

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

La endometriosis y su impacto sobre la calidad de ovocitos y embriones

Autor: Maria Smiri

Tutor: M^a Irene Rubio Palacios

Alcobendas, curso 2021-2022

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Definición, prevalencia y etiopatogenia de la endometriosis	1
1.2 Tipos y grados de la endometriosis	3
1.3 Factores de riesgo.....	5
1.4 Presentación clínica de la endometriosis.....	6
1.5 Diagnóstico de la endometriosis	7
1.6 Tratamiento de la endometriosis	8
1.7 Relación entre la endometriosis y la infertilidad.....	9
1.8 Mecanismos patogénicos de la infertilidad asociada a la endometriosis	9
1.9 Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la alteración de la calidad ovocitaria y embrionaria en mujeres con endometriosis	11
1.9.1 Especies reactivas de oxígeno.....	11
1.9.2 Disregulación del sistema inmune	12
1.9.3 Alteración del huso meiótico y remodelación de la matriz extracelular	13
2. OBJETIVOS.....	16
3. MÉTODOS.....	17
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIONES.....	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la presencia del tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. La prevalencia de la endometriosis se estima en el rango de entre el 2 y el 10 % de la población femenina, llegando a un 50 % en las mujeres con infertilidad. La asociación entre la endometriosis y la infertilidad está ampliamente estudiada entre los especialistas en reproducción. Sin embargo, todavía no existe una explicación universal de cómo exactamente la fertilidad de la mujer está afectada por la endometriosis. Múltiples estudios sugieren que la endometriosis tiene un efecto perjudicial sobre la calidad ovocitaria y embrionaria, lo que entre otras causas puede contribuir o ser uno de los detonantes de la infertilidad.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar los resultados de los estudios sobre el impacto de la endometriosis en la calidad ovocitaria y embrionaria y evaluar el efecto de la endometriosis sobre los resultados de tratamientos de reproducción asistida. Con el fin de lograr los objetivos ha sido realizada la búsqueda de estudios relevantes, publicados en PubMed en los últimos 5 años. Han sido seleccionados y analizados 7 estudios realizados en diferentes países. Los datos han sido resumidos en 4 tablas e incluyen las características generales de los estudios, resultados de FIV/ICSI, evaluación morfológica de ovocitos y evaluación de la calidad embrionaria en mujeres con endometriosis y mujeres infértiles por otras causas.

Basándose en los resultados del trabajo, se puede concluir que los hallazgos de los estudios en esta materia demuestran que la endometriosis tiene un impacto sobre la calidad ovocitaria, mientras que la calidad embrionaria no se ve influenciada del mismo modo. Respecto a los parámetros de FIV/ICSI, los datos de los estudios no muestran un efecto marcado de la endometriosis sobre los resultados de tratamientos de reproducción asistida.

Palabras clave: endometriosis; oocyte quality; embryo quality; infertility

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic inflammatory disease, characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. The prevalence of endometriosis is estimated between 2 and 10% in the female population, reaching up to 50% in women with infertility. The association between endometriosis and infertility is widely studied among specialists in reproductive medicine. However, there is still no universal explanation of how exactly female fertility is affected by this condition. Some studies suggest that endometriosis has a detrimental effect on oocyte and embryo quality, which among other causes can lead to infertility.

The main objective of the present work is to analyze the results of studies, which consider the impact of endometriosis on oocyte and embryo quality, and to evaluate the effect of endometriosis on the outcomes of assisted reproductive technology (ART). In order to accomplish the prime objectives, a bibliographic review of relevant studies published in PubMed in the last 5 years has been conducted. As a result of the bibliographic research, 7 studies held in assisted reproduction centers of different countries have been selected and analyzed. The obtained data have been summarized in 4 tables that included the general characteristics of the studies, IVF/ICSI results, morphological evaluation of oocytes and evaluation of embryonic quality in women with endometriosis and women with other infertility factors.

Based upon the results of the work conducted, it can be concluded that the findings of the studies show a trend of endometriosis having an impact on oocyte quality, while embryo quality tends not to be influenced by endometriosis. Regarding IVF/ICSI parameters, study data do not demonstrate a detrimental effect of endometriosis on ART outcomes.

Keywords: endometriosis; oocyte quality; embryo quality; infertility

LISTADO DE ACRÓNIMOS

AAGL: American Association of Gynecologic Laparoscopists

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AOQI: Average Oocyte Quality Index

DGP: Diagnóstico Genético Preimplantacional

DIE: Deep infiltrating endometriosis

E2: Estradiol

EFI: Endometriosis fertility index

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

GnRH: Gonadotropin releasing hormone

GnSAF: Gonadotropin surge-attenuating factor

IL: Interleucina

IMC: Índice masa corporal

LH: Luteinizing hormone

LUF: Luteinized unruptured follicle

MCI: Masa celular interna

MMPs: Matrix metalloproteinases

MOMS: Metaphase II oocyte morphological scoring system

NK: Natural Killer

r-ASMR: Revised American Society for Reproductive Medicine

REL: Retículo endoplasmático liso

RER: Retículo endoplasmático rugoso

ROS: Reactive oxygen species

TE: Trofoectodermo

TFM: Trabajo de Fin de Máster

TIMPs: Tissue inhibitor of metalloproteinase

TNF: Tumor necrosis factor

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida

ZP: Zona pelúcida

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición, prevalencia y etiopatogenia de la endometriosis:

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica estrógeno-dependiente que se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina. Las localizaciones más comúnmente afectadas por este trastorno son los ovarios y el peritoneo pélvico. Además, se puede encontrar el tejido similar al endometrio en la pared abdominal, las trompas de Falopio, el intestino, la vejiga, el cuello uterino y la vagina¹.

La prevalencia de la endometriosis no se conoce con exactitud, aunque se estima en el rango de entre el 2 y el 10 % de la población femenina, llegando a un 50 % en las mujeres con infertilidad. Así, se cree que actualmente, en todo el mundo al menos 190 millones de mujeres y adolescentes en edad reproductiva están afectadas por la endometriosis².

Una de las primeras descripciones de la endometriosis fue presentada por Karl von Rokitansky en 1860. Desde este momento, empezaron a aparecer teorías sobre el origen de la enfermedad, aunque a pesar de los muchos años de investigación, su etiopatogenia hoy en día no está completamente clara³. Las principales explicaciones científicas incluyen las teorías de menstruación retrógrada, metaplasia y células madre, alteraciones hormonales, estrés oxidativo e inflamación, disfunción inmunitaria, predisposición genética y defectos de la apoptosis. Sobre ellas:

- La teoría de la menstruación retrógrada, propuesta por Sampson en 1927, es la más aceptada a nivel mundial. Se basa en el principio de que el tejido endometrial desprendido durante las contracciones uterinas menstruales refluye a través de las trompas de Falopio, ocasionando una implantación en la superficie peritoneal y órganos pélvicos⁴.
- La teoría de la metaplasia celómica postula que la endometriosis se origina a partir de las células extrauterinas que recubren el peritoneo visceral-abdominal y se transforman por los estímulos hormonales y medioambientales en el tejido endometrial⁴.

- Recientemente se ha propuesto que las células madre identificadas en el endometrio están implicadas en la formación de las lesiones endometriales ectópicas. El mecanismo de cómo las células madre están involucradas en la formación de depósitos endometriósicos puede basarse en la teoría de la menstruación retrógrada, según la cual tiene lugar una translocación anormal de la base endometrial normal. La otra explicación posible es la teoría de la metaplasia, según la cual las células madre transforman el peritoneo, células madre hematopoyéticas u ováricas en el tejido similar al endometrio⁴.
- Según la teoría hormonal, la patogénesis de la endometriosis está relacionada con el desequilibrio de las hormonas esteroideas ováricas: el estrógeno y la progesterona. El estrógeno es la fuerza impulsora de la proliferación endometrial y las lesiones ectópicas pueden tener una mayor capacidad de respuesta al estrógeno, lo que aumenta el desarrollo de la endometriosis. La progesterona generalmente contrarresta la acción promotora de la proliferación de estrógenos en el endometrio sano eutópico. Cuando este mecanismo está alterado, se provoca la resistencia del endometrio a progesterona lo que lleva al crecimiento del tejido endometrial de manera anormal⁴.
- Otra posible contribución a la propagación de la endometriosis puede estar relacionada con las acumulaciones de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *Reactive Oxygen Species*). Las ROS causan la peroxidación de lípidos que conduce al daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células endometriales. Además, la liberación de productos proinflamatorios y las señales de estrés oxidativo generadas por las ROS provocan la inflamación y promueven el crecimiento endotelial⁴.
- La patogenia de la endometriosis puede implicar una respuesta inmunitaria alterada. Las mujeres con endometriosis tienen una mayor concentración de macrófagos activados, presentan una disminución de la inmunidad celular y una función de las células *natural killer* (NK) reprimida. La regurgitación de células endometriales hacia el peritoneo desencadena una respuesta inflamatoria que puede causar una vigilancia inmunitaria defectuosa. Este proceso impide la

eliminación de los desechos menstruales y promueve la implantación y el crecimiento de células endometriales en los sitios ectópicos⁴.

