



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ENDOMETRIOSIS COMO CAUSA DE INFERTILIDAD.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN MICHELLE TENEZACA BERMEO

DIRECTOR: DR. JULIO CÉSAR GONZÁLEZ PINEDA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ENDOMETRIOSIS COMO CAUSA DE INFERTILIDAD.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN MICHELLE TENEZACA BERMEO

DIRECTOR: DR. JULIO CÉSAR GONZÁLEZ PINEDA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Karen Michelle Tenezaca Bermeo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105546550. Declaro ser el autor de la obra: "ENDOMETRIOSIS COMO CAUSA DE INFERTILIDAD. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 09 de agosto de 2023

F: Karen Tenezaca

Karen Michelle Tenezaca Bermeo
C.I. 0105546550

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**ENDOMETRIOSIS COMO CAUSA DE INFERTILIDAD. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**" realizado por **TENEZACA BERMEO, KAREN MICHELLE** con documento de identidad **No. 0105546550**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 09 de agosto de 2023



Firmado electrónicamente por:
JULIO CESAR
GONZALEZ PINEDA

F:

Dr. JULIO CESAR GONZALEZ PINEDA
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo de tesis a mis padres, quienes con amor y esfuerzo me han acompañado en este proceso, sin dudar en ningún momento de ver cumplido mis sueños, que también son sus sueños. A mi Oso, mi gato, quien me ha acompañado cada noche de estudio durante seis años.

AGRADECIMIENTO

A Dios, que es mi guía y me permite continuar con vida para alcanzar mis logros, un especial agradecimientos a mis padres que me han apoyado en cada momento de la carrera con amor y paciencia. Un profundo agradecimiento al Dr. Anthony Zurita, quien fue parte importante de mi formación académica en el internado, por la motivación para el desarrollo de la presente investigación.

RESUMEN

Antecedentes: la endometriosis representa uno de los enigmas médicos que resultan en una fertilidad comprometida.

Objetivo general: analizar mediante discusión científica la endometriosis como causa de infertilidad.

Metodología: revisión bibliográfica que incluye estudios con diseños de investigación descriptivos, transversales, analíticos, retrospectivos, ensayos controlados aleatorios, metaanálisis y revisiones sistemáticas, publicados en intervalo de 5 años, obtenidos de bases de datos PubMed, Springer, Scopus, Web of Science, OVID y Cochrane, con el uso del método PRISMA, seleccionando artículos estructurados en tablas personalizadas.

Resultados: dentro de los mecanismos involucrados destacan el dolor, una respuesta inflamatoria inducida por citocinas proinflamatorias, la disminución del tejido ovárico funcional resultante de endometriomas o cirugía y alteraciones en la calidad y número del ovocito. Se encontraron nuevas herramientas diagnósticas como la sobreexpresión endometrial de BCL-6, biomarcadores de microARN y microbiota del fluido intestinal y peritoneal, autoanticuerpos contra la tropomiosina 3, α -enolasa y estradiol. El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la situación clínica y el grado de afectación que se sospeche, dentro de las opciones de manejo actuales están la cirugía y tecnologías de reproducción asistida.

Conclusión: la endometriosis afecta a las mujeres en edad reproductiva, causando dolor y problemas de infertilidad, esta asociación es compleja, controvertida y multifactorial pero respaldada por distintos estudios. El desarrollo de herramientas de diagnóstico innovadoras y no invasivas es actualmente una de las principales

prioridades clínicas y de investigación pues la demora en el diagnóstico es perjudicial para las mujeres que desean concebir.

Palabras clave: diagnóstico, endometriosis, etiopatogenia, infertilidad, reserva ovárica, tratamiento.

ABSTRACT

Background: Endometriosis remains a medical enigma that significantly impacts fertility in affected individuals.

General Objective: The study aims to comprehensively analyze endometriosis as a leading cause of infertility through a scientific discussion.

Methodology: A bibliographic review was conducted, encompassing studies with various research designs, including descriptive, cross-sectional, analytical, retrospective, randomized controlled trials, meta-analysis, and systematic reviews. These studies were published within five years and obtained from PubMed, Springer, Scopus, Web of Science, OVID, and Cochrane databases. The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) method was utilized, and articles were selected and structured within customized tables.

Results: The mechanisms involved in endometriosis-related infertility include pain, an inflammatory response triggered by proinflammatory cytokines, functional ovarian tissue reduction due to endometriomas or surgery, and alterations in oocyte quality and quantity. Furthermore, new diagnostic tools, such as endometrial overexpression of BCL-6, microRNA and microbiota biomarkers in intestinal and peritoneal fluid, and autoantibodies against tropomyosin 3, α -enolase, and estradiol, have been discovered. The treatment should be personalized based on the clinical situation and the suspected degree of involvement. Current management options include surgery and assisted reproductive technologies.

Conclusion: Endometriosis affects women of reproductive age, causing pain and infertility issues. The association between endometriosis and infertility is complex, controversial, and multifactorial but supported by various studies. Developing

innovative and non-invasive diagnostic tools is currently a primary clinical and research priority, as delay in diagnosis is detrimental to women who wish to conceive.

Keywords: diagnosis, endometriosis, etiopathogenesis, infertility, ovarian reserve, treatment.

ÍNDICE

RESUMEN	VII
ABSTRACT.....	IX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3. JUSTIFICACIÓN	4
4. FUNDAMENTO TEÓRICO	5
4.1. Definición	5
4.2. Epidemiología	5
4.3. Factores de riesgo	5
4.4. Características clínicas	6
4.5. Etapas de la endometriosis	7
4.6. Patogenia de la endometriosis	7
4.7. Diagnóstico	10
4.8. Endometriosis e infertilidad	11
4.8.1. Dolor	11
4.8.2. Factores mecánicos.....	11
4.8.3. Reserva ovárica.....	12
4.8.4. Calidad de los ovocitos, transporte de embriones, función y motilidad de los espermatozoides, interacción espermatozoide-ovocitos.....	12
4.8.5. Adenomiosis y otros factores uterinos.....	13
4.9. Diagnóstico y manejo de la infertilidad asociada a la endometriosis ..	14
4.9.1. Cirugía reproductiva.....	15
4.9.2. r-ASRM estadios I y II	15
4.9.3. r-ASRM estadios III y IV.....	15
4.9.4. Reproducción médicamente asistida	16
4.9.5. Enfoque médico.....	17
4.9.6. Estrategias de tratamiento emergentes.....	17
4.9.7. Preservación de la fertilidad.....	18
4.9.8. Cirugía de preservación de la fertilidad	18
5. OBJETIVOS	19
5.1. Objetivo general.....	19
5.2. Objetivos específicos	19
6. METODOLOGÍA.....	19
6.1. Tipo de estudio	19

6.2. Materiales y métodos	19
6.3. Criterios de inclusión	20
6.4. Criterios de exclusión	20
6.5. Selección de estudios	20
6.6. Extracción de información	21
6.7. Aspectos éticos	21
7. RESULTADOS	22
7.1. Caracterización de artículos	22
Fig. 1 Flujograma de recolección de información.	22
7.2. Mecanismos implicados en la patogenia de la endometriosis y la infertilidad	23
7.3. Herramientas actuales para el diagnóstico de endometriosis	25
7.4. Opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis.....	27
8. DISCUSIÓN	29
9. CONCLUSIONES	35
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
11. ANEXOS	44
Fig. 2 Algoritmo para el manejo de pacientes infértiles con endometriosis ..	44

1. INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una afección ginecológica común, benigna y crónica que provoca una reacción inflamatoria, formación de tejido cicatricial y adherencias que alteran la anatomía pélvica femenina. Se estima que afecta alrededor del 6% al 10% de las mujeres en edad reproductiva y se asocia a la infertilidad en casi la mitad de los casos (1). Las pacientes experimentan principalmente dolor pélvico crónico, dismenorrea y dispareunia, manifestaciones que pueden indisponer tanto la salud física como emocional (2).

Este trastorno presenta una patogenia compleja, que enfrenta grandes retos tanto en el manejo clínico como en la investigación científica y, a pesar que se desconoce la patogénesis exacta de la endometriosis, se han propuesto varias teorías que implican alteraciones bioquímicas, inmunológicas y genéticas que facilitan la adhesión del tejido a las estructuras peritoneales (3).

La población de pacientes infértiles con endometriosis se considera heterogénea, con diversos fenotipos clínicos, que impide un diagnóstico preciso y la identificación de un solo mecanismo de infertilidad asociado esta enfermedad (4).

Hasta la fecha, el manejo de la infertilidad asociada a la endometriosis ha sido un desafío debido a la falta de evidencia científica de alta calidad. Se han propuesto distintas opciones para el tratamiento, como la terapia hormonal, las tecnologías de reproducción asistida (TRA), la fertilización in vitro (FIV) y la cirugía, estas opciones se centran en la eliminación o reducción de los implantes endometriales ectópicos y en la restauración de la anatomía pélvica normal (5).

El objetivo de esta investigación es analizar a través de una discusión científica, a la endometriosis como causa de infertilidad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La endometriosis representa uno de los numerosos enigmas médicos que resultan en una fertilidad comprometida. La prevalencia e incidencia de esta afección se subestima debido a la dificultad en el diagnóstico, sin embargo, la prevalencia general aproximada de la endometriosis es del 6 al 10 % del género femenino, con un pico entre los 25 y los 35 años de edad, y una incidencia anual estimada del 0,1 % entre las mujeres de 15 a 49 años (6,7).

El Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (8), informa que prácticamente el 30-80% de las pacientes con dolor pélvico crónico y dismenorrea son diagnosticadas con endometriosis. En mujeres infértiles, la prevalencia de este trastorno fluctúa del 20 al 50%, y del 35 al 50% de las mujeres con endometriosis son infértiles.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (9), en su último reporte informa que este trastorno perjudica alrededor del 10% (190 millones) de mujeres en etapa reproductiva. Además, se conoce que aproximadamente el 50% de adolescentes con cuadro de dolor pélvico o dismenorrea intratable son diagnosticadas con endometriosis (10).

