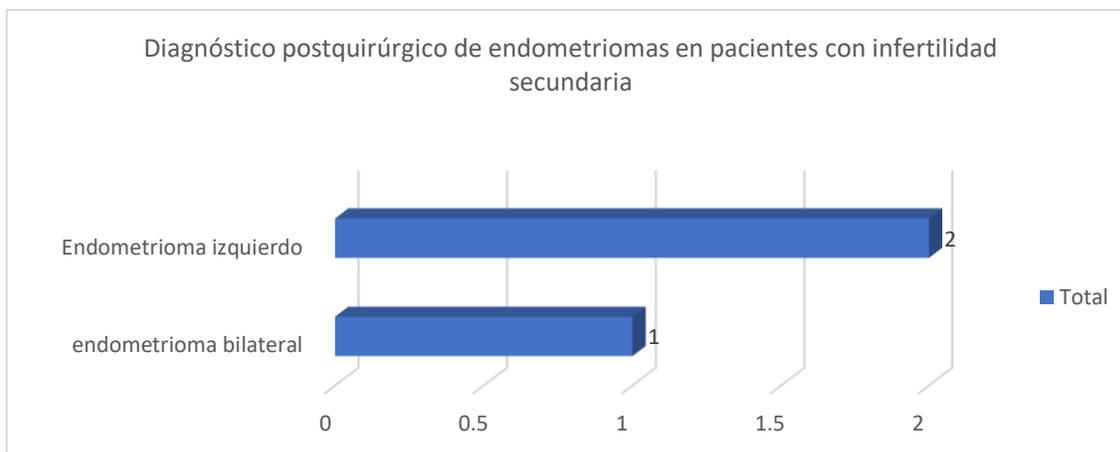


Gráfica 8.

En el análisis prequirúrgico se reportaron 9 casos de endometriomas, presentando una mayor prevalencia las pacientes con infertilidad primaria 7 casos (77.7%) y 2 casos (22.2%) con infertilidad secundaria. Sin embargo, es interesante reportar su prevalencia, ya que incrementó en las pacientes con infertilidad en un 50% posterior a la realización de la laparoscopia, encontrando 15 casos en pacientes con infertilidad primaria y 3 casos en pacientes con infertilidad secundaria (Gráficas 9 y 10).

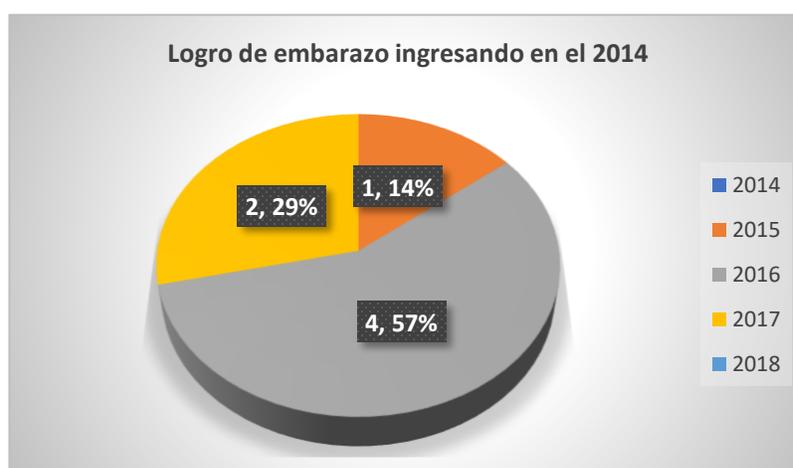


Gráfica 9.



Gráfica 10.

Del total de pacientes estudiadas, 19 pacientes lograron un embarazo, siendo el 37.2% del total de la población elegible. Se realizó un análisis dependiendo la fecha de ingreso al servicio de biología de reproducción humana del INPER; se observaron las pacientes que ingresaron en el año 2014 encontrando lo siguiente: 7 pacientes lograron un embarazo; 1 paciente (14%) lo logró al primer año, 4 pacientes (57%) consiguieron el embarazo a los 2 años y 2 pacientes (29%) al tercer año (Gráfica 11). En el año 2015, 12 pacientes (63%) lograron un embarazo; 1 paciente (8%) lo logró al primer año, 4 (33 %) consiguieron el embarazo a los 2 años, 5 pacientes (42%) al tercer año y 2 pacientes a los 4 años (17%) (Gráfica 12).

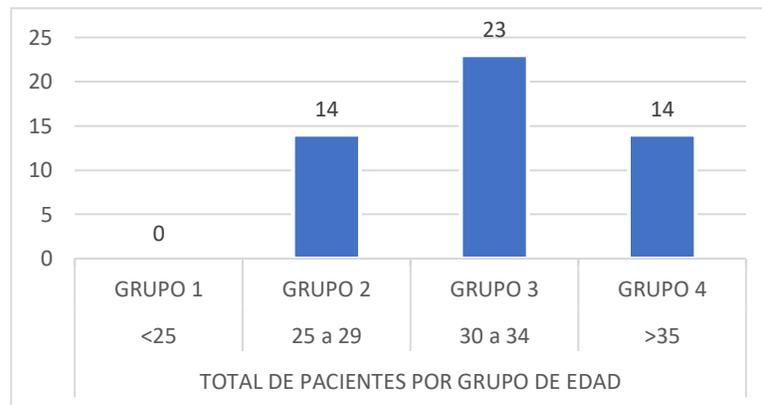


Gráfica 11.