- Hay datos que muestran la presencia de un componente genético en el desarrollo de la endometriosis. Según estos datos la endometriosis tiene un modo de herencia poligénico. Más específicamente, los genes que podrían estar implicados en la patogénesis de la endometriosis incluyen aquellos que codifican enzimas de desintoxicación, polimorfismo en el receptor de estrógeno, progesterona y andrógenos, genes involucrados en el sistema inmunológico innato, el gen del citocromo P450, el gen p53 y el gen HOXA-10 (implicado en embriogénesis del epitelio uterino)^{4,3}.
- La resistencia a la apoptosis es otra teoría que tiende a describir una etiopatogenia de la endometriosis. Se ha descrito que el endometrio eutópico muestra una apoptosis significativamente reducida en las mujeres con endometriosis en comparación con las mujeres sin endometriosis, particularmente en las fases del ciclo secretor tardío, menstrual y proliferativo temprano. Esto puede explicar el porcentaje reducido de células apoptóticas y la porción aumentada de células supervivientes que entran en la cavidad peritoneal, lo cual es un requisito previo para el desarrollo de la endometriosis⁵.

La diversidad de las teorías presentadas refleja la naturaleza multifactorial y heterogénea de la endometriosis. En otras palabras, la aparición de dicho trastorno podría ser el resultado de la contribución combinada de factores anatómicos, hormonales, inmunológicos, genéticos y ambientales en las mujeres afectadas.

1.2. Tipos y grados de la endometriosis:

Para la mejor comprensión de la endometriosis se han propuesto muchas divisiones y clasificaciones. En 1927 Sampson clasificó la enfermedad en función de su localización: interna (afecta al músculo uterino) y externa (ocurre fuera del músculo uterino). Posteriormente, Martius elaboró la clásica división topográfica que distingue 3 tipos de enfermedad: la endometriosis genitalis interna (útero y trompa de Falopio), la endometriosis genitalis externa (otras partes del sistema reproductivo) y la endometriosis extragenital (fuera de los órganos

reproductivos). Junto con estas clasificaciones se diseñó la escala de Brosens, basada en la histología. Según esta clasificación también se puede distinguir 3 tipos de la endometriosis: el tipo mucoso (si se encuentra en los quistes endometriales de ovario), el tipo peritoneal (multifocal) y el tipo glandular (donde el elemento principal es el tejido fibromuscular)³.

Para clasificar la endometriosis hoy en día se utilizan diferentes enfoques que consideran su gravedad, localización y posibilidad de embarazo. Actualmente se emplean 4 clasificaciones estándares: la clasificación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (r-ASRM en inglés), la clasificación de ENZIAN para la endometriosis profunda, el índice de fertilidad en la endometriosis (EFI en inglés) y la clasificación de la Asociación Estadounidense de Laparoscopistas Ginecológicos (AAGL en inglés)⁶.

El sistema de clasificación más utilizado es el sistema de puntuación r-ASRM, basado en el tamaño de lesiones endometriósicas en los ovarios, el peritoneo y las trompas de Falopio, así como en la existencia, calidad y localización de adherencias. Para cada uno de estos parámetros se suman los puntos, en función de los cuales se determina el grado de la endometriosis. Así, la endometriosis se divide en mínima (1-5), caracterizada por algunos implantes superficiales y adherencias leves, leve (6-15) con implantes más profundos y más adherencias, moderada (16-40) con implantes profundos, endometriomas ováricos pequeños (quistes de chocolate), lesiones y cicatrices más profundas y la endometriosis severa (>40), caracterizada por implantes profundos, endometriomas ováricos grandes, múltiples adherencias densas y cicatrices⁶.

A pesar de ser una de las clasificaciones de mayor uso, r-ASRM tiene varias desventajas: la reproducibilidad de la puntuación r-ASRM es pobre, la intensidad del dolor y la infertilidad no se correlacionan con el estadio r-ASRM y sólo considera la endometriosis genital externa, no teniendo en cuenta la endometriosis extragenital y, por lo tanto, la endometriosis infiltrante profunda (DIE en inglés). Por este hecho, se desarrolló la clasificación ENZIAN, orientada específicamente a la evaluación de DIE. Sin embargo, en comparación con la clasificación r-ASRM, la clasificación ENZIAN tiene un bajo nivel de aceptación internacional⁶.

En cuanto al EFI es una herramienta clínica simple, robusta y validada que predice el éxito gestacional espontáneo en pacientes con la endometriosis documentada quirúrgicamente. Se basa en factores históricos (edad, duración de la infertilidad y los embarazos anteriores) y en factores quirúrgicos. La puntuación final se calcula sumando las puntuaciones históricas y

quirúrgicas y varía de 0 a 10 puntos, donde 10 indica el mejor pronóstico del embarazo y 0 el pronóstico peor⁶.

La clasificación de AAGL tiene el objetivo de evaluar la complejidad quirúrgica intraoperatoria y examinar su correlación con el dolor y la infertilidad informados por el paciente, usando el sistema de puntuación de 0-10. A pesar de su valor pronóstico, la clasificación todavía requiere la validación por parte de la comunidad científica⁶.

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de los sistemas de clasificación de la endometriosis

	VENTAJAS	LIMITACIONES
r-ASRM	<ul style="list-style-type: none"> El sistema de clasificación más utilizado Evalúa el tamaño de lesiones endometriósicas y localización de adherencias Utiliza el sistema de puntuación Facil de utilizar Comprensible para las pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> Pobre reproducibilidad de la puntuación La intensidad del dolor y la infertilidad no se correlacionan con el estadio r-ASMR Sólo considera la endometriosis genital externa
ENZIAN	<ul style="list-style-type: none"> Considera la endometriosis extragenital Específica para la endometriosis infiltrante profunda Utiliza el sistema de puntuación 	<ul style="list-style-type: none"> Bajo nivel de aceptación internacional
EFI	<ul style="list-style-type: none"> Herramienta clínica simple, robusta y validada Predice el éxito gestacional espontáneo Tiene en cuenta hallazgos quirúrgicos 	<ul style="list-style-type: none"> No se correlaciona con síntomas de dolor No se utiliza el sistema de puntuación
AAGL	<ul style="list-style-type: none"> Evalúa la complejidad quirúrgica intraoperatoria Correlaciona con síntomas de dolor y con la infertilidad Utiliza el sistema de puntuación 	<ul style="list-style-type: none"> Falta de validación por la comunidad científica

r-ASMR: Revised American Society for Reproductive Medicine

EFI: Endometriosis fertility index

AAGL: American Association of Gynecologic Laparoscopists

1.3. Factores de riesgo:

El desarrollo de la endometriosis está influenciado por una serie de factores de riesgo que están estudiándose por diferentes grupos de investigadores. Los factores que se consideran son el inicio de la menarquia, duración de ciclos menstruales, intensidad del flujo menstrual, número de embarazos, anomalías del aparato reproductor, índice masa corporal (IMC), edad, raza, estilo de vida e historia familiar. Según los resultados de estudios epidemiológicos, la primera menstruación antes de 11 años (menarquia temprana), los ciclos menstruales <27 días (proiomenorrea), un flujo menstrual largo y abundante (hipermenorrea) y las malformaciones genitales obstructivas que dificultan la salida de menstruación de manera correcta se asocian a un riesgo aumentado de desarrollar la endometriosis. Además, las mujeres que tienen el primer embarazo tardío o no tienen descendencia, también se encuentran en el grupo de riesgo. Otros

estudios demuestran que el bajo peso o sobrepeso, edades comprendidas entre 25-29 años y ser de raza caucásica pueden tener un impacto sobre el desarrollo de la endometriosis. En cuanto a los malos hábitos, fumadores activos y mujeres que consumen ≥ 10 g de alcohol al día tienen riesgo de desarrollar la endometriosis. Además, las mujeres que tienen familiares de primer grado con endometriosis, tienen más probabilidades de desarrollar la endometriosis a lo largo de su vida³.

1.4. Presentación clínica de la endometriosis:

La presentación clínica de la endometriosis varía entre la población femenina. El dolor es un síntoma cardinal para muchas mujeres que padecen la endometriosis y se manifiesta diferentemente entre individuos en cuanto a su intensidad, ubicación, momento de aparición y duración. Se ha publicado que el 70% de las mujeres con dolor pélvico crónico son diagnosticadas con endometriosis⁷. Otro síntoma frecuente es la infertilidad, que comprende un 30-50% de las mujeres con endometriosis documentada⁸. Se estima que el porcentaje de mujeres que presentan ambos síntomas, tanto el dolor pélvico como la infertilidad, varía entre el 35-50%⁴. Otros síntomas descritos son sangrado intermenstrual, dismenorrea, dispareunia, disquecia, disuria, sangrado rectal, hematuria y fatiga. Además, se han observado otras manifestaciones clínicas como dolor en el hombro, neumotórax catamenial, tos cíclica/hemoptisis/dolor torácico, hinchazón y dolor cíclico de la cicatriz. Como la endometriosis que ocurre fuera de la pelvis es un fenómeno raro, estos síntomas no son típicos para la enfermedad. Por último, cabe destacar que en algunos casos la endometriosis puede ser asintomática y diagnosticarse sólo durante la evaluación de la infertilidad².