Ahora bien, la asociación entre la endometriosis e infertilidad clínicamente está reconocida y apoyada por la evidencia, sin embargo, el enigma de cómo se ve comprometida la función reproductiva de una mujer con endometriosis ha sido arduamente discutida en la literatura. Los estudios aluden que la tasa de fertilización, el número competentes de embriones, la tasa de implantación y la

tasa de embarazo se ven alteradas en pacientes con endometriosis diagnosticada (11).

De modo que, la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos que alteran el potencial reproductivo es importante tanto para el diagnóstico como para el manejo de dichas pacientes, pues en la en la mayoría de los casos se retrasa el diagnóstico y pueden pasar años hasta que se llegue al mismo. Dicho lo anterior, es importante discutir por medio de literatura actualizada los avances en la comprensión de cómo la endometriosis causa infertilidad y así revisar técnicas terapéuticas nuevas para el manejo de estas pacientes.

Formulación del problema

Por tanto, se formula la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los mecanismos por los que la endometriosis causa infertilidad?

3. JUSTIFICACIÓN

La endometriosis representa una afección ginecológica benigna que se mantiene activa y puede agravarse mientras dura la edad fértil, que comienza con la pubertad y termina con la menopausia (3). La evidencia sugiere que esta patología predispone a una fecundidad más baja, es decir, se asocia con una menor tasa de nacidos vivos (4).

Carson & Kallen (12), sitúan a la endometriosis dentro de las seis principales categorías de esterilidad, además se indica que afecta alrededor del 2 al 10% de la población femenina y del 30 al 50% son infértiles.

Cabe destacar que, la endometriosis impacta negativamente la calidad de vida de las mujeres porque influye en la función sexual y las relaciones interpersonales, pues se someten a numerosos tratamientos para concebir (13).

De acuerdo con la literatura, se menciona la necesidad de herramientas diagnósticas y terapéuticas innovadoras para abordar las dificultades de concepción, aunque estas son limitadas (8). Actualmente, todas las terapias médicas aprobadas para su uso en esta enfermedad previenen o disminuyen la fertilidad y, consecuentemente, no son útiles para tratar esta afección (14).

Gremillet et al. (15), aseguran que, durante el manejo de la infertilidad, se presenta un período de cambio en la vida laboral de las pacientes, a causa de los efectos secundarios de los tratamientos hormonales y el estrés relacionado con los distintos exámenes y procedimientos médicos.

Por tanto, la importancia de esta investigación se centra en comprender los mecanismos por los cuales la endometriosis causa de infertilidad, describiendo así, las herramientas diagnósticas y las opciones terapéuticas actuales.

4. FUNDAMENTO TEÓRICO

4.1. Definición

Se define a la endometriosis como una afección ginecológica inflamatoria crónica caracterizada por la presencia de endometrio en una ubicación anormal o ectópica. Histológicamente, es la presencia de glándulas o tejido endometrial fuera del útero. Es un trastorno dependiente de hormonas, el tejido endometrial responde a la estimulación hormonal y genera un crecimiento y desprendimiento cíclico, sin una manera de drenar, provoca acumulación interna de sangre (16).

4.2. Epidemiología

La prevalencia exacta de la endometriosis es incierta, debido a que su diagnóstico definitivo se realiza mediante visualización quirúrgica. Por lo tanto, el conocimiento de la distribución de la enfermedad, los factores de riesgo y sus manifestaciones se basa en los datos de aquellos casos en los que se logra un diagnóstico exitoso (1). No obstante, se estima que la endometriosis afecta alrededor del 10% de mujeres en edad reproductiva, lo que representa una cifra cercana a los 190 millones de mujeres en todo el mundo, de acuerdo a los datos The World Bank (17).

Según Shafrir et al. (13), prevalencia de endometriosis varía entre el 2% y el 11% en mujeres asintomáticas, mientras que en pacientes infértiles oscila entre el 5% al 50% y de manera similar, sucede en mujeres hospitalizadas por dolor pélvico, en quienes se presenta en aproximadamente el 15% al 21% de las pacientes.

4.3. Factores de riesgo

Se han considerado como factores de riesgo a la exposición al dietilestilbestrol (DES), un bajo peso al nacer, menarquía a una edad temprana, duración del ciclo

menstrual (periodos cortos < 27 días), menorragia > 1 semana además de un índice de masa corporal baja (13). Por el contrario, la paridad y el uso de anticonceptivos orales se relacionan con una fase de protección (4).

El dietilestilbestrol, un potente estrógeno sintético usado para prevenir el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y otras complicaciones del embarazo, se recetaba inicialmente a embarazos de alto riesgo y, posteriormente, en la década de 1940 hasta la de 1970 se recomendó a todas las mujeres embarazadas. En 1971, fue prohibido en los Estados Unidos porque se comprobó su ineficacia para prevenir la pérdida de la gestación y, además incrementaba el riesgo de patologías graves en madres e hijos (18).

Dicho lo anterior, estudios indican que el aumento de la actividad estrogénica durante la vida fetal, es un factor para el desarrollo de endometriosis y las investigaciones epidemiológicas apoyan una mayor tasa de endometriosis entre las mujeres expuestas al DES en el útero (14).

4.4. Características clínicas

Generalmente, en la endometriosis se manifiestan síntomas como dolor pélvico crónico, progresivo o persistente y cíclico, dismenorrea, sangrado premenstrual o posmenstrual y dispareunia. Además, las mujeres con esta afección reportan fatiga y depresión (19).

De acuerdo a la ubicación de la lesión, se puede encontrar sensibilidad úterosacra en los ovarios, dolor pélvico lateral, dolor de espalda, en los intestinos: disquecia, constipación, diarrea, sangrado rectal (aunque es poco frecuente), en la pared abdominal puede existir una masa abdominal dolorosa y palpable (20). En el tracto urinario: sensibilidad y dolor suprapúbico, disuria,

hematuria, infecciones recurrentes, incontinencia urinaria (21). En el tórax se puede experimentar: dolor torácico, dolor cervical y/o escapular, hemoptisis, neumotórax y hemotórax (22).

4.5. Etapas de la endometriosis

La puntuación revisada de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (rASRM) es la más utilizada y útil para explicar la gravedad de la endometriosis. Dicha herramienta está diseñada para mujeres preocupadas por su fertilidad y toma en consideración el nivel de compromiso ovárico y peritoneal, además de la obliteración del fondo de saco posterior. La clasificación establece cuatro estadios: I (puntuación de 1 a 5 para enfermedad mínima, no hay adherencias presentes), II (puntuación de 6 a 15 leve, el ovario y peritoneo están cubiertos de superficiales implantes, no se observan adherencias significativas), III (puntuación 16 a 40 moderada, hay múltiples implantes, son posibles las adherencias en las trompas de Falopio y ovarios) y, IV (puntuación de > 40 grave, hay varios implantes superficiales y profundos, están presentes adherencias densas) (16,23).

4.6. Patogenia de la endometriosis

Se han expuesto varias teorías que conducen a dos hipótesis fisiopatológicas. La primera, menciona a un origen endometrial de implantes endometriósicos y la segunda está basada en un origen ectópico. Los orígenes postulados del tejido endometriósico son la menstruación retrógrada, la metaplasia celómica y la metástasis linfática y vascular (1). Además, se están investigando factores de predisposición genética (24).

- **Teoría de la menstruación retrógrada**

Descrita por primera vez en la década de los 90 por Sampson (25), y siendo la más aceptada, explica que las mujeres suelen tener un flujo menstrual retrógrado, un evento fisiológico que ocurre en alrededor del 90% de las mujeres.

Se ha estudiado que el reflujo endometrial está aumentado en pacientes con endometriosis, lo que genera una contracción miometrial desorganizada probablemente causada por la acción de las prostaglandinas (2). De manera que, esta teoría ha sido respaldada por observaciones clínicas que prueban que mujeres con esta enfermedad tienen intervalos de ciclo menstrual cortos, abundantes efluentes menstruales y ciclos interrumpidos de mayor duración, todo esto genera volúmenes más frecuentes de material de menstruación retrógrada (26).

- **Hipótesis de metaplasia celómica y restos müllerianos**

Esta hipótesis se sustenta en el hecho de las lesiones endometriósicas se originan in situ por medio de metaplasia o restos embriológicos. En la hipótesis de los remanentes müllerianos, la endometriosis es resultado de la diferenciación y migración de restos de células embrionarias originadas en los conductos müllerianos en la etapa de la organogénesis, lo que podría explicar el desarrollo de esta enfermedad en fetos y adolescentes antes o poco después de la menarquia (27).

Se ha descrito la presencia de restos müllerianos en los ligamentos úterosacos, anchos mediales y en la zona del fondo de saco. Además, el peritoneo y el epitelio ovárico germinal pueden presentar metaplasia mülleriana y diferenciarse en endometrio, lo que justificaría la presencia de endometriosis en sitios distales como diafragma y pleura, además de ovario, colon sigmoide y apéndice (27).

- **Teorías de células madre**

Se ha demostrado que las células madre aportan al desarrollo de endometriosis cuando se movilizan a la pelvis. Pacientes con endometriosis tienen numerosas células basales durante la menstruación, las mismas que pueden diferenciarse en estructuras endometriósicas. Es factible que estas células madres progenitoras endometriales contribuyan en la instauración de lesiones ectópicas (28).

La endometriosis también se presenta fuera de la pelvis, en mujeres sin útero, y en los hombres, lo que explica que la menstruación retrógrada no es el único camino para el desarrollo de esta patología. Las células madre, de la médula ósea o de otro origen, se han descrito en la patogenia de la endometriosis (21).

- **Diseminación hematológica y linfovascular**

Este postulado surge como una teoría alternativa en la que se explica que las células endometriales se integran a la vasculatura uterina o al sistema linfático durante la menstruación y se dispersan a sitios ectópicos (2).