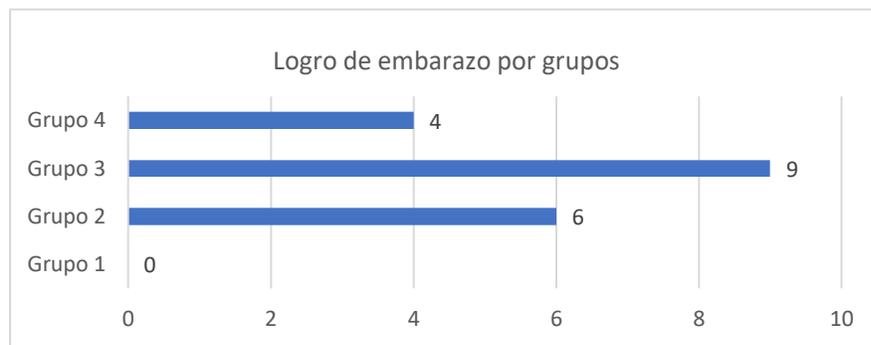
Gráfica 12.

Ya que la edad puede actuar como un factor de confusión, se realizó un análisis de subgrupos. Se dividieron a las pacientes en cuatro grupos; el primero en pacientes con menos de 25 años, el segundo de 25 a 29, el tercero de 30 a 34 y el cuarto grupo con pacientes de más de 35 años. La edad media de la población fue de 32 años, y el grupo más prevalente fue el grupo tres, el cual incluye el 45% de la población. La edad media del grupo dos fue de 27.7 SD \pm 0.97, en el grupo tres fue de 32 SD \pm 1.62 y en el grupo cuatro se reportó una edad media de 37.3 SD \pm 3.87, todas estadísticamente significativas $p < 0.00$ (Gráfica 13).



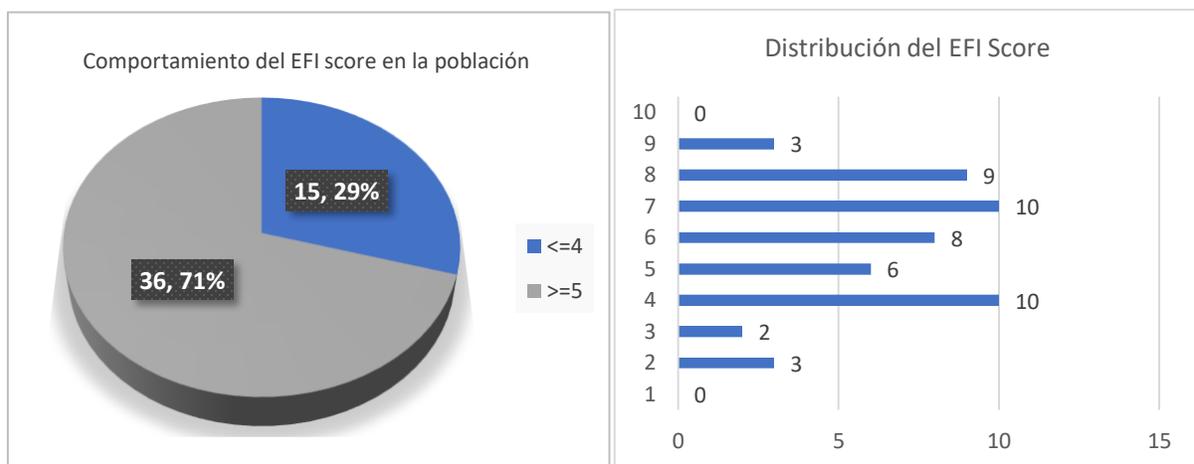
Gráfica 13.

El análisis de subgrupos demostró que el grupo de mayor prevalencia con infertilidad y endometriosis fue el 3. Sin embargo, este grupo obtuvo un porcentaje de embarazo mayor (47.3%) (Gráfica 14).



Gráfica 14.

El comportamiento de la escala EFI en la población, presentó una tendencia positiva; el 71% (Gráfica 15) de las pacientes presentó un EFI >4; esto quiere decir que en el peor de los escenarios el porcentaje de conseguir un embarazo de forma espontánea es de un 40% en los próximos 36 meses. (Gráfica 16).

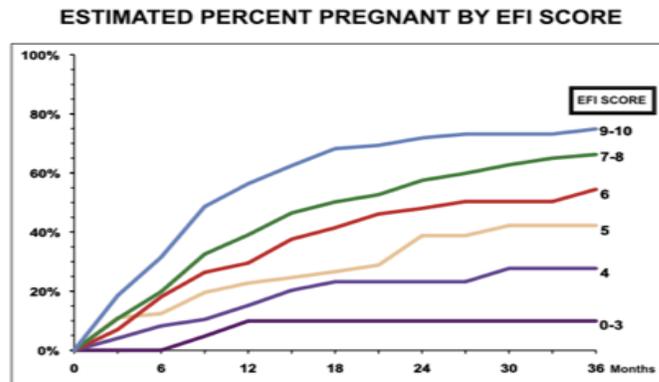


Gráfica 15.

Gráfica 16.

Tomando en cuenta el análisis estadístico realizado por Adamson en la Gráfica 17; es posible estimar un porcentaje de éxito de embarazo en el eje de las ordenadas y

su comportamiento a lo largo de los meses representado en el eje de las abscisas (Gráfica 17).



Adamson. Endometriosis fertility index. Fertil Steril 2010.