Tabla 2. Presentación clínica de la endometriosis

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENDOMETRIOSIS	
	
SÍNTOMAS MÁS COMUNES	SÍNTOMAS MENOS COMUNES
DOLOR	DOLOR EN EL HOMBRO
INFERTILIDAD	NEUMOTÓRAX CATAMENIAL
SANGRADO INTERMENSTRUAL	TOS CÍCLICA
DISMENORREA	HEMOPTISIS
DISPAREUNIA	DOLOR TORÁCICO
DISQUECIA	HINCHAZÓN
DISURIA	DOLOR CÍCLICO DE LA CICATRIZ
SANGRADO RECTAL	
HEMATURIA	
FATIGA	

1.5. Diagnóstico de la endometriosis:

La endometriosis es una enfermedad difícil de diagnosticar debido a la presentación clínica variable y muy inespecífica. Generalmente, los métodos para el diagnóstico de la endometriosis son de 2 tipos: no invasivos e invasivos. Los métodos no invasivos o indirectos incluyen el estudio del historial de la paciente, examinación física, diagnóstico por imágenes como ecografía trasvaginal/trasabdominal, resonancia magnética y tomografía computerizada. A pesar de la variedad de los métodos no invasivos empleados para el diagnóstico de la endometriosis, siguen siendo bastante limitados. En cuanto a métodos invasivos, la laparoscopia es el método de excelencia para el diagnóstico de la endometriosis, ya que permite no sólo visualizar la presencia del tejido endometrial, sino también confirmarlo histológicamente después de la biopsia. Sin embargo, a pesar de su alto poder diagnóstico, la laparoscopia tiene ciertas restricciones las cuales son el elevado coste económico y el posible impacto negativo de la intervención quirúrgica. Estos son los motivos que limitan su uso para todas las mujeres con sospecha de la endometriosis. Además de los métodos estándares del

diagnóstico, hoy en día la tendencia es tratar de identificar biomarcadores moleculares fiables para el diagnóstico temprano de dicha enfermedad⁷.

1.6. Tratamiento de la endometriosis:

El tratamiento de la endometriosis es un gran problema médico debido a su naturaleza crónica y dificultad de tratar. El manejo de la enfermedad generalmente incluye el tratamiento farmacológico, quirúrgico o combinado, cuando sea necesario. La elección de tratamientos médicos se realiza de forma individualizada, en función de la edad y el deseo gestacional de la paciente, la severidad de la enfermedad, efectos secundarios de fármacos y el coste del tratamiento.

Tratamiento farmacológico:

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo la reducción o eliminación del dolor, regresión de los focos endometriales y restauración de la fertilidad. Para aliviar el dolor generalmente se utilizan analgésicos (como antiinflamatorios no esteroideos), mientras que para disminuir el crecimiento de lesiones se utilizan medicamentos hormonales como anticonceptivos, progestágenos, Danazol, análogos agonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH en inglés), antagonistas de GnRH, inhibidores de la aromataasa o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos^{3,7}.

Tratamiento quirúrgico:

Una de las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la endometriosis incluye la ineficacia de la farmacoterapia para tratar el dolor pélvico, presencia de quistes ováricos endometriales y la infertilidad asociada a la endometriosis. La laparoscopia es la técnica quirúrgica de primera elección para el tratamiento de la endometriosis, independientemente de su grado. Dependiendo de si la mujer planea quedarse embarazada o no, el tratamiento quirúrgico puede ser conservador o radical. El tratamiento conservador se aplica a pacientes adolescentes y mujeres en edad fértil y el tratamiento quirúrgico radical se realiza en pacientes que no planean un embarazo y que continúan teniendo dolor fuerte a pesar del tratamiento farmacológico utilizado. A veces, para conseguir los mejores efectos terapéuticos en el tratamiento de la endometriosis se usa la combinación del tratamiento quirúrgico y farmacológico^{3,7}.

1.7. Relación entre la endometriosis y la infertilidad:

Como la infertilidad se manifiesta en dos de cada tres mujeres con endometriosis documentada, su correlación es estudiada ampliamente en la comunidad científica. Varios estudios han sugerido que la tasa de fecundación, el número de embriones competentes, la tasa de blastulación, la tasa de implantación y la tasa de embarazo clínico se ven afectadas en los casos de la endometriosis diagnosticada. Así, uno de los estudios estadísticos demuestra que la razón de fecundidad mensual constituye alrededor de 0,02 a 0,1 en mujeres con la endometriosis, mientras que en el caso de mujeres fértiles está en el rango de 0,15 a 0,20 por mes⁹. Sin embargo, a pesar de la extensa investigación en este campo, no existe una explicación universal de cómo afecta exactamente la endometriosis a la fertilidad de la mujer y los mecanismos que están involucrados en este proceso.

1.8. Mecanismos patogénicos de la infertilidad asociada a la endometriosis:

Los investigadores tratan de explicar la asociación entre la infertilidad y la endometriosis a través de diversos mecanismos, los cuales incluyen anatomía pélvica distorsionada, resistencia a la progesterona, efecto tóxico sobre los espermatozoides, motilidad útero-tubárica disfuncional, síndrome del folículo luteinizado no roto, defecto de la fase lútea, foliculogénesis alterada y función inmunológica alterada.

- La más fácil explicación de la infertilidad en pacientes con formas graves de la endometriosis es la distorsión de la anatomía que se manifiesta con la aparición de adherencias pélvicas. Estos fragmentos del tejido cicatricial alteran la permeabilidad de las trompas impidiendo la liberación de ovocitos del ovario, la captación y el transporte de óvulos⁹.
- La resistencia a la progesterona y la desregulación de los receptores de progesterona también parecen desempeñar un papel en el fallo de la implantación. Como el endometrio en las mujeres con endometriosis es resistente a la progesterona, esto provoca un estado de estrógeno sin oposición que no es adecuado para la implantación. Además, se ha observado que la regulación de baja de los receptores de progesterona se retrasa en las mujeres con endometriosis, lo que también influye negativamente en el proceso de la implantación¹⁰.

- Otra posible causa del deterioro de la fertilidad son las alteraciones en las contracciones uterinas. Normalmente las contracciones musculares uterinas mejoran el transporte de espermatozoides a las trompas de Falopio, donde el espermatozoide fecunda el óvulo. Después de la fecundación, el embrión es transportado a través de la trompa de Falopio hasta la cavidad uterina para su posterior desarrollo e implantación. En la endometriosis, el peristaltismo útero-tubárico es alterado lo que impide el transporte adecuado de gametos y embriones, contribuyendo a la infertilidad¹¹.
- El síndrome del folículo luteinizado no roto (LUF en inglés) también tiene que ver con la infertilidad asociada a la endometriosis. En mujeres fértiles, el folículo dominante se rompe y la liberación del óvulo se produce dentro de las 36-40 h después del aumento de la hormona luteinizante (LH en inglés). A veces, a pesar de que existe luteinización, el folículo no se rompe y el óvulo queda atrapado dentro, causando la anovulación. Existen evidencias de que las mujeres con endometriosis tienen una mayor prevalencia de este síndrome en comparación con las mujeres sin endometriosis¹¹.
- Otra fisiopatología que puede causar la alteración de la ovulación es la producción alterada de la LH. Hay sugerencias de que el factor de atenuación de la oleada de gonadotropina (GnSAF en inglés) juega un papel en la disminución de los niveles de LH en pacientes con endometriosis. GnSAF disminuye la capacidad de Estradiol (E2) para sensibilizar a la hipófisis respecto a la hormona liberadora de gonadotropina, lo que reduce el potencial de la hipófisis para producir LH. Debido a que los niveles de estrógeno son más bajos en el líquido folicular de pacientes con endometriosis, es probable que las acciones antagónicas de GnSAF contra la producción de LH den como resultado niveles de LH subóptimos y una ovulación alterada¹².
- Unos estudios observacionales han revelado la foliculogénesis alterada en mujeres con endometriosis en comparación con mujeres con el factor tubárico e la infertilidad inexplicable. Más específicamente, la fase folicular fue significativamente más larga, el crecimiento folicular más lento y el tamaño de folículo dominante reducido. Como resultado, estas alteraciones llevan a la disfunción ovulatoria, la mala calidad de los ovocitos, la tasa de fecundación disminuida, los embriones de baja calidad y las tasas de implantación reducidas¹².