- **Alteraciones genómicas y moleculares**

Los microARN (MiRNAs) son moléculas que modulan la expresión génica por medio de la degradación del ARNm u otras interacciones. Rekker et al. (29), explican que alteraciones en la expresión de MiRNAs de las células del estroma endometrial pueden implicarse en la patogénesis de la endometriosis. Además, se ha determinado que estos MiRNAs pueden ser biomarcadores de diagnóstico pues su concentración en sangre eleva significativamente en endometriosis (30).

4.7. Diagnóstico

No existen características patognomónicas o biomarcadores específicos para definir la endometriosis. Esta enfermedad se define por su histología, en la cual hay lesiones extrauterinas que consisten en macrófagos cargados de hemosiderina, glándulas endometriales y/o estroma endometrial. Según la profundidad y ubicación, las lesiones se describen como lesiones peritoneales superficiales, ovárica (quistes o endometrioma) y profunda, aunque también hay casos en sitios extrapélvicos (31).

Un enfoque clínico incluido el examen vaginal se debe considerar para identificar endometriomas o nódulos profundos, aunque es inconsistente porque la sensibilidad y especificidad del examen pélvico dependen sólo de lesiones palpables (32).

Las técnicas de imagen se consideran para investigar síntomas subyacentes, localización de la enfermedad y establecer el grado de la patología. La ecografía transvaginal es la modalidad de imagen más adecuada en el diagnóstico de endometriosis pélvica, con hallazgos que incluyen evidencia de quistes ováricos, nódulos en vejiga o tabique rectovaginal, sin embargo, debe ser realizada por especialistas experimentados, pues es operador dependiente (32).

La resonancia magnética pelviana es la modalidad de imagen preferida en mujeres con endometriosis pélvica infiltrante profunda, porque permite observar las lesiones endometriósicas y los implantes, que no son identificados mediante ecografía y ofrece una exploración de todos los compartimentos pélvicos (16).

Finalmente, el diagnóstico definitivo de esta enfermedad se basa en los hallazgos laparoscópicos con evidencia histológica (19).

4.8. Endometriosis e infertilidad

La infertilidad primaria o secundaria se define como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección, y puede ser causada por diversos factores tanto femeninos como masculinos (33). A lo largo del tiempo, se ha establecido una relación clínica entre la endometriosis y la infertilidad; sin embargo, aún no se conoce con certeza los mecanismos exactos que vinculan estas dos condiciones médicas (2). A continuación, se mencionan los distintos mecanismos propuestos.

4.8.1. Dolor

Para lograr una fecundación natural exitosa, es fundamental que las relaciones sexuales sean viables (2). La endometriosis puede causar dispareunia profunda, es decir, dolor durante la penetración. Además, las pacientes con endometriosis pueden experimentar dispareunia superficial o dolor en el introito vaginal (34).

Se ha determinado que un factor implicado en la infertilidad relacionada con la endometriosis es el dolor, cuando la dispareunia superficial imposibilita el coito o la dispareunia profunda dificulta el mantenimiento del coito, lo que evita la actividad sexual. Por lo tanto, puede ser la evitación e interrupción de las relaciones sexuales que disminuye la probabilidad de embarazo (34).

4.8.2. Factores mecánicos

En la endometriosis, el proceso de concepción se ve afectado por las adherencias pélvicas y la distorsión anatómica. Los principales procesos fisiopatológicos involucrados son la inflamación, la fibrosis, las adherencias y las secuelas quirúrgicas. Se menciona que la distorsión anatómica y los factores mecánicos pueden dificultar la liberación de ovocitos, inhibir la captación o la

movilización de óvulos en las trompas e impedir la transferencia de espermatozoides a la trompa de Falopio (2).

4.8.3. Reserva ovárica

La reserva ovárica es definida como el aporte de folículos primordiales no reclutados que no crecen, es considerada como uno de los factores pronósticos de la infertilidad y está asociada con la edad de la mujer y no se puede restituir con TRA (35). Existe evidencia molecular, histológica y morfológica del efecto perjudicial de los endometriomas sobre la función ovárica (36).

El endometrioma es una lesión quística benigna que se origina en las glándulas endometriales y el estroma, se diferencia de otros quistes benignos porque su líquido puede provocar estrés oxidativo en las células viables y generar daño al tejido sano (36).

El estrés oxidativo se produce cuando existe desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno que son mediadores inflamatorios que modulan la proliferación celular y tienen efectos nocivos y antioxidantes, provocando una respuesta inflamatoria en la cavidad peritoneal. Un aumento del estrés oxidativo alude una respuesta fibrogénica lo que impide la angiogénesis y daño folicular (37).

4.8.4. Calidad de los ovocitos, transporte de embriones, función y motilidad de los espermatozoides, interacción espermatozoide-ovocitos

Se ha encontrado una disminución en las tasas de embarazo e implantación en ovocitos de pacientes con endometriosis. La prostaglandina E2 es importante para la maduración folicular y la competencia de los ovocitos, además el líquido

folicular incide en la función reproductiva de los ovocitos. La disfunción en la fisiología normal de las células de la granulosa, como un incremento en la apoptosis y la alteración de las vías moleculares implicadas en su desarrollo, se han investigado, pues estas células en mujeres con endometriosis presentan una expresión baja de la aromatasa P540, una enzima clave en la producción de estrógenos (2,38).

De manera similar, se ha propuesto que el perfil inmunológico e inflamatorio sistémico y peritoneal alterado que presentan las pacientes con endometriosis incide directamente en la composición del líquido folicular, el mismo que se libera en la cavidad peritoneal en cada ovulación. Además, el transporte de gametos se ve afectado por el ambiente microinflamatorio, las alteraciones anatómicas y la disperistalsis uterotubárica relacionada con la endometriosis (39).

La función espermática se ve comprometida por los factores de crecimiento aumentados, las citocinas, macrófagos activados, concentraciones de TNF- α , estrés oxidativo en el líquido peritoneal de pacientes infértiles con endometriosis dado que, pueden inducir la fragmentación del ADN espermático, afectar la permeabilidad o integridad de la membrana espermática, disminuir la motilidad del espermatozoide, alterar la interacción entre el epitelio de la trompa uterina y los espermatozoides, causar una reacción anormal del acrosoma espermático y perjudicar la fusión espermatozoide-ovocitos, lo que indicaría otro posible mecanismo involucrado en la infertilidad relacionada con la endometriosis (39).

4.8.5. Adenomiosis y otros factores uterinos

A lo largo del tiempo, se ha documentado que la endometriosis y la adenomiosis generalmente coexisten, en mujeres infértiles y la presencia de ambas afecciones puede empeorar los resultados de infertilidad (2).

Además, se han propuesto distintas hipótesis patogenéticas relacionadas a la adenomiosis y su infertilidad asociada, incluido el grosor de la zona de unión y la subsecuente peristalsis uterina afectada que puede alterar el transporte útero-tubárico, así como disfunciones epigenéticas y bioquímicas, tanto en el endometrio eutópico como ectópico (40).

4.9. Diagnóstico y manejo de la infertilidad asociada a la endometriosis

Según la guía ESHRE (5), el abordaje de la endometriosis se basa en el estadio de la enfermedad definido según la clasificación revisada de la rASRM, sin embargo, este sistema tiene limitaciones como la falla en la explicación de los distintos tipos de endometriosis y la predicción de los resultados de fertilidad. De manera que, Adamson & Pasta (41), desarrollaron el índice de fertilidad de la endometriosis para estimar la tasa de embarazo sin TRA en pacientes con endometriosis evidenciada quirúrgicamente. Dicho sistema de clasificación toma en cuenta factores asociados con la paciente y factores quirúrgicos (42).

Una de las principales prioridades de investigación de la endometriosis es una herramienta de diagnóstico no invasiva, hasta la fecha se han analizado distintos biomarcadores potenciales; sin embargo, ninguno ha señalado suficiente sensibilidad y especificidad para uso clínico (42).

Se ha presentado una nueva prueba de detección y diagnóstico llamada ReceptivaDx™ basada en la detección de la sobreexpresión endometrial de células B 6 (BCL-6) en pacientes que no presentan síntomas, con pérdidas recurrentes de embarazo o infertilidad inexplicable, además detecta la expresión de un elemento de adhesión celular indispensable para una exitosa implantación, la integrina beta-3 (43). Un resultado positivo (HSCORE >1.4) se relaciona con abortos espontáneos recurrentes y malos resultados de FIV (44).

Es un desafío el manejo clínico de la infertilidad asociada a la endometriosis por la poca evidencia científica de alta calidad y las guías contradictorias. La atención de estas pacientes se realiza en centros de referencia donde se brinde un enfoque multidisciplinario y en donde existan servicios de cirugía y de fertilización in vitro (FIV) (45).

4.9.1. Cirugía reproductiva

Las indicaciones quirúrgicas deben orientarse por la edad, presencia o ausencia de dolor, antecedente de cirugía anterior por endometriosis, existencia de otros factores de infertilidad, reserva ovárica e índice de fertilidad de la endometriosis. Se ha establecido que no se deben realizar múltiples cirugías para mejorar la fertilidad. Las actuales guías recomiendan asesoramiento sobre fecundidad antes de la cirugía, que debe incluir medición de la hormona antimülleriana (5).

4.9.2. r-ASRM estadios I y II

Estos estadios no son evidentes durante el examen clínico y ecográfico y se identifican durante laparoscopia diagnóstica. Evidencia reciente sugiere que en endometriosis en estos estadios, la laparoscopia quirúrgica incrementa las tasas de embarazo intrauterino natural viable en comparación con la laparoscopia diagnóstica sola (2).

Por consiguiente, la laparoscopia quirúrgica podría ser una opción de tratamiento para la infertilidad asociada a la endometriosis en la endometriosis en estadio I/II rASRM, porque mejora la tasa de embarazo en curso (46).