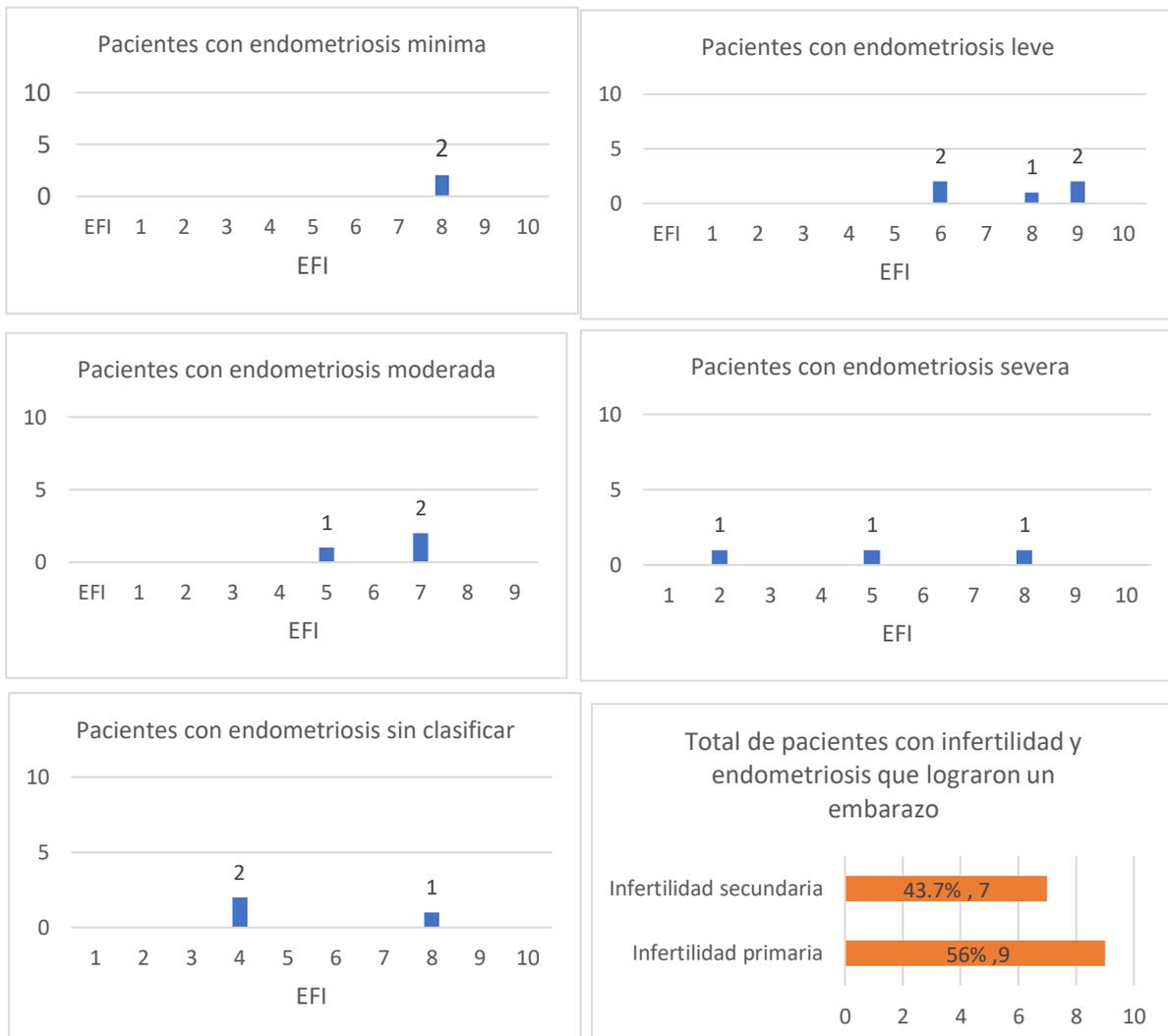
Gráfica 17.

Utilizando la información de la Gráfica 17, podemos estimar el pronóstico de cada una de las pacientes tomando en cuenta que el valor de la escala “EFI” se encuentra en el eje de las abscisas. A continuación, se presentan los resultados de éxito de embarazo por subgrupos de edad (Gráficas 18,19,20).



Gráficas 18,19,20

La tendencia en mujeres menores a 35 años con infertilidad asociada a endometriosis lograron un embarazo en el 78% de los casos y en el grupo de más de 35 años fue del 21% por lo que existe una probable atribución al factor edad. Desde otra perspectiva se analizaron a las pacientes que lograron un embarazo y con el diagnóstico de endometriosis de forma postquirúrgica y se observó que la endometriosis severa a pesar de ser el grupo prevalente con un 26% vs 21.4% en la endometriosis mínima, obteniendo un mejor pronóstico en el estadio IV; 3 embarazos vs 2 embarazos. En el estadio IV se logró un embarazo de forma espontánea con un EFI de 2 y EFI de 8 y mediante un FIVTE se logra un tercer embarazo con EFI de 5. A continuación, se representan en las Gráficas (21,22,23 y 24) el EFI obtenido según el grado de la AFS.



Gráficas (21,22,23 y 24). Para obtener el porcentaje de éxito de embarazo, utilizar la tabla reportada en la Gráfica 8.