- Los factores de inmunidad humoral y celular también pueden contribuir en la infertilidad asociada a la endometriosis, modulando el crecimiento de los implantes endometriales ectópicos e inflamación, que a su vez tiene un impacto negativo sobre la implantación embrionaria. En el endometrio de mujeres afectadas se puede encontrar niveles elevados de autoanticuerpos del tipo IgG e IgA contra antígenos endometriales y linfocitos lo que puede conducir a la alteración de la receptividad endometrial y la implantación embrionaria⁹. Otros datos demuestran que las mujeres con endometriosis tienen un volumen aumentado de líquido peritoneal con una alta concentración de macrófagos activados, prostaglandinas, interleukinas (IL), factor de necrosis tumoral (TNF en inglés) y proteasas. Estas alteraciones pueden tener efectos adversos sobre la función del ovocito, la interacción del espermatozoide con el ovocito, la captura del ovocito por las trompas de falopio, la fecundación, la implantación y el desarrollo embrionario. El aumento de los macrófagos activados y los efectos tóxicos e inflamatorios del líquido peritoneal en mujeres con endometriosis, tienen el efecto negativo no solo sobre la interacción del espermatozoide con el ovocito, sino que también sobre la calidad y función espermática^{9,10}.

Entre las alteraciones mencionadas, el deterioro de ovocitos y embriones son los dos parámetros principales que están en el foco de atención de los investigadores en los últimos años. Por este hecho, para saber más sobre los mecanismos responsables de mala calidad ovocitaria y embrionaria los científicos estudian las diferentes vías biológicas relacionadas con inflamación crónica, así como alteraciones del sistema inmune y cambios a nivel morfológico y molecular de los ovocitos.

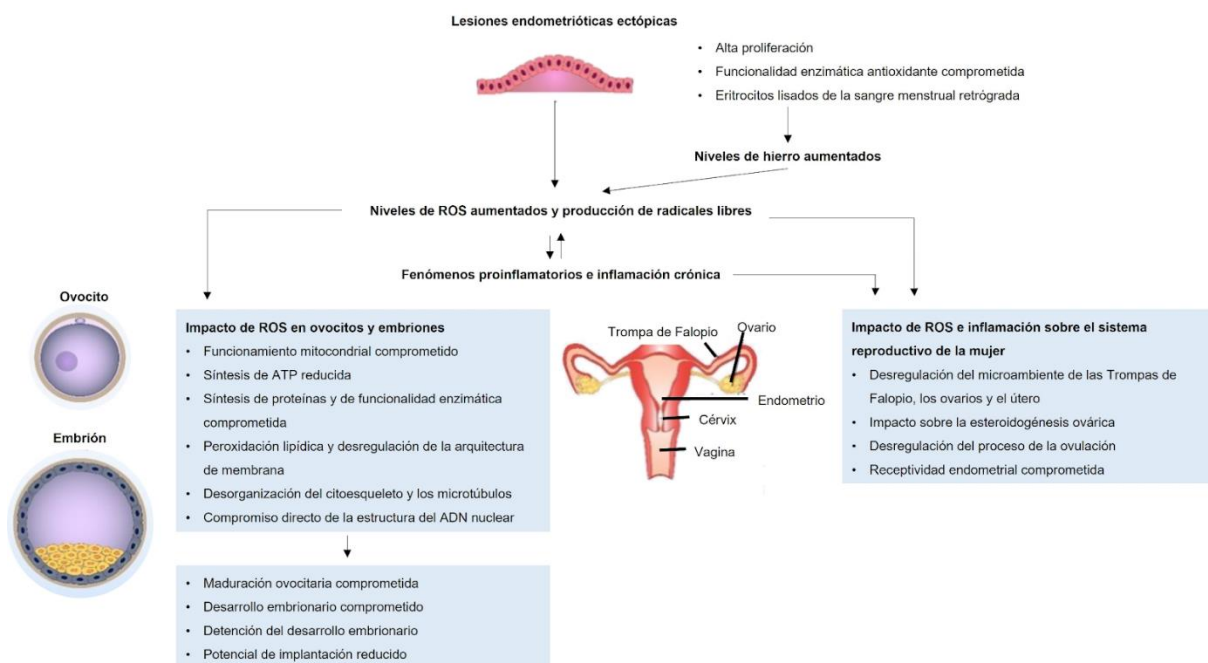
1.9. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la alteración de la calidad ovocitaria y embrionaria en mujeres con endometriosis:

1.9.1. Especies Reactivos de Oxígeno (ROS)

Las acumulaciones de ROS no sólo están involucradas en la propagación de la endometriosis, sino que también tienen un impacto negativo sobre la fertilidad femenina afectando al medioambiente de las trompas de Falopio, los ovarios y el útero. Los ROS alteran el proceso de esteroidogénesis ovárica y foliculogénesis, así como la calidad de los ovocitos y embriones a través de desregulación directa de los procesos celulares o indirecta a través de los fenómenos inflamatorios⁸.

Las células ectópicas de endometrio están caracterizadas por una alta proliferación y presentan una funcionalidad enzimática antioxidante comprometida, provocando un significativo aumento en la producción y secreción de ROS. Además, los eritrocitos que se originan de la sangre menstrual retrógrada se lisan, por lo que se libera una mayor cantidad de moléculas de hierro que conduce a un mayor aumento de ROS y radicales libres, que a su vez lleva a la estimulación de fenómenos proinflamatorios, estableciendo como resultado una inflamación crónica. El aumento de ROS compromete varios procesos moleculares y celulares lo que resulta en el deterioro de la maduración de los ovocitos y el desarrollo del embrión⁸.

Figura 1. El impacto de ROS y radicales libres en la calidad de los ovocitos y el desarrollo embrionario⁸

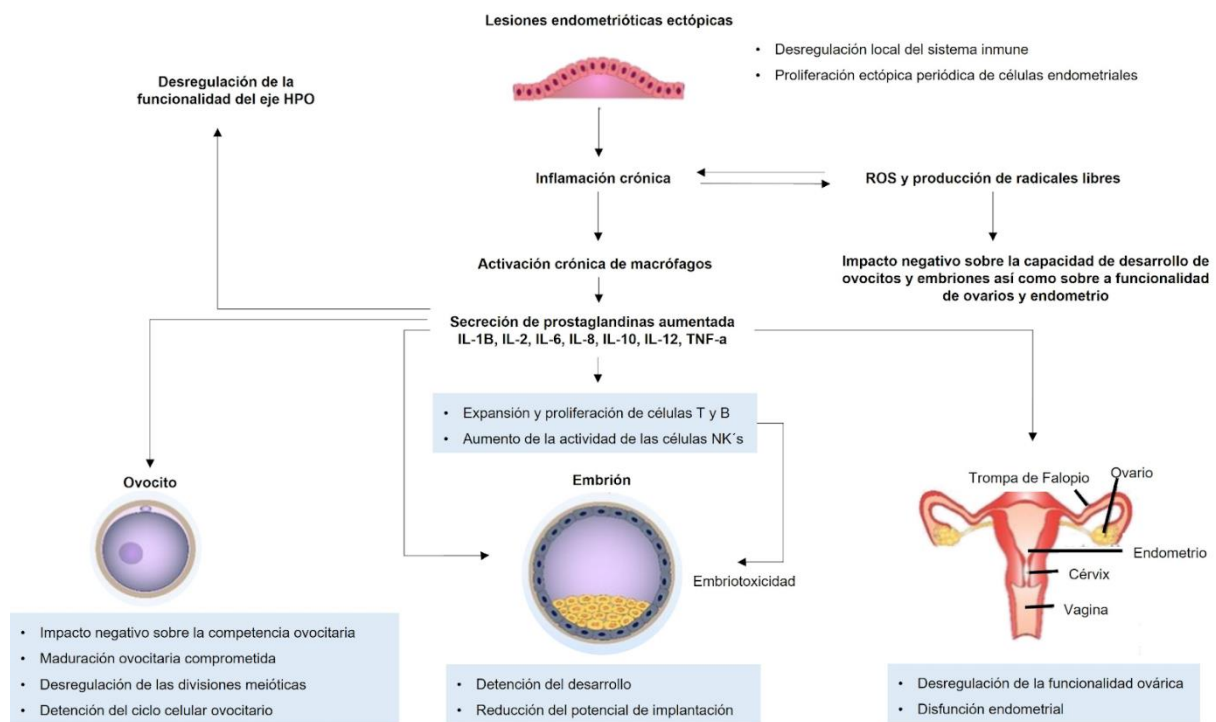


1.9.2. Disregulación del sistema inmune

Una respuesta inmunitaria alterada está implicada no sólo en la patogenia de la endometriosis, sino también en la capacidad reproductiva de la mujer. Las células endometriales provocan la inflamación y una activación crónica de macrófagos en el líquido peritoneal que secretan una gran cantidad de citocinas y prostaglandinas en su torno. Dichas sustancias afectan la calidad ovocitaria y el desarrollo embrionario de diferentes modos. Por un lado, las citoquinas

secretadas inducen la activación y proliferación de linfocitos y células NK, que afectan al desarrollo del embrión induciendo fenómenos embriotóxicos y provocando la detención del desarrollo embrionario. Como consecuencia, los embriones afectados presentan un potencial de implantación significativamente reducido. Por otro lado, las citoquinas y las prostaglandinas afectan directamente al ovocito y al embrión, comprometiendo la competencia y maduración ovocitaria. Como resultado, la inflamación conduce a la desregulación de las divisiones meióticas, que induce la detención del ciclo celular del ovocito. Además, las citocinas afectan directamente la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, así como la funcionalidad ovárica y endometrial, afectando al proceso de ovulación y la receptividad endometrial, respectivamente⁸.