4.9.3. r-ASRM estadios III y IV

Todavía no existen ensayos clínicos aleatorizados que indiquen si las tasas de embarazo clínico mejoran luego de la intervención quirúrgica en pacientes con

estadios III y IV de la enfermedad. Generalmente, a las pacientes con enfermedad avanzada se les recomienda cirugía en caso de dolor significativo, grandes endometriomas o alteración clínica del uréter y del intestino (2).

No se han establecido datos firmes que respalden a la endometriosis infiltrante profunda e infertilidad por lo que, es incierto el efecto de la cirugía en dichas pacientes, además es importante tomar en cuenta las complicaciones mayores de la intervención quirúrgica. Un estudio reciente ha demostrado que la cirugía extensa en pacientes con endometriosis profunda e intraperitoneal, en comparación con la cirugía intraperitoneal, no modifica el resultado de la fertilidad (47).

Actualmente, la laparoscopia quirúrgica para la endometriosis infiltrante profunda representa una indicación establecida en el dolor asociado a la endometriosis y en pacientes con obstrucción visceral, además es una opción de tratamiento en mujeres sintomáticas que desean concebir (5).

4.9.4. Reproducción médicamente asistida

Las indicaciones principales para las TRA son la insuficiencia ovárica, factor masculino, índice de fertilidad de endometriosis bajo y fracaso de otros tratamientos. Actualmente, el 25% de los procedimientos de FIV con transferencia de embriones se efectúan en mujeres con endometriosis. Un rendimiento subóptimo de las TRA en la endometriosis puede deberse a la capacidad ovárica alterada durante los ciclos de TRA (baja reserva ovárica), receptividad endometrial afectada y foliculogénesis alterada (40,48).

4.9.5. Enfoque médico

Las guías actuales indican que la supresión ovárica (agonistas GnRH, danazol, progestágenos, anticonceptivos orales) no debe ofrecerse sola o junto con la cirugía, pues no existe certeza de su utilidad en los resultados del embarazo (5).

El uso de anticonceptivos orales como pretratamiento todavía sigue estando en discusión, pues los datos son muy limitados y no establecen un resultado firme, se necesitan más análisis y estudios comparativos entre distintos métodos de tratamiento de supresión hormonal (49).

4.9.6. Estrategias de tratamiento emergentes

La utilización de ARN no codificantes (ncRNAs) surgen como elementos importantes en el cáncer y ciertas enfermedades reproductivas, como la recurrencia en pérdida del embarazo y endometriosis, su uso como componentes terapéuticos aún está en investigación, sin embargo, la FDA (Food and Drug Administration), ha dado el visto bueno de tres terapias de ARN (50,51).

Se ha determinado que la expresión disminuida de miR-451 en el endometrio eutópico contribuye a la patogénesis de la endometriosis al favorecer la proliferación celular y disminuir la apoptosis. Por ende, las terapias basadas en microARN son nuevas opciones de tratamiento de fertilidad prometedoras (52).

Un nuevo objetivo terapéutico para la infertilidad, es la terapia con células madre. La interacción entre células madre derivadas de médula ósea y células madre mesenquimales endometriales se han vuelto de interés para los investigadores por sus propiedades trópicas e inmunomoduladoras (53).

El badoxifeno, un antagonista selectivo del receptor estrogénico mostró disminuir tanto las lesiones ectópicas endometriósicas como el injerto de células madre derivadas de médula ósea, redireccionando estas células al endometrio eutópico. Por lo tanto, este fenómeno podría originar un endometrio nuevo parcialmente libre de defectos epigenéticos (2,54).

4.9.7. Preservación de la fertilidad

En la actualidad, existen algunas opciones disponibles para la preservación de la fertilidad, como la criopreservación de embriones u ovocitos y la criopreservación de tejido ovárico, que ya no son considerados como procedimientos experimentales, sin embargo, surgen dudas en términos de eficiencia, eficacia y riesgos, además aún es limitada la solidez que respalden la preservación de la fertilidad en la endometriosis, independientemente de la gravedad de la enfermedad (55).

En el contexto de la endometriosis ovárica, las pacientes que se beneficiarían de la preservación de la infertilidad son aquellas con endometriomas bilaterales y aquellas programadas para cirugía por recurrencia contralateral luego de una intervención quirúrgica de endometrioma unilateral, o en las que no es probable un embarazo espontáneo tras una cirugía ovárica. Es importante señalar la preservación del ovocito a una temprana edad, pues las pacientes jóvenes pueden tener un mayor riesgo de recurrencia, y si no hay un inmediato deseo de concebir, ofrecer esta terapia puede ser una alternativa (56,57).

4.9.8. Cirugía de preservación de la fertilidad

El rol de la cirugía conservadora de los anexos, cuando está indicada, es importante para el manejo de las pacientes con dolor asociado a la

endometriosis, para mejorar la accesibilidad de los folículos antes de la TRA a causa de la infertilidad relacionada a la enfermedad (2).

Las tasas disminuidas de embarazo espontáneo y las tasas más altas de recurrencia están relacionadas con la cirugía ablativa en comparación con la cistectomía, y se ha encontrado que la cistectomía para la función ovárica residual es perjudicial (58).

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Analizar mediante discusión científica a la endometriosis como causa de infertilidad.

5.2. Objetivos específicos

- Argumentar mediante discusión con artículos científicos los mecanismos implicados en la patogenia de la endometriosis y la infertilidad.
- Determinar a través de discusión con artículos publicados las herramientas actuales para el diagnóstico de la enfermedad en estudio.
- Actualizar las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo de estudio

Se efectuó una revisión bibliográfica

6.2. Materiales y métodos

En la presente investigación se realizará una revisión bibliográfica para establecer la relación de la endometriosis como causa de infertilidad, empelando

palabras clave como “endometriosis”, “infertilidad”, “etiopatogenia”, “reserva ovárica” “diagnóstico” y “tratamiento” con gestores bibliográficos como DeCS/MeSH en inglés y español; y para identificar la literatura relevante se utilizarán las siguientes bases de datos; PubMed, Springer, Scopus, Web of Science, OVID y la biblioteca Cochrane, con el uso de un esquema jerárquico del método PRISMA se seleccionarán los artículos científicos de alta relevancia publicados en revistas indexadas que se encuentran entre los cuartiles Q1 a Q4 de Scimago Journal Rank y empleando operadores Booleanos como “AND” OR “NOT”.

6.3. Criterios de inclusión

Se incluyeron investigaciones publicadas en revistas indexadas, con diseños de investigación descriptivos, transversales, analíticos, retrospectivos, ensayos controlados aleatorios, metaanálisis y revisiones sistemáticas, los cuales contienen información basada en los objetivos propuestos en el presente estudio, que comprenden: mecanismos implicados en la patogenia de la endometriosis como causa de infertilidad, herramientas actuales para el diagnóstico y opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis, publicados desde enero 2018 a abril 2023.

6.4. Criterios de exclusión

- Publicaciones tipo casos clínicos y tesis de grado.
- Publicaciones no relacionadas con el tema.

6.5. Selección de estudios

La información seleccionada se realizó por medio del método PRISMA.

6.6. Extracción de información

Los artículos seleccionados fueron presentados por medio del gestor bibliográfico Zotero, de cada estudio se incluyó autores, año y lugar de publicación, diseño de la investigación y resultados de cada uno, además se representó en tablas individualizadas tomando en consideración el orden de los objetivos propuestos.

6.7. Aspectos éticos

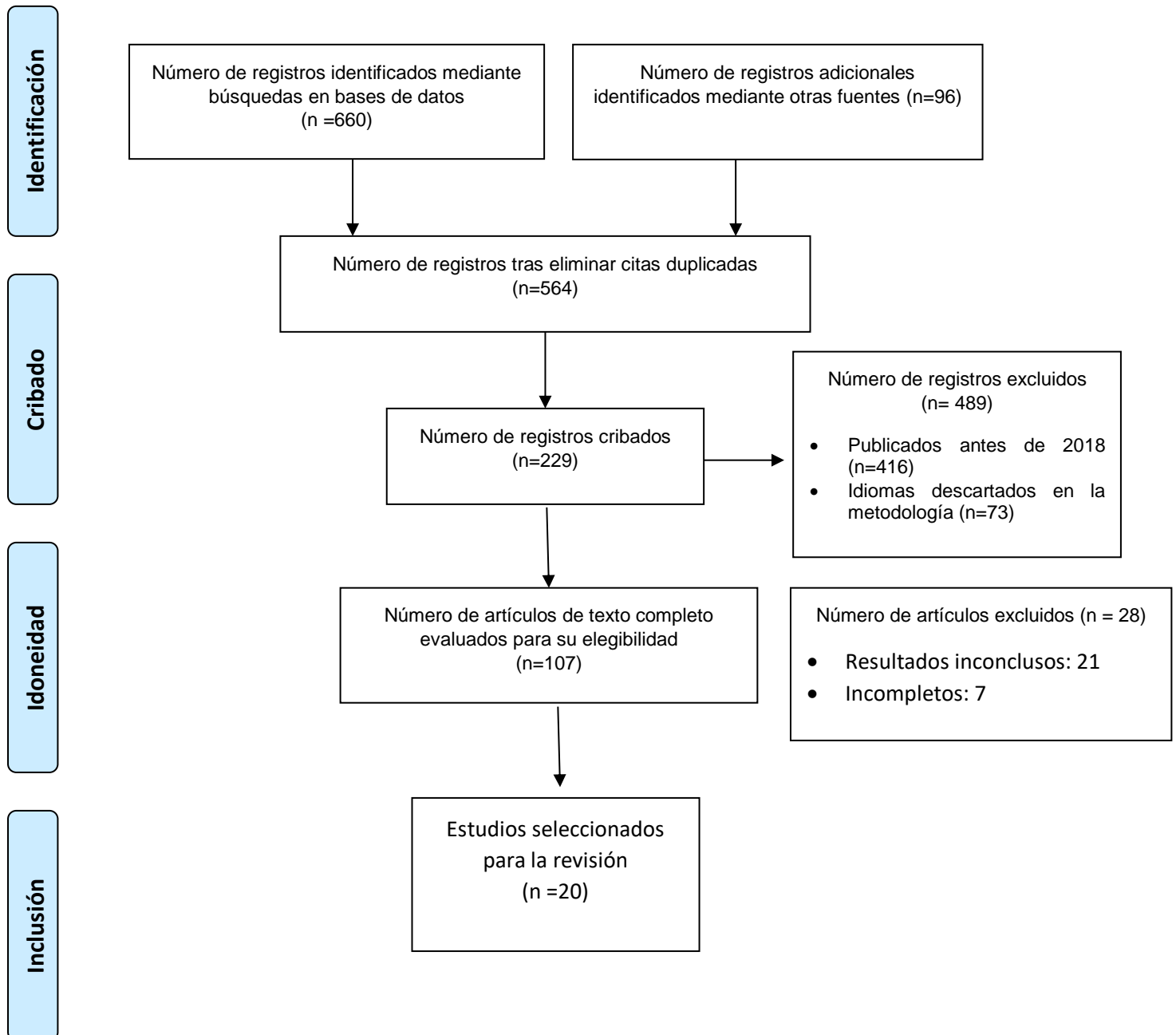
No aplica

7. RESULTADOS

7.1. Caracterización de artículos

Para el presente estudio, se integraron 20 artículos que fueron analizados, de acuerdo a los objetivos y criterios establecidos en este estudio.