Por lo tanto, el porcentaje de logro de embarazo en la población estudiada fue de un 37.2%, de los cuales el 74% fueron espontáneos y el 26% logrados por FIV (Gráfica 25). Existen 32 pacientes que no tuvieron éxito. El análisis de datos demostró que 23 de estas fueron sometidas a una intervención laparoscópica por el diagnóstico de infertilidad y endometriosis, con el propósito de lograr un embarazo. Sin embargo, abandonaron el protocolo y no fueron sometidas a ninguna técnica de alta o baja complejidad. En la Gráfica 26, se observa como 7 pacientes se hubieran beneficiado de una intervención oportuna. En la Gráfica 27, podemos visualizar que el 44.4% se sometieron a un FIVTE sin ser exitoso, mientras que el 55.5% del grupo presentó un EFI >4. No obstante, no lograron un embarazo y tampoco se les dio seguimiento por parte del servicio de biología en la reproducción; por lo cual puede existir un sesgo de información, pero se incluye en el estudio por ser un análisis por intención de tratar.

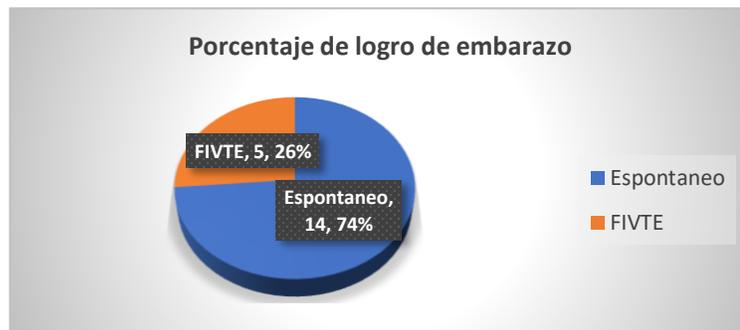
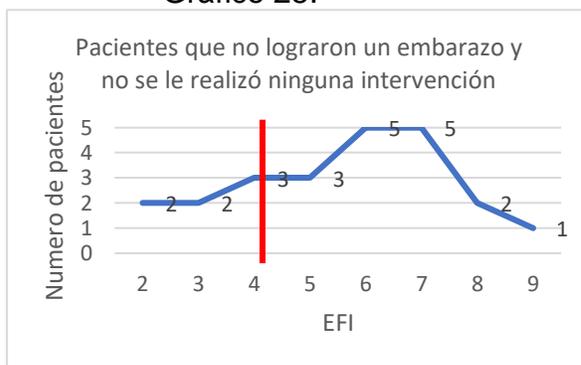


Gráfico 25.



Gráficas 26,27.

A menor puntaje de EFI, peor pronóstico para. Desglosando los resultados se obtienen 3 pacientes (15%) con un **EFI de 2**, de las cuales ninguna ha logrado un embarazo. Se reportaron 2 (13.3%) pacientes con un **EFI de 3** y de estas ninguna consiguió un embarazo; ambas pacientes por razones no reportadas abandonaron la clínica al año del diagnóstico. Este es un motivo que hay que considerar, ya que podría producir un sesgo.

Es importante analizar detalladamente el **EFI de 4**, porque es el punto de corte para otorgar un pronóstico. En segunda instancia, este fue nuestro valor prevalente en el grupo de ≤ 4 con un total de 10 pacientes (66.6%); de las cuales 7 mujeres continuaron en protocolo de estudio en el año 2017. De las 10 pacientes, 4 mujeres (**40 %**) lograron un embarazo de forma espontánea, 5 continuaron con estudios de seguimiento hasta el 2017 y una paciente nunca regresó posterior al 2014.

El grupo más grande se centra en el **EFI score ≥ 5** con un total de 36 pacientes, es decir, un 70.5 % del total (51); desglosándolo obtenemos lo siguiente: EFI 5: 6 (16.6), 6: 8 (22.2%), 7: 10 (27.7%), 8: 9 (25%) 9: 3 (8.3%).

En el grupo **EFI 5** (16.6%), 2 mujeres lograron un embarazo y 2 se encuentran en protocolo de estudio. Dos pacientes se perdieron en el 2015 y 2016. Por lo que el éxito de embarazo fue **de un 33.3%**

En el grupo **EFI 6** (22.2%), 2 mujeres lograron un embarazo y 2 se encuentran en protocolo de estudio. Cuatro pacientes se perdieron en el 2015. Alcanzando éxito de embarazo **de un 50%**.

En el grupo de **EFI 7** (27.7%), 7 pacientes cuentan con el diagnóstico de infertilidad primaria y 3 con infertilidad secundaria. Durante su seguimiento se observó que una paciente logró un embarazo de forma espontánea, mientras que una paciente por FIVTE y 2 pacientes más continuaron en protocolo de estudio. De modo que el éxito de embarazo fue **de un 20 %**.

En el grupo **EFI 8** (25%) 6 mujeres obtuvieron un embarazo, de las cuales 2 se encuentran en protocolo de estudio. Un paciente se perdió en el 2016 se desconoce la causa. Por lo que el éxito de embarazo fue **de un 66.6%**.

En el grupo **EFI 9** (8.3 %) 2 mujeres consiguieron un embarazo y una se encuentra en protocolo de estudio. Por lo cual, el éxito de embarazo fue **de un 66.6 %**.

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio establece una correlación entre los valores obtenidos en la escala EFI y el porcentaje de embarazo, logrado en las pacientes que se encontraban en protocolo de infertilidad a cargo del servicio de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de Perinatología.