Figura 2. El impacto de la alteración del equilibrio del sistema inmunitario en la calidad de los ovocitos y la capacidad de desarrollo embrionario ⁸

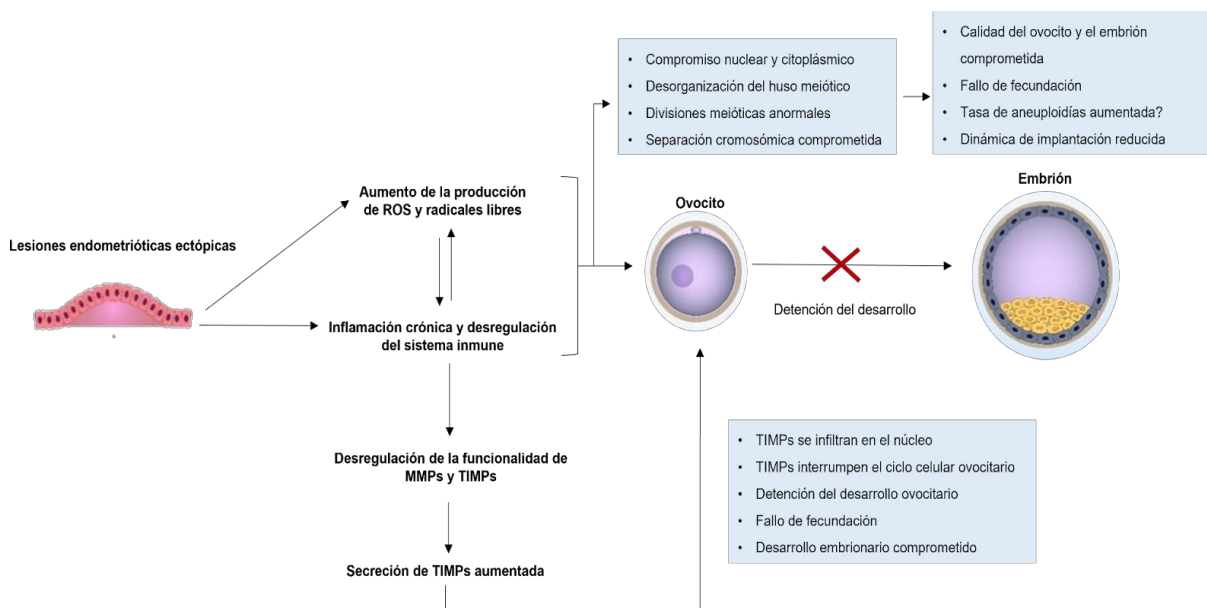


1.9.3. Alteración del huso meiótico y remodelación de la matriz extracelular

Entre otras posibles causas de la infertilidad asociada a la endometriosis que ejercen un efecto negativo sobre la calidad ovocitaria y embrionaria, se proponen las alteraciones del huso meiótico y la remodelación de la matriz extracelular. Como consecuencia del aumento de la producción de ROS y aparición de la inflamación crónica, se observa deterioro nuclear y

citoplasmático, lo que conduce a la desorganización del huso meiótico, que a su vez provoca divisiones meióticas anormales, separación cromosómica alterada y detención del desarrollo de los ovocitos. Estos fenómenos comprometen la calidad de ovocitos y embriones, lo que lleva a fallos de fecundación e implantación embrionaria. Además, hay suposiciones que las alteraciones del huso meiótico en ovocitos de pacientes con endometriosis aumentan las tasas de aneuploidía. La inflamación crónica también ejerce un efecto sobre la remodelación de la matriz extracelular, afectando la producción y funcionalidad de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs en inglés) y aumentando la secreción de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs en inglés). Los TIMPs se infiltran directamente en el núcleo del ovocito, interrumpiendo su ciclo celular. Como consecuencia, estos cambios conducen a la desorganización de la fisiología de los ovocitos, fallos de fecundación y deterioro del desarrollo embrionario⁸.

Figura 3. Mecanismos involucrados en la disrupción del huso meiótico del ovocito y la remodelación de la matriz extracelular⁸



Resumiendo lo anteriormente descrito, podemos concluir que los mecanismos biológicos propuestos para explicar la relación entre la endometriosis y la calidad de ovocitos y embriones son diversos e incluyen los que desregulan el sistema inmune o provocan cambios a nivel celular y molecular. A pesar de las explicaciones existentes, se continúa buscando otros mecanismos que pueden relacionar la endometriosis con la calidad alterada de ovocitos y

embriones, así como evaluar los mecanismos ya descubiertos más detalladamente. En los últimos años estos intentos han motivado numerosas discusiones en los congresos médicos y una gran cantidad de bibliografía. Por la actualidad de dicho tema, en este Trabajo de Fin de Máster (TFM) nos enfocamos en cómo la endometriosis puede afectar la función reproductiva de la mujer, a saber, examinando la influencia de la endometriosis en la calidad ovocitaria y embrionaria a base de las publicaciones científicas recientes.

2. OBJETIVOS

Principal:

- Analizar el impacto de la endometriosis en la calidad de ovocitos y embriones tras realizar una investigación bibliográfica.

Secundario:

- Evaluar el efecto de la endometriosis sobre los resultados de tratamientos de reproducción asistida a través de indicadores clínicos.

3. MÉTODOS

La primera etapa de metodología ha sido la realización de la búsqueda de información en Google Académico, donde se ha tenido acceso a otras fuentes, bibliotecas virtuales y buscadores profesionales como PubMed, usando los operadores booleanos “AND” y “OR” para buscar artículos con palabras clave y aplicando criterios de inclusión y exclusión, que están resumidos en *Tabla 3*.

Tabla 3. *Criterios de inclusión y exclusión de artículos para el TFM*

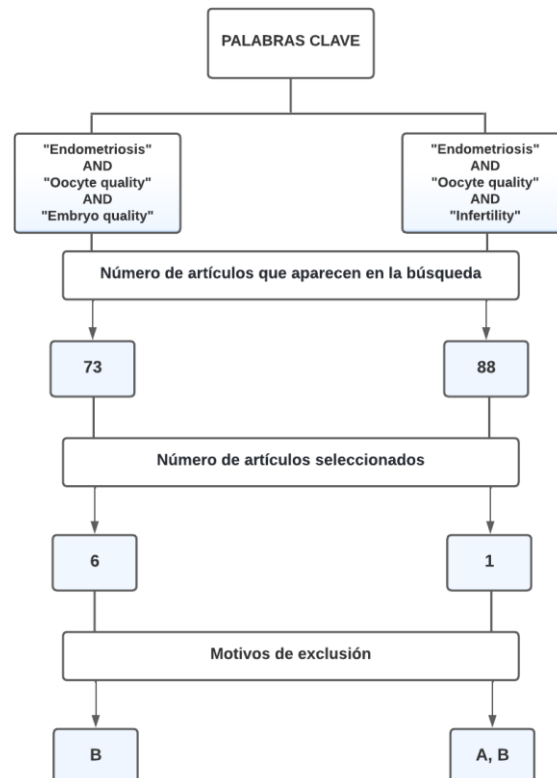
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Idioma: Inglés Publicados en los últimos 5 años Texto completo Palabras clave empleadas: “endometriosis” “oocyte quality” “embryo quality ” “infertility”	A. Artículos ya analizados en otra búsqueda B. Artículos que aparecen en la búsqueda pero no tratan sobre el tema de interés

A continuación, se estudiaron los trabajos, extrayendo de ellos la información clínica para valorar las hipótesis presentadas y los resultados obtenidos, así como la consistencia de los métodos empleados para ello. Además, se ha hecho un estudio de las limitaciones de cada uno de ellos, con objeto de obtener conclusiones objetivas y bien fundadas, presentadas en el último apartado de este trabajo.

4. RESULTADOS

Una vez realizada una búsqueda detallada de los recursos bibliográficos y tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión que aparecen en la metodología, se obtuvieron 7 artículos.

Figura 4. Diagrama de flujo con los artículos obtenidos tras aplicar criterios de inclusión y exclusión



Basándose en los materiales de 7 artículos seleccionados, se hicieron 4 tablas comparativas de los estudios dedicados al impacto de la endometriosis sobre la calidad ovocitaria y embrionaria, llevados a cabo en diferentes países.

La *Tabla 4* presenta la información general de 7 estudios seleccionados que están listados en el orden cronológico según la fecha de publicación.