Fig. 1 Flujograma de recolección de información.



Fuente: elaboración propia.

7.2. Mecanismos implicados en la patogenia de la endometriosis y la infertilidad

Para un adecuado discernimiento se indagó inicialmente en la patogénesis de la endometriosis, encontrando diversas teorías propuestas como son; teoría de la menstruación retrógrada, teoría de células madre, hipótesis de metaplasia celómica-restos mullerianos y diseminación hematógica y linfovascular. Luego, se profundizó en la etiología genética y epigenética. A partir de entonces, se estudió la fisiopatología de la infertilidad asociada a la endometriosis identificando factores como el dolor y procesos mecánicos, además se consideró a ciertas alteraciones como la reserva ovárica, la calidad de los ovocitos, transporte de embriones, función y motilidad de los espermatozoides, interacción espermatozoide-ovocitos, a la adenomiosis y otros factores uterinos como vínculos implicados en la afección estudiada y la infecundidad (2,5).

Es así que, en el estudio de Wahl et al. (59), se incluyó a 300 participantes en edad reproductiva con dolor pélvico y endometriosis, evaluando la relación entre la gravedad del dolor sexual y los problemas de infertilidad, encontrando que los problemas de infertilidad incrementan con la gravedad de la dispareunia superficial ($P = 0.011$), sin embargo, no aumentaron con la gravedad de la dispareunia profunda.

Wang et al. (60), estudiaron a pacientes diagnosticadas de endometriosis e infertilidad frente a un grupo de control de mujeres sanas, extrayendo el líquido peritoneal y encontrando que los niveles IL-6, IL-10, IL-13 y TNF- α en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis e infertilidad fueron significativamente más altos que los del grupo control ($p < 0,05$).

Se determinó el mecanismo de señalización por el cual la endometriosis reduce la reserva ovárica, utilizando un modelo de ratón para endometriosis y ovarios humanos, encontrando que la vía PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 tiene un destacado papel en la activación excesiva de los folículos primordiales ($P < 0,05$) (35). Además, en la investigación de Alshehre et al. (61), se encontró una heterogeneidad significativa entre los ocho estudios que analizaron, estableciendo que el número de ovocitos es menor en mujeres con endometriomas ($p = 0,0002$).

Un estudio en el que participaron 140 mujeres clasificadas en tres grupos, en el grupo A se incluyeron 50 mujeres con endometrioma unilateral, en el grupo B, 30 pacientes con endometrioma bilateral y en el grupo C, 60 mujeres sin quistes ováricos. Se midieron los niveles de la hormona antimulleriana (AMH) y se estableció el recuento de folículos antrales, indicando que los niveles medios de AMH resultaron significativamente más bajos en el Grupo B que en los Grupos C y A, y fueron más bajos en el Grupo A que en el Grupo C, además se encontró una correlación significativa entre el nivel sérico de AMH y el tamaño de OMA en el Grupo A ($p = 0,008$) (62).

En una investigación que comparó la cinética relativa en embriones de pacientes con y sin endometriosis de 596 mujeres sometidas a FIV se concluyó que los embriones de pacientes con endometriosis presentan una cinética relativa más pobre en comparación con el grupo control ($P < 0,05$) (38).

Paffoni et al. (63), evaluaron los efectos de la exposición al líquido endometriósico en ovocitos humanos criopreservados de 23 mujeres, determinando que la tasa de partenotes, es decir, del desarrollo del óvulo sin

fecundar, de buena calidad por ovocito fue menor en los ovocitos expuestos en comparación con los no expuestos ($p = 0.031$).

En un estudio en el que se indagó en la coexistencia ecográfica de trastornos uterinos (fibromas uterinos y adenomiosis) en pacientes con endometriosis referidas por infertilidad, se concluyó que las mujeres mayores de 35 años tenían más posibilidades de tener fibromas uterinos ($p = 0.003$), adenomiosis ($p = 0.030$) y tanto adenomiosis como fibromas ($p < 0.0001$) (64).

Tabla 1. Comparación de lo mecanismos implicados en la patogenia de la endometriosis y la infertilidad

AUTOR	AÑO	PAÍS	GRUPO DE ESTUDIO	DISEÑO	PROCESO FISIOPATOLÓGICO	VALOR P
Wahl et al. (59)	2020	Canadá	Pacientes en edad reproductiva con endometriosis. N = 300.	Transversal	Dispareunia superficial	0,011
Wang et al. (60)	2018	China	Pacientes diagnosticadas de endometriosis e infertilidad. N = 85	Transversal	Niveles de IL-6, IL-10, IL-13 y TNF- α en el líquido peritoneal	< 0,05
Takeuchi et al. (35)	2019	Japón	Ovarios de pacientes con endometrioma sometidas a cirugía laparoscópica. N = 12.	Experimental	Vía PI3K-PTEN-Akt-Foxo3	0.05
Alshehre et al. (61)	2021	No aplica	Mujeres con endometrioma y sometidas a FIV o ICSI. N = 8.	Metaanálisis	Endometriomas	0.0002
Karadag et al. (62)	2019	Turquía	Mujeres entre 18 y 35 años de edad, con diagnóstico ultrasonográfico de OMA de 2 cm. N = 140.	Transversal	Endometriomas bilaterales	0.008
Freis et al. (38)	2018	Alemania	Pacientes sometidas a tratamiento de infertilidad para la FIV. N = 596.	Metaanálisis	Cinética relativa de embriones	< 0,05
Paffoni et al. (63)	2018	Italia	Ovocitos humanos criopreservados al líquido endometriósico. N = 147	Ensayo controlado aleatorio	Exposición al líquido endometriósico	0.031
Capezzuoli et al. (64)	2020	Italia	Mujeres infértiles en edad reproductiva con evidencia ecográfica de lesiones endometriósicas. N = 419.	Retrospectivo	Coexistencia de endometriosis más fibromas uterinos y adenomiosis	0.003

Abreviaturas: FIV fecundación in vitro; ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides; OMA endometrioma.

Elaborado por: Michelle Tenezaca Bermeo

7.3. Herramientas actuales para el diagnóstico de endometriosis

Dos estudios mencionan al biomarcador BCL-6 como una nueva prueba de detección de alto valor predictivo para la detección de inflamación endometrial además, se vincula con peores resultados reproductivos (43,44).

Moustafa et al. (65) identificaron que los biomarcadores de microARN pueden diferenciar de forma efectiva y no invasiva entre endometriosis y otras afecciones ginecológicas ($P < 0,05$).

Por su parte, Huang et al. (66), estudiaron a la microbiota intestinal y al moco cervical como biomarcadores diagnósticos auxiliares en la endometriosis, definiendo a *Lachnospiraceae Ruminococcus* como predictivo en el microbioma intestinal, en tanto que *Pseudomonadaceae Pseudomonas* fue identificado como un biomarcador clave en la cavidad peritoneal ($p < 0.05$).

Otro estudio investigó el perfil de autoanticuerpos en mujeres con endometriosis utilizando nuevas modificaciones del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), en el que se determinó que los autoanticuerpos contra la tropomiosina 3, la α -enolasa y el estradiol tienen un mayor valor diagnóstico para la endometriosis ($p < 0,0001$) (67).

Tabla 2. Comparación de herramientas actuales para el diagnóstico de endometriosis 27

AUTOR	AÑO	PAÍS	GRUPO DE ESTUDIO/INTERVENCIÓN	DISEÑO	HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA	VALOR P
Nezhat et al. (43)	2020	Estados Unidos	Pacientes con sospecha de endometriosis sometidas a cirugía laparoscópica. N = 75	Retrospectivo	Prueba endometrial BCL-6	-
Likes et al. (44)	2019	Estados Unidos	Mujeres con infertilidad inexplicable sometidas a biopsia endometrial. N = 85	Prospectivo	BCL6	0.002
Moustafa et al. (65)	2020	Estados Unidos	Muestras de suero de mujeres sometidas a laparoscopia por sospecha de endometriosis. N = 100	Prospectivo	microARN	P < 0,05
Huang et al. (66)	2021	China	Muestras de heces, moco cervical y líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. N = 122	Ensayo controlado aleatorio	Géneros de <i>Ruminococcus</i> y <i>Pseudomonas</i> como biomarcadores	P < 0,05
Menzhinskaya et al. (67)	2020	Rusia	Mujeres con endometriosis estadio III-IV. N = 65	Transversal	Autoanticuerpos contra tropomiosina 3, α -enolasa y estradiol	P < 0.001

Abreviaturas: BCL-6 leucemia/linfoma linfocítico crónico de células B 6.