A diferencia de los trabajos publicados a nivel internacional, este estudio analizó de forma descriptiva la asociación de la endometriosis, utilizando la clasificación de la AFS y la escala de EFI. Con esto se observa una mayor probabilidad de éxito de embarazo en $EFI \geq 4$. La infertilidad no es una patología que se presente de forma aislada; se observó que el 100 % de las pacientes además de presentar endometriosis contaban con otra patología que pudiera actuar como factor de riesgo para disminuir la probabilidad de lograr el embarazo.

Gutiérrez et al en el 2017, validaron la escala “Endometriosis Fertility Index” en Argentina utilizando una cohorte retrospectiva con 65 pacientes, recolectando información de historias clínicas y utilizando el mismo equipo quirúrgico en todas sus intervenciones. En nuestro instituto, las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por múltiples equipos, a diferencia del estudio argentino. Otra diferencia fue que al 100% de nuestras pacientes se les realizó como parte del protocolo diagnóstico la prueba de cromotubación, lo cual permitió excluir a 11 pacientes que pudieran actuar como falsos positivos.

Existen dos autores Boujenah y Cedrin, quienes en junio del 2017 en la ciudad de París, realizaron un estudio con 196 pacientes en un período comprendido de enero del 2013 a febrero del 2016. A diferencia de los demás estudios, ellos utilizaron

criterios de inclusión muy laxos. Sin embargo, concluyeron al igual que nosotros que la cirugía laparoscópica debería de ser usada para referir a la paciente con un EFI ≤ 4 a técnicas de reproducción asistida; concluyendo que el manejo expectante posterior a estos resultados no disminuyera el uso de recursos ni técnicas de reproducción. De acuerdo con lo anterior, en nuestro estudio, la pérdida de pacientes fue alta ya que el 45% de nuestras pacientes elegibles fueron sometidas a una laparoscopia y a pesar de que el 17.3% presentó un EFI < 4 , no se le ofreció ninguna opción de tratamiento.

Xin Li y colaboradores en China realizaron un estudio retrospectivo con una cohorte de 345 pacientes de enero 2012 a enero 2016, en el que afirman que la laparoscopia es el método ideal en pacientes con infertilidad asociada a endometriosis. Refieren que las pacientes que más se benefician de esta intervención, son las pacientes con endometriosis moderada a severa, reportando que la tasa de embarazo espontáneo en su población fue de 46% vs 37.5% en nuestra población. Xin Li sugiere que las pacientes con EFI > 5 deberán de intentar lograr un embarazo de forma espontánea durante 12 meses y en caso de no lograrlo proceder a una técnica de baja o alta complejidad.

Cabe mencionar, que nuestro estudio tiene limitaciones, ya que es un estudio retrospectivo en el cual la información fue obtenida de reportes quirúrgicos de múltiples cirujanos; lo cual disminuye la eficacia del EFI. A pesar de haber obtenido resultados acordes a la literatura mundial a favor de su utilización, necesitamos realizar un estudio prospectivo e incluir controles para poder analizar de forma detallada los factores de riesgo asociados. Sin embargo, dentro de nuestras fortalezas se analizó de forma detallada el seguimiento de nuestras pacientes, observando que se podría optimizar el manejo de las mismas y aumentar la tasa de logro de embarazo en el instituto.

VIII. CONCLUSIONES

Las pacientes con infertilidad asociada a endometriosis en quienes se aplicó EFI con puntajes ≤ 4 tienen un porcentaje bajo de logro de embarazo, comparado con un EFI ≥ 5 que tienen mayor probabilidad de lograr un embarazo.

Se obtiene un mayor porcentaje de embarazos cuando se aplica un EFI score ≥ 5 en pacientes que, catalogadas con el diagnóstico de endometriosis leve, comparado con los otros grados de endometriosis.

La reproducibilidad de la escala de EFI en pacientes con endometriosis asociada a infertilidad ofrece resultados similares de logro de embarazo en pacientes con endometriosis diagnosticada por laparoscopia a lo reportado en la literatura internacional.

La escala EFI es una herramienta que puede complementar el manejo individualizado de las pacientes con endometriosis asociadas a infertilidad; de conseguir un embarazo de forma espontánea, de la necesidad de requerir técnicas de baja o alta complejidad, de forma que se reduzcan tiempos de atención y costos derivados de los mismos.

Como propuestas a futuro recomendamos realizar estudio prospectivo en el cual se incluyan controles para realizar un estudio con cálculos de OR y RR y pasar de ser un estudio de evidencia 4 a evidencia 3

IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2018

| Actividades | Nov-Diciembre 2017 | Enero/Abril | Mayo/Junio | Julio/Agosto | Septiembre/Octubre | Noviembre /Diciembre |
|---------------------------|--------------------|-------------|------------|--------------|--------------------|----------------------|
| Elaboración del protocolo | XX | | | | | |
| Recolección de datos | | XX | | | | |
| Análisis de los datos | | | XX | XX | | |
| Escritura de la tesis | | | XX | XX | | |

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Barlow DH, et al. Endometriosis 1991: A discussion document. *Hum Reprod* 1992; 7:432–435.
2. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: Ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril* .2012;98(suppl 6):1–62.
3. Benagiano G, Brosens I. Who Identified endometriosis?. *Fertil Steril*. 2011; 95:13–16.
4. Knapp VJ. How Old Is Endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil Steril*. 1999; 72:10–14.
5. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al. Adenomyosis and Endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril*. 2008; 90:415–424.
6. Crell J. Tumorem fundo uteri externe adhaerentem describit. 1739, pp 5–8.
7. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20:449–463.
8. Rokitansky C. Über Uterusdrüsen Neubildung. In *Uterus und ovarial sarcomen*. *Zeitschr Ges Aerzte Wien* 1860; 16:577–581.
9. Russel W: Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary. *Johns Hopkins Hospital Bull*. 1899; 10:8–10.
10. Savage S: Haematoma of the ovary and its pathological connections with the ripening and the retrogression of the graafian follicle. *Br Gynaecol J*. 1906; 21:285–305.
11. Smith RR. Hemorrhage into the pelvic cavity other than that of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol*. 1920; 1:240–242.
12. Hughesdon PE: The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1957; 44:481–487.
13. Wang G, Tokushige N, Russell P. Neuroendocrine cells in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2010;25:387-91.