Tabla 4. Características generales de los estudios dedicados al impacto de la endometriosis sobre la calidad ovocitaria y embrionaria

Autores y fecha de publicación	Lugar de estudio	Objetivo de estudio	Tipo de estudio	Periodo analizado	Nº total de participantes
Kasapoglu I, Kuspinar G, Saribal S, Turk P, Avci B, Uncu G; 2018 ¹³	Hospital de tercer nivel, Bursa, Turquía	Evaluar la frecuencia de anomalías morfológicas de ovocitos en mujeres con la endometriosis en comparación con mujeres con diagnóstico de infertilidad por factor masculino	Estudio de cohorte retrospectivo	2015-2016	132
Orazov MR, Radzinsky VY, Ivanov II, Khamoshina MB, Shustova VB; 2019 ¹⁴	Departamento de obstetricia y ginecología del Instituto Médico de la Universidad RUDN, Moscú, Rusia	Evaluar la calidad de ovocitos en mujeres con infertilidad asociada a la endometriosis	Estudio prospectivo	2018-2019	130
Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC, Privitera L, Makieva S, Alteri A, Corti L, Rabelotti E, Candiani M, Viganó P; 2020 ¹⁵	Hospital San Raffaele, Milán, Italia	Evaluar el efecto de la endometriosis en el desarrollo embrionario en la etapa de división en ciclos de FIV	Estudio de cohorte emparejado retrospectivo	2013-2017	1075
Boucret L, Bouet PE, Riou J, Legendre G, Delbos L, Hachem HE, Descamps P, Reynier P, May-Panloup P; 2020 ¹⁶	Centro de medicina reproductiva del hospital de Angers, Angers, Francia	Evaluar el impacto de la endometriosis en los parámetros de FIV, en particular en la calidad embrionaria y los resultados de FIV	Estudio de cohorte retrospectivo	2014-2018	674
Robin C, Uk A, Decanter C, Behal H, Collinet P, Rubod C, Barbotin AL, Robin G; 2021 ¹⁷	Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario de Lille, Lille, Francia	Evaluar la relación entre la endometriosis y la morfología de ovocitos después de la estimulación ovárica controlada para ICSI en una gran cohorte de ovocitos	Estudio de cohorte retrospectivo	2007-2019	576
Wu Y, Yang R, Lan J, Lin H, Jiao X, Zhang Q; 2021 ¹⁸	Hospital conmemorativo Sun Yat-sen, Cantón, China	Determinar el impacto del endometrioma ovárico en los resultados de FIV/ICSI	Estudio de cohorte emparejado retrospectivo	2011-2019	1724
Invernici D, Reschini M, Benaglia L, Somigliana E, Galati G, La Vecchia I, Viganó P, Vercellini P; 2022 ¹⁹	Unidad de infertilidad de Unit de fundación IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia	Investigar los posibles efectos perjudiciales de la endometriosis sobre la respuesta ovárica y el desarrollo embrionario	Estudio de cohorte emparejado retrospectivo	2014-2020	496

La *Tabla 5* demuestra los resultados de FIV/ICSI obtenidos en cada estudio. Los datos representados son de 2 poblaciones estudiadas: mujeres con endometriosis (grupo de estudio) y mujeres con infertilidad por otras causas (grupo de control).

Tabla 5. Tabla comparativa de resultados de FIV/ICSI en pacientes con endometriosis y el grupo de control

Estudio	Número de participantes		Edad mediana		Número de ciclos		Número de ovocitos		Tasa de maduración ovocitaria (%)		Tasa de fecundación (%)		Tasa de división (%)		Tasa de blastulación (%)		Tasa de implantación (%)		Tasa de embarazo clínico (%)		Tasa acumulada de nacido vivo (%)		
	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	Grupo de estudio	Grupo de control	
Kasapoglu et al., ¹³	72	60	30.9±3.9	29.8±3.9	72	60	775	793	75.5	76.3	71.0	61.0											
Orazov et al., ¹⁴	Grupo1 50 Grupo2 50	30	Grupo1 33.4±4.5 Grupo2 32.6±4.2	31.7±4.2	Grupo1 50 Grupo2 50	30	Grupo1 440 Grupo2 460	303	Grupo1 46.6 Grupo2 56.5	95.0													
Sanchez et al., ¹⁵	309	766	36.9±3.6	37.5±3.6	429	851	2531	4936	71.0	75.0	75.0	75.0	100.0	100.0	50.0	50.0							
Boucret et al., ¹⁶	84	590	32.1±3.5	32.6±4.5	155	969			68.6	71.1			71.3	68.4			17.3	23.6			32.1	50.7	
Robin et al., ¹⁷	175	401	31.4±3.6	30.4±3.6	348	576	2016	4073	69.0	69.0	61.2	60.8							35.6	57.7			
Wu et al., ¹⁸	862	862	32.7±4.5	32.8±4.8	862	862			82.8	84.7	77.0	78.2			49.4	65.3			49.9	50.3	39.3	46.9	
Invernici et al., ¹⁹	248	248	35.0	35.0	248	248	1488	1984			75.0	75.0							50.0	42.0	44.0	36.0	

Tres de los siete estudios están enfocados en la morfología ovocitaria en mujeres con infertilidad asociada a la endometriosis. *Tabla 6* demuestra los resultados de la evaluación morfológica de los ovocitos en el grupo de estudio y en el grupo de control, realizada con el uso de diferentes métodos y parámetros.

Tabla 6. Evaluación morfológica de los ovocitos en mujeres con endometriosis y el grupo de control a base de 3 estudios

Estudio	Número de ovocitos evaluados		Método	Parámetros evaluados	Resultados
	Grupo de estudio	Grupo de control			
Kasapoglu et al., ¹³	775	793	Evaluación morfológica con microscopio invertido, con magnificación x200	Citoplasma: presencia o ausencia de granularidad, coloración, inclusión y agregados Corposculo polar: forma, tamaño, superficie e integridad. Espacio perivitelino: tamaño y textura ZP: tamaño y textura	-Número total de ovocitos morfológicamente anormales 352. Porcentaje de ovocitos anormales significativamente más alto en pacientes con endometriosis en comparación con el grupo control (59.1% vs. 40.9%) -Citoplasma oscuro, ZP oscura, grande o delgada y o corpúsculo polar plano o fragmentado más comunes en los ovocitos del grupo de endometriosis -Gránulos o RER en el citoplasma y los gránulos en el espacio perivitelino más frecuentes en el grupo control
Orazov et al., ¹⁴	Grupo 1: 440 Grupo 2: 460	303	Evaluación morfológica con el uso de modulación de contraste Hoffman, con magnificación x200	Maduración ovocitaria y presencia de cambios estructurales	-Aumento estadísticamente significativo en el número de ovocitos inmaduros (ovocitos en estadio de profase I y/o de metafase I) en pacientes con la endometriosis en comparación con el grupo control -Desplazamiento del núcleo a la membrana del ovocito, ausencia parcial o total de la membrana nuclear y diversos signos de cambios degenerativos en mujeres con endometriomas
Robin et al., ¹⁷	2016	4073	-Evaluación morfológica con microscopio invertido, con magnificación x400 -Uso de 2 sistemas de puntuación: AOQI MOMS	AOQI: granularidad citoplasmática, anomalía de ZP, presencia de vacuolas intracitoplasmáticas, material y tamaño del espacio perivitelino, anomalías del primer corpúsculo polar, forma del ovocito MOMS: anomalías del primer corpúsculo polar, anomalías de ZP, tamaño del espacio perivitelino, forma del ovocito, granularidad citoplasmática, presencia de vacuolas y cuerpos refráctiles, presencia de agregados de REL	-Ovocitos deformados con presencia de vacuolas intracitoplasmáticas en su estructura se han encontrado más frecuente en el grupo de estudio -Diferencia significativa en sistemas de puntuación AOQI y MOMS entre el grupo de estudio y el grupo de control no ha sido encontrada -Análisis de morfología ovocitaria dentro del grupo de estudio ha revelado asociación entre presencia de endometriomas y anomalías en la forma de los ovocitos (7,6% de los ovocitos de mujeres con endometriomas han presentado la forma anormal)

AOQI: Average oocyte quality index

MOMS: Metaphase II oocyte morphological scoring system

REL: Retículo endoplasmático liso

RER: Retículo endoplasmático rugoso

ZP: Zona pelúcida

La calidad embrionaria es el otro aspecto que interesa a los investigadores en torno a la endometriosis. *Tabla 7* demuestra el análisis comparativo de la evaluación embrionaria en mujeres sometidas a TRA por la infertilidad asociada a la endometriosis y las mujeres con diagnóstico de la infertilidad por otras causas.