Elaborado por: Michelle Tenezaca Bermeo

7.4. Opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis

Un estudio comparó la eficacia de distintos tratamientos en mujeres con infertilidad asociada a endometriosis, determinando que en comparación con el placebo, la laparoscópica quirúrgica sola o el agonista de GnRH solo, incrementan las probabilidades de embarazo clínico (46).

Por su parte, Casals et al. (68), compararon los resultados reproductivos en mujeres que se sometieron a cirugía por endometriosis infiltrativa profunda (DIE) antes de la fertilización in vitro (FIV) frente a pacientes que se sometieron a FIV sin cirugía previa por DIE, mostrando un beneficio estadísticamente significativo para la cirugía antes de la FIV ($p = 0.0009$).

Wu et al. (69), compararon el manejo quirúrgico y expectante de los endometriomas con respecto a los resultados de la FIV, indicando que el

abordaje quirúrgico de los endometriomas antes de la FIV ocasiona tasas de nacidos vivos similares a las del manejo expectante ($p = 0.98$).

El estudio de Chen et al. (70), determinó la efectividad del manejo médico para la supresión hormonal después de la cirugía por endometriosis, encontrando que las pacientes que reciben terapia médica posquirúrgica en comparación con ninguna terapia médica o placebo pueden experimentar beneficios en términos de recurrencia del dolor, recurrencia de la enfermedad y embarazo ($p = 0.02$).

Por su parte, Tamura et al. (49), administraron una progestina de cuarta generación Dienogest (DNG) antes de la fertilización in vitro y la transferencia de embriones (FIV-ET) para la infertilidad asociada a endometriosis, determinando que el uso de DNG antes de la FIV-ET no mostró ningún beneficio para mejorar los resultados clínicos de las mujeres infértiles con endometriosis.

La investigación de Bafort et al. (71), encontró evidencia de calidad moderada de que la cirugía laparoscópica incrementa las tasas de embarazo intrauterino viable confirmado por ecografía en parejas con infertilidad sin explicación.

Los hallazgos de Ekinet et al. (72), indican que en el manejo histerolaparoscópico de la infertilidad relacionada con la endometriosis, la tasa de embarazo mejoró tras la cirugía 81,3%, con una tasa de nacidos vivos ($P = 0.039$).

Tabla 3. Comparación de las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis

AUTOR	AÑO	PAÍS	GRUPO DE ESTUDIO	DISEÑO	OPCIONES TERAPEÚTICAS	VALOR P
Hodgson et al. (46)	2020	NO aplica	Mujeres con endometriosis confirmada por laparoscopia con infertilidad asociada. N = 2245	Revisión sistemática y metaanálisis	Laparoscopia y quirúrgica sola o el agonista de GnRH	0.01
Casals et al. (68)	2021	Inglaterra	Mujeres con infertilidad con DIE que recibieron FIV con o sin cirugía previa por lesiones de DIE. N = 150	Revisión sistemática y metaanálisis	Cirugía antes de la FIV	0.0009

Wu et al. (69)	2019	Canadá	Mujeres infértiles con endometriomas N = 1588	Revisión sistemática y metaanálisis	Cirugía de endometriomas antes de terapia FIV	0.98
Chen et al. (70)	2020	No aplica	Mujeres que se sometieron a cirugía terapéutica conservadora para la endometriosis N = 3378	Revisión sistemática	Supresión hormonal médica postquirúrgica	0.02
Tamura et al. (49)	2019	Japón	Mujeres infértiles con endometriosis en estadio III o IV (quiste endometrial ovárico < 4 cm). N = 68	Estudio de control aleatorio prospectivo	Uso de DNG antes de la FIV-ET	0,5
Bafort et al. (71)	2020	No aplica	Mujeres con endometriosis mínima a severa confirmada con un diagnóstico visual en la laparoscopia diagnóstica o quirúrgica. N = 23	Revisión sistemática	Ablación o escisión laparoscópica	0.003
Ekine et al. (72)	2020	Hungría	Pacientes que presentaron infertilidad relacionada con endometriosis. N = 504	Retrospectivo	Manejo quirúrgico histerolaparoscópico combinado	0.039

Abreviaturas: FIV fecundación in vitro; DIE endometriosis infiltrativa profunda.
Elaborado por: Michelle Tenezaca Bermeo

8. DISCUSIÓN

El presente estudio proporcionó una descripción de la evidencia disponible de los mecanismos etiopatogénicos por los que la endometriosis conduce a la infertilidad. Está claro que los sucesos fisiopatológicos que se presentan en un ambiente inducido por endometriosis alteran el equilibrio molecular induciendo un círculo vicioso. En general, la literatura revisada indica que entre los mecanismos involucrados están el dolor, una respuesta inflamatoria inducida por citocinas proinflamatorias, la disminución del tejido ovárico funcional resultante de endometriomas o cirugía y alteraciones en la calidad y número del ovocito o embrión (4).

En el estudio de Wahl et al. (59), se demostró que la dispareunia superficial más no la dispareunia profunda, se relacionó significativamente con problemas de infertilidad, independientemente del historial reproductivo y la edad. La diferencia descrita entre ambos dolores radica en que las mujeres con dispareunia profunda pueden alcanzar la penetración y sobrellevar el dolor hasta la eyaculación

mientras que, las mujeres con dispareunia superficial pueden no soportar la penetración inicial y retrasar el deseo de concebir hasta que el dolor mejore. Además, las comorbilidades psicológicas también inciden en el proceso de concepción. Sin embargo, es importante explorar más a fondo a la dispareunia superficial con la infertilidad.

Se identificaron algunos procesos por los cuales la endometriosis compromete la calidad de los ovocitos, pues Wang et al. (60), detectaron niveles significativamente altos de IL-6, IL-10, IL-13 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis complicada con infertilidad. Además, surge evidencia de una mayor concentración de especies reactivas de oxígeno en dicho líquido, incitando la entrada de dichas especies en el peritoneo, el líquido folicular y los ovarios culminando en daño al ovocito y el posterior deterioro de la calidad de los mismos (73).

Se encontró que la reserva ovárica está disminuida en mujeres con endometriosis y, uno de los mecanismos involucrados es el propuesto por Takeuchi et al. (35), quienes destacan el papel de la vía PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 en la activación excesiva de los folículos primordiales y, por ende, la disminución de la reserva ovárica relacionada con la endometriosis. Además, los inhibidores de dicha vía de señalización pueden prevenir la reducción de la reserva ovárica por lo que deben investigarse como futuros medicamentos.

Se conoce que entre el 17 y el 44% de pacientes con endometriosis presenta un endometrioma y la asociación causa-efecto entre esta lesión y la función ovárica no está claramente establecida, sin embargo, en el metaanálisis de Alshehri et al. (61), se determinó que las mujeres con endometriomas poseen una cantidad

disminuida de ovocitos. De manera similar, sucede con los resultados de Radzinsky (74), quienes encontraron un nivel reducido de ovocitos en mujeres con endometriomas. Lo que no se conoce en sí, es si el tamaño y la bilateralidad del endometrioma incide en la disminución de la reserva ovárica, es así que Karadağ et al. (62), indagaron en dichos enigmas concluyendo que las pacientes con endometriomas bilaterales presentan más daño en la reserva ovárica. En cuanto al tamaño, se necesitan más estudios que aclaren si el incremento de tamaño se asocia con una reducción progresiva de la reserva ovárica. Hay que mencionar, además, que se debe tomar en cuenta el papel de la cirugía, pues la cirugía de endometriomas podría dañar la reserva ovárica, no obstante, la presencia de los endometriomas también podría dañar su reserva ovárica. Dicho lo anterior, sí se establece una relación en mujeres en quienes coexiste la endometriosis y los endometriomas con la infertilidad.

Otro mecanismo analizado en este estudio es la morfocinética del embrión, de manera que Freis et al. (38), compararon la cinética relativa en embriones de mujeres con y sin endometriosis de pacientes que se sometieron a un tratamiento de infertilidad para la fertilización in vitro, determinando que los embriones de las pacientes con endometriosis presentan una cinética relativa más pobre, sugiriendo así otra posible causa del impacto negativo de la endometriosis en la función reproductiva.

A lo largo del tiempo, se ha discutido entre la relación de la endometriosis con los resultados embriológicos en cuanto al desarrollo y formación del embrión, Dongye et al. (75), en su metaanálisis evaluaron el impacto de la este trastorno en la calidad del embrión, encontrando que la endometriosis no afecta la morfología del embrión, pues pacientes con esta enfermedad tienen una

formación y tasa de embriones de alta calidad. Aunque, es importante tomar en cuenta otros factores como la etapa de la endometriosis. Por consiguiente, Paffoni et al. (63), señalan que mujeres con etapas avanzadas de esta patología pueden presentar un desarrollo embrionario deficiente al inducir la apoptosis en los blastómeros adyacentes o al alterar la división de los mismos.

Con respecto a la adenomiosis, se ha determinado que coexiste con la endometriosis y generalmente está presente en mujeres infértiles (76). En el estudio de Capezzuoli et al. (64), en mujeres con sospecha de endometriosis, se encontró la presencia concomitante de adenomiosis, fibromas y endometriosis. Nirgianakis et al. (77), mencionan que la presencia de adenomiosis se relacionó con una tasa disminuida de embarazo clínico y un elevado riesgo de aborto espontáneo después de las TRA y con resultados desfavorables en el embarazo y el recién nacido. De la misma manera que con la adenomiosis, los fibromas uterinos, especialmente los leiomiomas submucosos, se han relacionado con tasas de implantación disminuidas y un alto riesgo de pérdida temprana del embarazo (76).