14. Shannon H, Mangal R, Franklin R. Chromosomal variants and gene expression dysregulation in endometriosis. *Biology of Reproduction*. 2008; 78:167-168.
15. Hasegawa A, Osuga Y, Hirota Y. Tunicamycin enhances the apoptosis induced by tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand in endometriotic stromal cells. *Hum Reprod*. 2009;24(2):408-14.
16. Simpson J, Elias S, Malinukl R. Heritable aspects of endometriosis in genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 137:327-31.
17. Lebovic D, Mueller M, Taylor R. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1-10.
18. Jenkins, S, Olive, D, Haney D. Endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67:335-338.
19. Redwine D. Diaphragmatic Endometriosis: Diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril*. 2002; 77:288-96.
20. Signorile P, Baldi A. Endometriosis: New concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42: 778-780.
21. Giudice L. Managing symptomatic endometriosis. *Sex Reprod*. 2011;9:31-3.
22. Hughes G, Fedarkow D, Collins TA. A qualitative review of controlled trials in endometriosis associated infertility. *Fertil Steril*. 1993; 59:963-70.
23. Somigliana E, Benaglia L, Vercellini P. Recurrent endometrioma and ovarian reserve: biological connection or surgical paradox. *AMJ Obstet Gynaecol*. 2011; 204: 529.1-529.
24. Parasar P, Ozcan P, Terry K. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2017;6(1):34-41.
25. Baron J, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):502.
26. Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(5):389-93
27. Missmer S, Hankinson S, Spiegelman D. Reproductive History and Endometriosis Among Premenopausal Women. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5):965-74.

28. Farland L, Shah D, Kvaskoff M,. Epidemiological and clinical risk factors for endometriosis. New York: Springer Science; 2015.
29. Bonocher C, Montenegro M, Rosa E. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12:4.
30. Becker C, Mittal K. The effect of surgery for endometriomas. *BJOG* .2017;55:125:19–28.
31. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A. Exploring the mechanisms of endometriosis related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10 Suppl 2:91–7.
32. Garrido N, Navarro J, Remoh J. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2000;6:67–74.
33. Kitajima M, Khan K, Hiraki K. Changes in serum anti-mullerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma. *Fertil Steril* 2011; 95:25: 89 – 91.
34. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C. European society of human reproduction and embryology. Eshre guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29:400 –12.
35. Sanchez A, Vigano P, Somigliana E. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: From pathophysiology to the potential endometrioma mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2014; 20:217 – 30.
36. Leone R, Maggiore U, Scala C. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod.* 2015; 30:299 – 307.
37. Hart R, Hickey M, Maouris P. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. *Cochrane database syst rev.* 2008;(2):CD004992.
38. Biacchiardi C, Piane L, Camanni M. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed.* 2011;23:740 – 6.
39. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K. Prospective Assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013; 28:2140 – 5.

40. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012; 98:1531– 8.
41. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD008571.
42. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698– 704.
43. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2003; 79:1023– 7.
44. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C. European society of human reproduction and embryology ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–12.
45. May K, Villar J. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod*. 2011;17(5):637– 53.
46. D'Hooghe T, Nugent N, Cuneo S. Recombinant human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: A prospective, randomized, placebo and drug controlled study. *Biol Reprod*. 2006;74(1):131– 6.
47. Laughlin S, Baird D, Savitz D. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:630–635.
48. Bajekal N, Li T. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum. Reprod*. 2000; 6:614– 620.
49. Griffiths A, D'Angelo A, Amso N. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19:CD003857.
50. Benecke C, Kruger T, Siebert T. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. a structured literature review. *Gynecol Obstet Invest*. 2005; 59:225–230.
51. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod*. 2007; 13:465–476.
52. Rackow B. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2008;7: 12

53. Pritts E. Fibroids and Infertility: A systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56:483–491.
54. Pritts EA, Parker W, Olive D. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009; 91:1215–1223.
55. Casini M, Rossi F, Agostini R. Effect of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22:106–109.
56. Stovall D, Parrish S, Van Voorhis B. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod.* 1998; 13:192–197.
57. Chrousos G. Organization and integration of the endocrine system. *Sleep Med Clin* 2007; 2: 125- 145.
58. Arumugam K. serum prolactin levels in infertile patients with endometriosis. *Malays J Pathol* 1991; 13: 43-45.
59. Wang H, Gorpudolo N, Behr B. The role of prolactin and endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2009; 64: 542-547.
60. Hao M, Shi Y, Zhou C. In vitro study of prolactin secretion by ectopic endometrial stromal cells. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35: 527-529.
61. Seddigheh E. association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2015; 13: 155-160.
62. Zheng Q, Mao H, Zhao Y. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2015;13.
63. Shen L, Wang Q, Huang W. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2011; 95:2722–4.
64. Park J, Lee J, Kim M. endometrium from women with endometriosis shows increased proliferation activity. *Fertil Steril.* 2009; 92:1246–9.
65. McBean J, Gibson M, Brumsted J. The association of intrauterine filling defects on hysterosalpingogram with endometriosis. *Fertil Steril.* 1996; 66:522–6.
66. Yavuzcan A, Caglar M, Dilbaz S. Clinical symptoms and diagnostic tools that are related to infertility and hydrosalpinx formation in women with advanced