Tabla 7. Evaluación de la calidad embrionaria en mujeres con endometriosis y el grupo de control a base de 4 estudios

Estudio	Número de embriones estudiados	Método	Parámetros evaluados	Resultados
Sanchez et al., ¹⁵	3818	Evaluación de embriones en etapa de división y blastocisto según el "Consenso de Estambul"	En etapa de división: - Número de blastómeras - Grado de fragmentación celular - Simetría En etapa de blastocisto: - Grado de expansión del blastocisto - MCI - TE	- Número medio de blastómeras y porcentaje de embriones de calidad buena/óptima fue similar en 2 poblaciones estudiadas - Tasa de división, tasa de blastulación y porcentaje de blastocistos de calidad buena/óptima fue igual en 2 poblaciones estudiadas
Boucret et al., ¹⁶		- Evaluación de embriones en etapa de división según la sistema de clasificación ESHRE - Evaluación de embriones en etapa de blastocisto según la sistema de clasificación de Gardner	En etapa de división : - según la clasificación ESHRE En etapa de blastocisto: - según la clasificación de Gardner	- Número total de embriones y el numero de embriones de alta calidad fue significativamente más bajo en el grupo de estudio - Proporción de embriones de alta calidad fue más bajo en el grupo de estudio - Número de embriones con división tardío, tasa de división, proporción de embriones de calidad óptima fue similar en 2 poblaciones estudiadas
Robin et al., ¹⁷	3568 (Grupo de estudio:1174 Grupo de control:2394)	Evaluación de embriones en etapa de división según el "Consenso de Estambul"	- Número y tamaño de blastómeras - Grado de fragmentación - Presencia/ausencia de blastómeras multinucleadas	- Número total de embriones y numero de embriones de alta calidad fue significativamente más bajo en el grupo de estudio - Número de embriones en etapa de división fue más bajo en el grupo de estudio
Invernici et al., ¹⁹		Evaluación de embriones en etapa de división según el "Consenso de Estambul"	- Número de blastómeras - Grado de fragmentación celular - Simetría	- Porcentaje de embriones de alta calidad fue más alto en el grupo de estudio aunque diferencia no fue significativa - Número de embriones en etapa de división fue similar en 2 poblaciones estudiadas - Número de embriones de alta calidad fue igual en 2 poblaciones estudiadas

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

MCI: Masa celular interna

TE: Trofoectodermo

5. DISCUSIÓN

La relación entre la endometriosis y la calidad ovocitaria y embrionaria es el tema de mayor interés en la comunidad científica en los últimos años. Los estudios dedicados a dicho tema se llevan a cabo por diferentes grupos de investigadores en diferentes países. En el presente TFM nos enfocamos en siete estudios relevantes realizados en Turquía, Rusia, Italia, Francia y China en los últimos 5 años (*Tabla 4*). A pesar del tema común de los estudios, los objetivos que plantean los investigadores se diferencian, así como el diseño de estudio. Comenzando por el estudio realizado por *Orazov et al*¹⁴ tiene un diseño prospectivo, mientras que los otros seis son de tipo retrospectivo, tres de los cuales son estudios emparejados. El periodo analizado de los estudios y el tamaño de población estudiada también varía entre diferentes equipos. El estudio de *Robin et al*¹⁷ abarca el periodo desde 2007 hasta 2019 y es el más largo de todos, mientras que el estudio de *Wu et al*¹⁸ es de mayor escala.

Todos los estudios fueron realizados en los centros de Reproducción Asistida o en la Unidad de Reproducción Asistida en los hospitales, por eso los investigadores disponían de los datos completos de FIV/ICSI realizados en estas instituciones de salud. La *Tabla 5* presenta la información completa de dos grupos (grupo de estudio y grupo de control), incluyendo la edad mediana de las pacientes, número total de ciclos y ovocitos estudiados y los parámetros de FIV/ICSI. Cabe resaltar que las poblaciones estudiadas son distintas en cada estudio. Así, las mujeres en el grupo de estudio tienen la endometriosis de diferentes grados, con cirugía previa en algunos casos, mientras que las mujeres en el grupo de control presentan el diagnóstico de la infertilidad por numerosas causas, incluso el factor masculino.

En el trabajo de *Kasapoglu et al*¹³ el grupo de estudio incluye las mujeres con endometriosis diagnosticadas mediante laparoscopia o con endometriomas detectados por medio de ecografía. El grupo control de este estudio incluye las pacientes con infertilidad por el factor masculino. En cuanto al estudio de *Sánchez et al*¹⁵ el grupo de estudio lo componen mujeres con endometriosis del grado III y IV con cirugía previa. El grupo control no está limitado solo por un factor de la infertilidad, en comparación con el estudio de *Kasapoglu et al*¹³, sino que incluye múltiples causas de la infertilidad en pacientes, como el factor tubárico o masculino, la baja reserva ovárica e la infertilidad idiopática. Además, las pacientes que se habían sometido a DGP (diagnóstico genético preimplantacional) son parte del grupo de control en este estudio. El equipo de investigación de *Boucret et al*¹⁶ incluye en el grupo de estudio las mujeres con grados

I, II, III y IV de la endometriosis con cirugía previa en algunos casos, mientras que el grupo de control consiste de las pacientes con fallos previos de fecundación en su historia clínica o las mujeres con infertilidad por el factor masculino. *Robin et al*¹⁷ incluyen en su grupo de estudio las pacientes diagnosticadas con endometriosis infiltrante profunda y/o la endometriosis ovárica con/sin el tratamiento quirúrgico y los demás factores de la infertilidad en el grupo de control. El grupo de estudio en la investigación de *Wu et al*¹⁸ está presentado por las pacientes con endometriomas unilaterales/bilaterales antes o después de la cirugía y el grupo de control está presentado por las mujeres con otras causas de la infertilidad. *Invercini et al*¹⁹ incluyen las mujeres con endometriosis profunda y las mujeres con endometriomas, diagnosticadas por medio de cirugía o ecografía en su grupo de estudio y mujeres con la enfermedad pélvica inflamatoria, la infertilidad idiopática o la infertilidad asociada a factor masculino o genético en su grupo de control. *Orazov et al*¹⁴ es el único de los 7 grupos de investigadores que divide el grupo de estudio en 2 subgrupos: mujeres con endometriomas unilaterales sin cirugía previa y las mujeres con endometriomas unilaterales después del tratamiento quirúrgico. En cuanto al grupo de control, lo consisten sólo las pacientes con el factor tubárico. Así, tenemos dos estudios que consideran una sola causa de la infertilidad en sus grupos de control.

Como podemos observar, las pacientes anidadas en los grupos de estudio tienen diferentes grados de la endometriosis con la historia de intervención quirúrgica en algunos casos. Los grupos de control tampoco son homogéneos e incluyen las pacientes con diferentes causas de la infertilidad. A pesar de esto, los resultados de FIV/ICSI presentados en la *Tabla 5* son semejantes entre la mayoría de los estudios. Así, la tasa de maduración ovocitaria en el grupo de estudio y en el grupo de control es comparable en los estudios de *Kasapoglu et al*¹³, *Sánchez et al*¹⁵, *Boucret et al*¹⁶, *Robin et al*¹⁷ y *Wu et al*¹⁸, mientras que en el estudio de *Orazov et al*¹⁴ el porcentaje de los ovocitos en metafase II es mucho menor en dos grupos de estudio, en comparación con el grupo de control. En cuanto a la tasa de fecundación, los investigadores *Sánchez et al*¹⁵, *Robin et al*¹⁷, *Wu et al*¹⁸ y *Invercini et al*¹⁹ indican los valores bastante similares entre sus grupos de estudio y grupos de control. En comparación con estos estudios, el trabajo de *Kasapoglu et al*¹³ ha revelado el porcentaje más alto de cigotos obtenidos en las mujeres con endometriosis. Esto puede ser explicado por el hecho que el grupo de control lo constituyen las pacientes con infertilidad por el factor masculino y obviamente la baja calidad espermática tiene un impacto negativo sobre la tasa de fecundación en este tipo de pacientes. La tasa de división en el estudio de *Sánchez et al*¹⁵ es consistente con el estudio de *Boucret et al*¹⁶. Sin embargo, por la falta de datos en los otros 5 estudios, este parámetro resulta difícil de

comparar. El trabajo llevado a cabo por *Sánchez et al*¹⁵ no ve diferencias en la tasa de blastulación en el grupo de estudio respecto al grupo de control, mientras que, en el estudio emparejado, realizado por *Wu et al*¹⁸ este parámetro es mucho más bajo. La tasa de implantación había sido considerada solo por un equipo de investigación - *Boucret et al*¹⁶ que han encontrado una tendencia a la disminución de la tasa de implantación en mujeres con endometriosis, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los valores de la tasa de embarazo clínico son comparables en el estudio de *Wu et al*¹⁸ y *Boucret et al*¹⁶, mientras que en el estudio de *Robin et al*¹⁷ se diferencian significativamente entre las dos poblaciones estudiadas, siendo más bajos en el grupo de estudio. Una posible explicación de la tasa disminuida en las mujeres con endometriosis es la reducción en el número total de los ovocitos en metafase II. Respecto a la tasa acumulada de nacido vivo, en los trabajos de *Boucret et al*¹⁶ y *Wu et al*¹⁸ es más baja en las mujeres con endometriosis. En su trabajo *Boucret et al*¹⁶ explican la diferencia entre dos grupos, por el número más bajo de los embriones congelados en el grupo de estudio. *Invercini et al*¹⁹ no encuentran una diferencia significativa en la tasa acumulada de nacido vivo entre mujeres con endometriosis y el grupo de control.