Ahora bien, la falta de herramientas diagnósticas sólidas y mínimamente invasivas para identificar endometriosis, no permite un diagnóstico oportuno y preciso que a su vez proporcione una óptima estrategia de tratamiento (78). En la literatura analizada, se encontraron estudios que indican distintas técnicas diagnósticas, entre ellas está la sobreexpresión endometrial de BCL-6 que tiene un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de endometriosis y puede identificar una población de mujeres que pueden necesitar manejo quirúrgico antes de la transferencia de embriones (43). Así mismo, Likes et al. (44),

concluyen que las pacientes con sospecha de endometriosis y expresión endometrial de BCL-6 tienen peores resultados reproductivos.

Por su parte, Moustafa et al. (65), demostraron que los biomarcadores de microARN pueden distinguir de manera fidedigna entre la endometriosis y otras afecciones ginecológicas, además validaron la utilidad de un algoritmo basado en biomarcadores de microARN preliminarmente identificados, evidenciando su potencial para detectar la endometriosis en un entorno clínico, permitiendo un diagnóstico y un manejo oportuno.

Varios estudios afirman que la microbiota intestinal y el moco cervical pueden usarse potencialmente como biomarcadores diagnósticos auxiliares en la endometriosis. Una investigación reciente demostró que las pacientes con endometriosis albergan distintas comunidades microbianas, los géneros de *Ruminococcus* y *Pseudomonas* fueron identificados como biomarcadores en el fluido intestinal y peritoneal, lo que destaca a la microbiota intestinal en el diagnóstico temprano de la endometriosis (66).

Otra técnica diagnóstica reciente es la investigada por Menzhinskaya et al. (67), quienes estudiaron el perfil de autoanticuerpos en pacientes con endometriosis concluyendo que los anticuerpos IgG contra la tropomiosina 3, la α -enolasa y el estradiol se caracterizaron por tener un mayor valor diagnóstico no invasivo para la endometriosis.

Para mujeres infértiles con sospecha de endometriosis, se recomienda la laparoscopia. El manejo expectante luego de la laparoscopia es una opción para las pacientes más jóvenes. Para las mujeres infértiles con endometriosis en etapa I/II, se consideran factores como la edad, la duración de la infertilidad y

otros factores relacionados con la infertilidad. El manejo expectante o el coito programado es una alternativa para las mujeres en edad < 30 años y un tiempo de infertilidad más corto (<3 años) y ningún otro factor de infertilidad (79).

Si la paciente no concibe luego de 3 a 6 meses de manejo expectante, se debe considerar la superovulación con clomifeno o gonadotropina con inseminación intrauterina y, si no resulta, se recomienda intensificar el TRA. Para las pacientes con edad > 30 años o con una infertilidad > 3 años o con otro factor de infertilidad, se debe considerar comenzar la superovulación con inseminación intrauterina de inmediato. Para las mujeres con adherencia tubárica grave, se recomienda TRA inmediatamente. Para las pacientes infértiles con endometriosis en estadio III/IV, la adhesiolisis y la extirpación de la lesión peritoneal deben realizarse por medio de laparoscopia. Si el endometrioma es grande (>3 a 4 cm), se debe realizar la extirpación para confirmar el diagnóstico histológicamente (Fig. 2) (79).

Otros estudios revisados como el realizado por Ekine et al. (72), señalan que el manejo combinado de histerolaparoscopia resulta en un procedimiento muy efectivo y confiable, y es aún más efectivo cuando se combina con TRA.

Casals et al. (68), exponen un beneficio estadísticamente significativo para la intervención quirúrgica antes de la FIV en pacientes con endometriosis infiltrante profunda rectovaginal y rectosigmoide, en el contexto de tasas de nacidos vivos y embarazo por paciente y por ciclo. De manera similar, Seifer et al. (80), en su metaanálisis concluyen que la laparoscopia quirúrgica incrementa las tasas de embarazo natural intrauterino viable en comparación con la laparoscopia diagnóstica sola. En efecto, la laparoscopia quirúrgica para la endometriosis infiltrante profunda representa una indicación establecida en el dolor ligado a

esta afección y en caso de obstrucción visceral, y es una alternativa de tratamiento en mujeres sintomáticas que anhelan concebir (2).

Wu et al. (69), analizaron el tratamiento quirúrgico versus expectante de los endometriomas, en el que indican tasas semejantes de nacidos vivos por ciclo luego de la FIV en los dos grupos. Generalmente, no está aconsejada la cirugía únicamente con el fin de mejorar la fertilidad en una mujer asintomática.

Chen et al. (70), determinaron que la terapia médica posquirúrgica en comparación con ningún manejo o placebo puede ser beneficioso en la recurrencia del dolor, elevar las tasas de embarazo, y disminuir la recurrencia de la patología, y que debe aconsejarse en pacientes que no pueden o deciden no concebir inmediatamente después de la cirugía.

En definitiva, es obligatoria una decisión compartida e informada ya que las distintas alternativas de tratamiento incluyen aspectos clínicos y personales, además es un manejo que requiere un enfoque multidisciplinario, en el que se debe tomar en cuenta factores como la edad, la reserva ovárica, la duración de la infertilidad, el dolor subyacente, estadio de la endometriosis, otras causas de infertilidad (masculina, tubárica) y manejo quirúrgico previo (4).

9. CONCLUSIONES

La endometriosis afecta a las mujeres en edad reproductiva, causando dolor y problemas de infertilidad. La relación entre este trastorno y la infertilidad es compleja y controvertida pero respaldada por distintos estudios. El dolor, una respuesta inflamatoria inducida por citocinas proinflamatorias, la anatomía y adherencias pélvicas alteradas, la disminución de la reserva ovárica y la coexistencia de endometriosis más fibromas uterinos y adenomiosis que se

presentan en la endometriosis conducen a infertilidad. El desarrollo de herramientas de diagnóstico innovadoras y no invasivas en este trastorno que también predicen un mayor riesgo de infertilidad, es actualmente una de las principales prioridades clínicas y de investigación en esta enfermedad, pues la demora en el diagnóstico es perjudicial para las mujeres que desean concebir.

El manejo de la infertilidad relacionada a endometriosis, tiene por objetivo disminuir o retirar el implante endometrial ectópico y restaurar la anatomía pélvica normal por medio de manejo médico y/o quirúrgico y tecnologías de reproducción asistida. En cualquier etapa y condición de la endometriosis, la edad de la mujer es el factor más importante en la elección del tratamiento. Finalmente, se necesitan más estudios que aclaren la efectividad de los tratamientos y es indiscutible que se requiere un enfoque multidisciplinario, personalizado basado en las características de cada paciente, el subtipo de endometriosis y el nivel de afección para manejar los problemas de infertilidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zondervan K, Becker C, Missmer S. Endometriosis. *N Engl J Med*. 26 de marzo de 2020;382(13):1244-56.
2. Bonavina G, Taylor H. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020827.
3. Zhao R. Strategies for Activating Blood Circulation-Regulating Gan (Liver)-Tonifying Shen (Kidney) Sequential Therapy of Endometriosis-Associated Infertility. *Chin J Integr Med*. 2019;25(4):243-5.
4. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciú N, Crețoiu S, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):460.
5. Becker C, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022(2):hoac009.
6. Coccia M, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(10):6162.
7. Christ J, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed S. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;225(5):500.e1-500.e9.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;98(3):591-8.
9. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre endometriosis [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
10. Tinelli A, Nezhat C, Nezhat F, Mynbaev O, Sparic R, Kosmas I, et al. Endometriosis, Infertility, and Oocyte Quality. En: Malvasi A, Baldini D, editores. *Pick Up and Oocyte Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 265-89.
11. Máté G, Bernstein L, Török A. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:725.
12. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA*. 2022;326(1):65-76.

13. Shafrir A, Farland L, Shah D, Harris H, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51:1-15.
14. Ottolina J, Schimberni M, Makieva S, Bartiromo L, Fazia T, Bernardinelli L, et al. Early-life factors, in-utero exposures and endometriosis risk: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;41(2):279-89.
15. Gremillet L, Netter A, Sari-Minodier I, Miquel L, Lacan A, Courbiere B. Endometriosis, infertility and occupational life: women's plea for recognition. *BMC Women's Health*. 2023;23(1):29.
16. Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs R. The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3361.
17. The World Bank. Population ages 15-64 [Internet]. Washington: The World Bank Group; 2023 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.1564.TO.ZS>
18. Stephens V, Rumph J, Ameli S, Bruner-Tran K, Osteen K. The Potential Relationship Between Environmental Endocrine Disruptor Exposure and the Development of Endometriosis and Adenomyosis. *Front Physiol*. 2021;12:807685.
19. Saunders P, Horne A. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021;184(11):2807-24.
20. Bulun S, Yilmaz B, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048-79.
21. Leonardi M, Espada M, Kho R, Magrina J, Millischer A, Savelli L, et al. Endometriosis and the Urinary Tract: From Diagnosis to Surgical Treatment. *Diagnostics*. 2020;10(10):771.
22. Nezhat C, Lindheim S, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, et al. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. *JLS*. 2019;23(3):e2019.00029.
23. Lee S, Koo Y, Lee D. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2020;38(1):10-8.
24. Monnin N, Fattet A, Koscinski I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement. *Biomedicines*. 2023;11(3):978.
25. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1927;14(4):422-69.
26. Kuan K, Gibson D, Whitaker L, Horne A. Menstruation Dysregulation and Endometriosis Development. *Front Reprod Health*. 2021;3:756704.