- stage endometriosis complicated by endometrioma. *Polish Gynaecology*. 2013;84(9).
67. Besch P. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1997, 67, 817–821.
68. Sagoskin A, Lessey B, Mottla G. Salpingectomy or proximal tubal occlusion of unilateral hydrosalpinx increases the potential for spontaneous pregnancy. *Hum Reprod*. 2003;18, 2634- 2637.
69. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M. Pathogenesis of endometriosis: The role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 1–5.
70. Gupta S, Agarwal A, Krajcir N. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reproductive BioMedicine*. 2006;13,126–134.
71. Sourial S, Tempest N, Hapangama D. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2014;1-9.
72. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecologica*. 2005; 57: 237–248.
73. Taniguchi F, Kaponis A, Izawa M. Apoptosis and endometriosis. *Frontiers in Bioscience*. 2011;3: 648–662.
74. Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E. Stem cell-like properties of the endometrial side population: Implication in endometrial regeneration. *Plos one*. 2010;5: 4.
75. Sampson J. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of ovary. their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometriotic type. *Arch Surg*. 1921; 3:245–61.
76. Acosta A, Buttram V, Besch P. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol* 1973; 42:19– 25.
77. David A. Endometriosis Fertility Index: The New, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;. 94: 5, 1609-1615.
78. Barri P, Coroleu B, Tur R. Endometriosis-associated infertility: surgery and ivf, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21:179-85.
79. Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010; 376:730-8.
80. Li X, Zeng C. Endometriosis Fertility Index for predicting pregnancy after endometriosis surgery. *Chin Med J*. 2017;130(16): 1932–1937.

81. Xu H, Deng H, Liu C. Phosphoproteomics analysis of endometrium in women with or without endometriosis. *Chin Med J.* 2015;128:2617-24.

XI. ANEXOS: Anexo 1



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

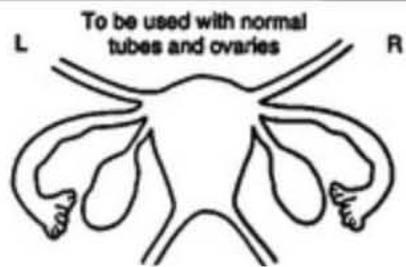
Patients' name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - > 40
 Total _____ Prognosis _____

| Peritoneum | ENDOMETRIOSIS | < 1cm | 1-3cm | > 3cm |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | 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 CULDESAC OBLITERATION | | Partial | Complete | |
| | | 4 | 40 | |
| Tube | ADHESIONS | < 1/2 Enclosure | 1/2-3/4 Enclosure | > 3/4 Enclosure |
| | R Filmy | 1 | 2 | 4 |
| | Dense | 4 | 8 | 16 |
| | L Filmy | 1 | 2 | 4 |
| | Dense | 4 | 8 | 16 |
| | 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 closed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, 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%.

Denote appearance of of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles]

Additional endometriosis: _____
 Associated pathology: _____



Anexo 2

Endometriosis fertility index surgery form.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

| Score | Description | Left | Right |
|-------|---------------------------|------|-------|
| 4 | = Normal | | |
| 3 | = Mild Dysfunction | | |
| 2 | = Moderate Dysfunction | | |
| 1 | = Severe Dysfunction | | |
| 0 | = Absent or Nonfunctional | | |

| | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Fallopian Tube | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Fimbria | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Ovary | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Lowest Score | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | Left | Right |

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

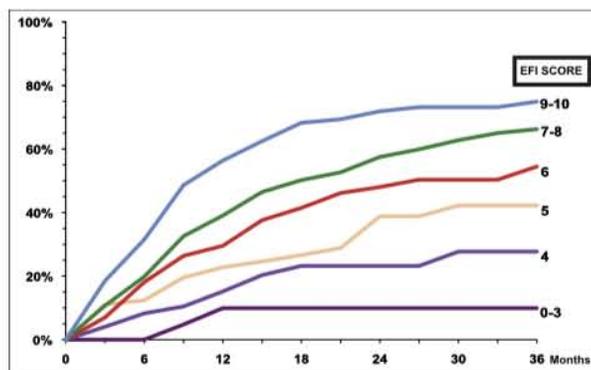
+ =
 LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

| Historical Factors | | | Surgical Factors | | |
|---------------------------------|--|--------|-------------------------------|---|--------|
| Factor | Description | Points | Factor | Description | Points |
| Age | If age is ≤ 35 years | 2 | LF Score | If LF Score = 7 to 8 (high score) | 3 |
| | If age is 36 to 39 years | 1 | | If LF Score = 4 to 6 (moderate score) | 2 |
| | If age is ≥ 40 years | 0 | | If LF Score = 1 to 3 (low score) | 0 |
| Years Infertile | If years infertile is ≤ 3 | 2 | AFS Endometriosis Score | If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16 | 1 |
| | If years infertile is > 3 | 0 | | If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16 | 0 |
| Prior Pregnancy | If there is a history of a prior pregnancy | 1 | AFS Total Score | If AFS total score is < 71 | 1 |
| | If there is no history of prior pregnancy | 0 | | If AFS total score is ≥ 71 | 0 |
| Total Historical Factors | | | Total Surgical Factors | | |
| <input type="text"/> | | | <input type="text"/> | | |

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS: Historical + Surgical = EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Adamson. Endometriosis fertility index. Fertil Steril 2010.

Anexo 3.

Part 1 Part 2 Part 3 Complete

Part 1 - Endometriosis Fertility Index (EFI) Historical Factors

Please complete the following data by choosing from the buttons below

Patient Information

| | |
|--|---|
| <p>Age</p> <p>Age required</p> <p>≤35 36 to 39 Years ≥40</p> | <p>Years Infertile</p> <p>Years infertile required</p> <p>≤3 > 3</p> |
| <p>History of Prior Pregnancy</p> <p>Prior Pregnancy required</p> <p>Yes No</p> | <p>Date of Surgery</p> <p>Date of surgery required</p> <p>ex. dd/mm/yyyy</p> |

Next >

Part 2 - Least Functional (LF) Score at Conclusion of Surgery

Please complete the Least Function Score for each of tube, fimbria and ovary from the choices below.

View Detailed Descriptions and Photographs

Fallopian Tubes

| | | | | | |
|--------------|--------|------|----------|--------|-------------------------|
| Right | Normal | Mild | Moderate | Severe | Absent or Nonfunctional |
| Left | Normal | Mild | Moderate | Severe | Absent or Nonfunctional |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| <p>LF Score: 4</p> <p>Description: No Injury</p> | <p>LF Score: 3</p> <p>Description: Slight injury to serosa of the fallopian tube</p> | <p>LF Score: 2</p> <p>Description: Moderate injury to serosa or muscularis of the fallopian tube; moderate limitation in mobility</p> | <p>LF Score: 1</p> <p>Description: Fallopian tube fibrosis or mild/moderate salpingitis isthmica nodosa; severe limitation in mobility</p> | <p>LF Score: 0</p> <p>Description: Complete tubal obstruction, extensive fibrosis or salpingitis isthmica nodosa</p> |
|--|--|---|--|--|

Fimbria

| | | | | | |
|--------------|--------|------|----------|--------|-------------------------|
| Right | Normal | Mild | Moderate | Severe | Absent or Nonfunctional |
| Left | Normal | Mild | Moderate | Severe | Absent or Nonfunctional |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| <p>LF Score: 4</p> <p>Description: No Injury</p> | <p>LF Score: 3</p> <p>Description: Slight injury to fimbria with minimal scarring</p> | <p>LF Score: 2</p> <p>Description: Moderate injury to fimbria, with moderate scarring, moderate loss of fimbrial architecture and minimal intrafimbrial fibrosis</p> | <p>LF Score: 1</p> <p>Description: Severe injury to fimbria with severe scarring, severe loss of fimbrial architecture and moderate intrafimbrial fibrosis</p> | <p>LF Score: 0</p> <p>Description: Severe injury to fimbria, with extensive scarring, complete loss of fimbrial architecture, complete tubal occlusion or hydrosalpinx</p> |
|--|---|--|--|--|

Ovaries

| | | | | | |
|--------------|--------|------|----------|--------|-------------------------|
| Right | Normal | Mild | Moderate | Severe | Absent or Nonfunctional |
| Left | Normal | Mild | Moderate | Severe | Absent or Nonfunctional |

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| <p>LF Score: 4</p> <p>Description: No Injury</p> | <p>LF Score: 3</p> <p>Description: Normal or almost normal ovarian size; minimal or mild injury to ovarian serosa</p> | <p>LF Score: 2</p> <p>Description: Ovarian size reduced by one-third or more; moderate injury to ovarian surface</p> | <p>LF Score: 1</p> <p>Description: Ovarian size reduced by two-thirds or more; severe injury to ovarian surface</p> | <p>LF Score: 0</p> <p>Description: Ovary absent or completely encased in adhesions</p> |
|--|---|--|---|--|

Endometriosis Lesions

Peritoneum

| | | | | |
|-------------|------|--------|--------|--------|
| Superficial | None | < 1 CM | 1-3 CM | > 3 CM |
| Deep | None | < 1 CM | 1-3 CM | > 3 CM |

Ovaries

| | | | | | |
|-------|---|------|---------|----------|--------|
| Right | Superficial | None | < 1 CM | 1-3 CM | > 3 CM |
| | Deep | None | < 1 CM | 1-3 CM | > 3 CM |
| Left | Superficial | None | < 1 CM | 1-3 CM | > 3 CM |
| | Deep | None | < 1 CM | 1-3 CM | > 3 CM |
| | Posterior Cul-de- sac Obliteration | None | Partial | Complete | |

Adhesions Ovaries

Ovaries

| | | | | | |
|-------|-------|------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Right | Filmy | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| | Dense | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| Left | Filmy | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| | Dense | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |

Adhesions Tubes

Tubes

| | | | | | |
|-------|-------|--|-----------------|---------------------|-----------------|
| Right | Filmy | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| | Dense | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| | | Complete enclosure of fimbriated end of fallopian tube | | | |
| Left | Filmy | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| | Dense | None | < 1/3 Enclosure | 1/3 - 2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| | | Complete enclosure of fimbriated end of fallopian tube | | | |