27. Signorile P, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:879015.
28. Hapangama DK, Drury J, Da Silva L, Al-Lamee H, Earp A, Valentijn A, et al. Abnormally located SSEA1+/SOX9+ endometrial epithelial cells with a basalis-like phenotype in the eutopic functionalis layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2019;34(1):56-68.
29. Rekker K, Tasa T, Saare M, Samuel K, Kadastik Ü, Karro H, et al. Differentially-Expressed miRNAs in Ectopic Stromal Cells Contribute to Endometriosis Development: The Plausible Role of miR-139-5p and miR-375. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3789.
30. Raja M, Farooqui N, Zuberi N, Ashraf M, Azhar A, Baig R, et al. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(9):102157.
31. Agarwal S, Chapron C, Giudice L, Laufer M, Leyland N, Missmer S, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2019;220(4):354.e1-354.e12.
32. Kim M, Chapron C, Römer T, Aguilar A, Chalermchockcharoenkit A, Chatterjee S, et al. Clinical Diagnosis and Early Medical Management for Endometriosis: Consensus from Asian Expert Group. *Healthcare*. 2022;10(12):2515.
33. Zegers F, Adamson G, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2018;108(3):393-406.
34. Orr N, Wahl K, Joannou A, Hartmann D, Valle L, Yong P, et al. Deep Dyspareunia: Review of Pathophysiology and Proposed Future Research Priorities. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):3-17.
35. Takeuchi A, Koga K, Satake E, Makabe T, Taguchi A, Miyashita M, et al. Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5547-54.
36. Yılmaz B, Güler S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019;11(2):151-7.
37. Nowak I, Ciećwież S, Brodowska A, Starczewski A. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(3):407-13.
38. Freis A, Dietrich J, Binder M, Holschbach V, Strowitzki T, Germeyer A. Relative Morphokinetics Assessed by Time-Lapse Imaging Are Altered in Embryos From Patients With Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018;25(8):1279-85.

39. Broi M, Ferriani R, Navarro P. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(3):273-80.
40. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li T, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632.
41. Adamson G, Pasta D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1609-15.
42. Vesali S, Razavi M, Rezaeinejad M, Maleki A, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2020;127(7).
43. Nezhat C, Rambhatla A, Miranda-Silva C, Asiaii A, Nguyen K, Eyvazzadeh A, et al. BCL-6 Overexpression as a Predictor for Endometriosis in Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *JLS.* 2020;24(4):e2020.00064.
44. Likes C, Cooper L, Efird J, Forstein D, Miller P, Savaris R, et al. Medical or surgical treatment before embryo transfer improves outcomes in women with abnormal endometrial BCL6 expression. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(3):483-90.
45. Hirsch M, Begum M, Paniz É, Barker C, Davis C, Duffy J. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2018;125(5):556-64.
46. Hodgson R, Lee H, Wang R, Mol B, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2020;113(2):374-382.e2.
47. Alborzi S, Zahiri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol.* 2019;18(4):312-22.
48. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou M, Matalliotaki C, Spandidos D, Matalliotakis I, et al. Endometriosis and in vitro fertilisation. *Exp Ther Med.* 2018;16(2):1043-51.
49. Tamura H, Yoshida H, Kikuchi H, Josaki M, Mihara Y, Shirafuta Y, et al. The clinical outcome of Dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis. *J Ovarian Res.* 2019;12:123.
50. Adams D, Gonzalez A, O'Riordan W, Yang C, Ueda M, Kristen A, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11-21.

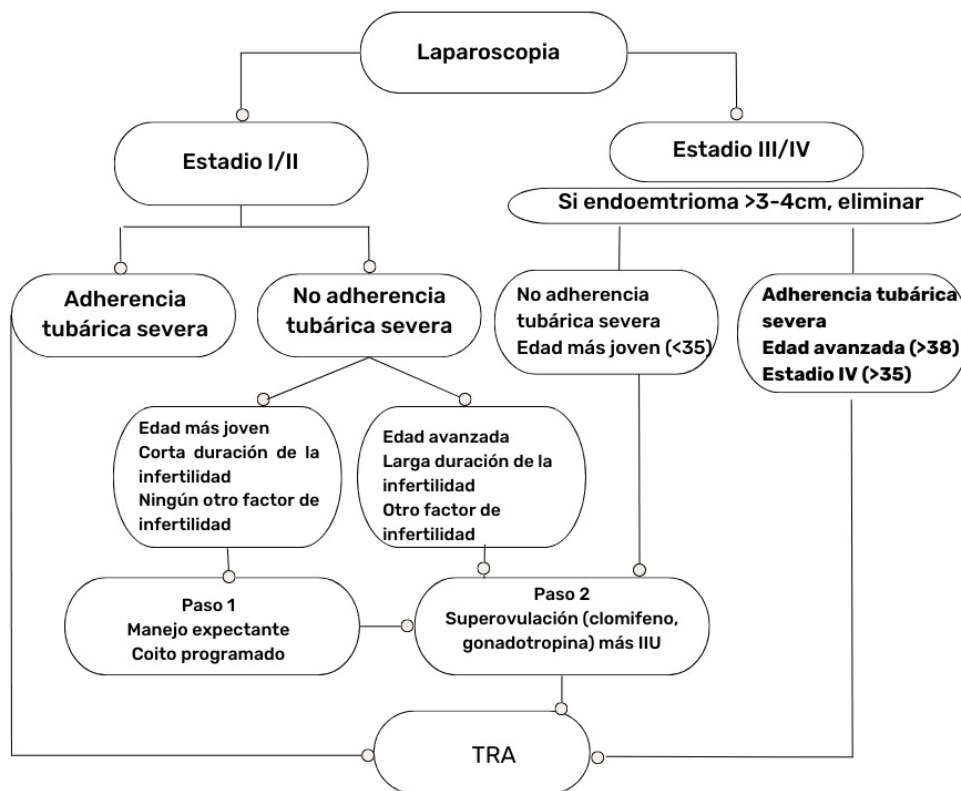
51. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró P, Rees D, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2289-301.
52. Gao S, Liu S, Gao Z, Deng P, Wang D. Reduced microRNA-451 expression in eutopic endometrium contributes to the pathogenesis of endometriosis. *World J Clin Cases*. 2019;7(16):2155-64.
53. Simoni M, Taylor H. Therapeutic strategies involving uterine stem cells in reproductive medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(3):209-16.
54. Flores V, Stachenfeld N, Taylor H. Bazedoxifene-Conjugated Estrogens for Treating Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):475-7.
55. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022-33.
56. Calagna G, Della L, Giampaolino P, Maranto M, Perino A. Endometriosis and strategies of fertility preservation: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;254:218-25.
57. Cobo A, García J, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1091-101.
58. Younis J, Shapso N, Ben Y, Nelson S, Izhaki I. Endometrioma surgery-a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):33-51.e7.
59. Wahl K, Orr N, Lisonek M, Noga H, Bedaiwy M, Williams C, et al. Deep Dyspareunia, Superficial Dyspareunia, and Infertility Concerns Among Women With Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Sexual Medicine*. 2020;8(2):274-81.
60. Wang X, Ma Z, Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018;22(9):2513-8.
61. Alshehre S, Narice B, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):3-16.
62. Karadağ C, Yoldemir T, Demircan S, Turgut A. The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(4):531-6.
63. Paffoni A, Bolis V, Ferrari S, Benaglia L, Vercellini P, Somigliana E. The Gametotoxic Effects of the Endometrioma Content: Insights From a Parthenogenetic Human Model. *Reprod Sci*. 2019;26(5):573-9.

64. Capezzuoli T, Vannuccini S, Fantappiè G, Orlandi G, Rizzello F, Coccia M, et al. Ultrasound findings in infertile women with endometriosis: evidence of concomitant uterine disorders. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(9):808-12.
65. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor H. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):557.e1-557.e11.
66. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, et al. Gut Microbiota Exceeds Cervical Microbiota for Early Diagnosis of Endometriosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
67. Menzhinskaya I, Melkumyan A, Pavlovich S, Chuprynin V, Vanko L, Sukhikh G. Autoimmune Markers for Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis in Women. *Biochem Moscow Suppl Ser B*. 2020;14(4):335-9.
68. Casals G, Carrera M, Domínguez J, Abrão M, Carmona F. Impact of Surgery for Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(7):1303-1312.e5.
69. Wu C, Albert A, Alfaraj S, Taskin O, Alkusayer G, Havelock J, et al. Live Birth Rate after Surgical and Expectant Management of Endometriomas after In Vitro Fertilization: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Critical Appraisal of Current Guidelines and Previous Meta-Analyses. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(2):299-311.e3.
70. Chen I, Veth V, Choudhry A, Murji A, Zakhari A, Kallen A, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(11):CD003678.
71. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(10).
72. Ekine A, Fülöp I, Tekse I, Rucz Á, Jeges S, Koppán Á, et al. The Surgical Benefit of Hysterolaparoscopy in Endometriosis-Related Infertility: A Single Centre Retrospective Study with a Minimum 2-Year Follow-Up. *J Clin Med*. 2020;9(2):507.
73. Didziokaite G, Biliute G, Gudaite J, Kvedariene V. Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3809.
74. Radzinsky V, Orazov M, Ivanov I, Kvaskoff M, Kostin I, Kavteladze E, et al. Implantation failures in women with infertility associated endometriosis. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(sup1):27-30.
75. Dongye H, Ji X, Ma X, Song J, Yan L. The Impact of Endometriosis on Embryo Quality in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:669342.

76. Liang T, Zhang W, Pan N, Han B, Li R, Ma C. Reproductive Outcomes of In Vitro Fertilization and Fresh Embryo Transfer in Infertile Women With Adenomyosis: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:865358.
77. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos D, Schwartz A, Spaanderman M, Kramer B, Mueller M, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):185-206.
78. Taylor H. Endometriosis: a complex systemic disease with multiple manifestations. *Fertil Steril*. 2019;112(2):235-6.
79. Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, et al. Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2022;48(12):2993-3044.
80. Seifer B, Su D, Taylor H. Circulating miRNAs in Murine Experimental Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018;24(3):376-81.

11. ANEXOS

Fig. 2 Algoritmo para el manejo de pacientes infértiles con endometriosis



Fuente: modificado de *Japanese Society of Obstetrics and Gynecology* (79).

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Karen Michelle Tenezaca Bermeo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105546550. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "ENDOMETRIOSIS COMO CAUSA DE INFERTILIDAD. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 09 de agosto de 2023

F:Karen Tenezaca B.....
Karen Michelle Tenezaca Bermeo
C.I. 0105546550

www.ucacue.edu.ec