Aparte de la evaluación de los parámetros estándares del FIV/ICSI, grupos de investigadores seleccionados para el TFM han prestado la atención particular al estudio de la calidad ovocitaria (*Tabla 6*) y embrionaria (*Tabla 7*).

Cada vez más evidencias muestran que la disminución de la calidad ovocitaria es un factor clave en la infertilidad asociada a la endometriosis. Entre los trabajos presentados en este TFM, 3 estudios se enfocan en el estudio de dicha relación, evaluando detalladamente los diferentes parámetros con el uso de diferentes métodos (*Tabla 6*). Así, en el estudio de *Kasapoglu et al*¹³ se ha evaluado la morfología de 1568 ovocitos en metafase II en mujeres sometidas a ICSI. El grupo de control lo componían sólo las mujeres diagnosticadas infértiles por el factor masculino. Esto puede ser explicado por el intento de investigadores de comparar los ovocitos de mujeres con la endometriosis con los ovocitos considerados como sanos. Todos los ovocitos de ambos grupos han sido evaluados bajo el microscopio invertido para detectar los posibles dismorfismos. Los hallazgos de *Kasapoglu et al*¹³ indican que la morfología anormal de los ovocitos es más frecuente en el grupo de pacientes con la endometriosis, lo que muestra un efecto perjudicial de la endometriosis sobre la calidad ovocitaria.

El otro estudio similar al anteriormente mencionado fue llevado a cabo por el grupo de investigadores *Robin et al*¹⁷. En comparación con el estudio de *Kasapoglu et al*¹³, el estudio de *Robin et al*¹⁷ fue de mayor escala y ha incluido la evaluación de la morfología y la maduración de 6089 ovocitos, que es casi 4 veces más que los ovocitos estudiados por *Kasapoglu et al*¹³. Los ovocitos procedentes de las mujeres del grupo de estudio y grupo de control fueron evaluados mediante el microscopio invertido, con el uso de dos sistemas de puntuación: AOQI y MOMS. Al realizar el análisis morfológico, *Robin et al*¹⁷ han revelado la prevalencia de los ovocitos con la forma anormal y la presencia de las vacuolas intracitoplásmicas en su estructura en el grupo de estudio. Sin embargo, las puntuaciones de AOQI y MOMS no se han diferido entre dos grupos. Los resultados obtenidos en este estudio indican que la endometriosis no tiene un impacto negativo sobre la calidad ovocitaria en FIV/ICSI y son divergentes a los de *Kasapoglu et al*¹³. Las discrepancias en los resultados obtenidos en ambos estudios pueden ser explicados por el hecho que en el estudio de *Robin et al*¹⁷ el grupo de control lo constituyen las mujeres con varias causas de la infertilidad, lo que puede comprometer la calidad ovocitaria en dicha población, mientras que en el estudio de *Kasapoglu et al*¹³ el grupo de control incluye solo mujeres sometidas a ICSI debido al factor masculino de la infertilidad, cuyos ovocitos están considerados sanos. Así, el estudio de *Kasapoglu et al*¹³ resulta más relevante en la evaluación del impacto de la endometriosis sobre la calidad ovocitaria.

Disponiendo de gran número de ovocitos para el estudio, *Robin et al*¹⁷ no solo han estudiado la morfología ovocitaria de las mujeres con endometriosis y mujeres con infertilidad por otras causas, sino que posteriormente han dividido las mujeres del grupo de estudio en diferentes subgrupos, considerando el tipo de la endometriosis y la presencia de intervención quirúrgica en su anamnesis. Tras el análisis de la calidad ovocitaria en estos subgrupos, *Robin et al*¹⁷ han encontrado la asociación entre la presencia de endometriomas y anomalías en forma de ovocitos. Este hallazgo puede indicar que el posible efecto perjudicial de la endometriosis en la calidad ovocitaria también puede depender del grado de la endometriosis y su localización.

El estudio de *Orazov et al*¹⁴ también trata de la calidad ovocitaria en las mujeres con endometriosis, aunque está enfocado no solo en los cambios estructurales, sino que también en el estado de maduración de los ovocitos. En total se han evaluado 1230 ovocitos con el uso de modulación de contraste Hoffman. Al hacer el análisis de los ovocitos *Orazov et al*¹⁴ han encontrado un aumento en el número de ovocitos inmaduros en el grupo de estudio en

comparación con el grupo de control. Además, el estudio ha revelado los cambios en la estructura de ovocitos procedentes del grupo de estudio. En particular, estos cambios han afectado ovocitos de las pacientes con endometrioma más de 3 cm en el diámetro. Los resultados del estudio de *Orazov et al*¹⁴ indican que la presencia de endometriomas tiene un impacto negativo sobre la calidad de los ovocitos lo que está de acuerdo con el estudio de *Kasapoglu et al*¹³.

Aparte del posible impacto de la endometriosis sobre la calidad ovocitaria, se supone que esta enfermedad también afecta la calidad embrionaria. Para analizar dicha relación, se estudia la calidad y el desarrollo in vitro de embriones de las mujeres con endometriosis. Unos de los estudios enfocados a este tema están representados en la *Tabla 7*.

En el trabajo presentado por *Sánchez et al*¹⁵ la atención se centra en el estudio de los embriones de 2 poblaciones: mujeres con endometriosis de diferentes grados, previamente operados y mujeres diagnosticadas infértiles por otras causas. En total 3818 embriones han sido analizados en etapa de división y blastocisto con el uso de los criterios de clasificación presentados por el “Consenso de Estambul” y posteriormente divididos en tres categorías de calidad: bueno, óptimo y malo. Tras evaluación embrionaria, *Sánchez et al*¹⁵ no han revelado las diferencias significativas en el porcentaje de los embriones de calidad buena/óptima entre grupo de estudio y grupo de control. En cuanto a la tasa de división, tasa de blastómeros de calidad buena/óptima y tasa de blastulación, los valores obtenidos en ambos grupos tampoco demuestran las diferencias. Por no encontrar la diferencia en la calidad embrionaria entre el grupo de estudio y grupo de control, *Sánchez et al*¹⁵ han llegado a conclusión que no hay necesidad de adaptar la estrategia de transferencia embrionaria en mujeres con endometriosis.

Otro estudio con el gran tamaño muestral fue llevado a cabo por *Robin et al*¹⁷. En este estudio se han evaluado 3568 embriones de las mujeres sometidas a FIV/ICSI. Posteriormente, como en el estudio de *Sánchez et al*¹⁵, los embriones fueron clasificados en 3 categorías según los criterios de clasificación presentados por el “Consenso de Estambul”. Los resultados de la evaluación embrionaria se diferenciaron a los de *Sánchez et al*¹⁵ como que han revelado el número más bajo de embriones de alta calidad en mujeres con endometriosis. Además, el número total de los embriones y el número de embriones en etapa de división fue más bajo en el grupo de estudio. *Robin et al*¹⁷ explican las diferencias en resultados entre 2 grupos por el número más bajo de los ovocitos maduros recuperados en el grupo de estudio.

El trabajo de *Boucret et al*¹⁶ también evalúa el desarrollo y la calidad de los embriones en las mujeres con endometriosis. Sin embargo, en comparación con los estudios anteriormente descritos, *Boucret et al*¹⁶ evalúan los embriones con el uso de diferentes sistemas de clasificación: ESHRE y Gardner. Los resultados de este estudio revelan la disminución significativa en el número total de embriones y el número de embriones de alta calidad en las mujeres con endometriosis en comparación con el grupo de control. La proporción de embriones de alta calidad y embriones de calidad óptima no se han diferenciado significativamente entre grupo de estudio y grupo de control. De la misma manera, la tasa de división y el número de embriones con división tardía, fue similar en 2 poblaciones estudiadas. Basándose en los resultados obtenidos, *Boucret et al*¹⁶ concluyen que no hay diferencias en la calidad embrionaria entre las mujeres con endometriosis y mujeres del grupo de control.

La calidad de embriones de mujeres sometidas a TRA también es un objeto de investigación en el estudio realizado por *Invercini et al*¹⁹. Parecido a los estudios de *Sánchez et al*¹⁵ y *Robin et al*¹⁷, en el estudio de *Invercini et al*¹⁹ los embriones fueron evaluados con el uso de los criterios de clasificación elaborados por el “Consenso de Estambul”. Al realizar el análisis de la calidad embrionaria, no se vieron diferencias en el número de embriones de alta calidad y el número de embriones en etapa de división entre 2 poblaciones estudiadas y el porcentaje de embriones de alta calidad fue más alto en las mujeres con endometriosis, pero la diferencia no ha sido significativa. En su trabajo *Invercini et al*¹⁹ comparan los resultados obtenidos con los de *Sánchez et al*¹⁵ y *Boucret et al*¹⁶ y no confirman la presencia del efecto perjudicial de la endometriosis en la calidad embrionaria.

Limitaciones de los estudios:

A pesar de los resultados semejantes obtenidos en la mayoría de los estudios, cada uno de ellos presenta ciertas limitaciones. Primero, gran parte de los estudios presentados en el TFM son de diseño retrospectivo y monocéntrico, lo que no nos permite llegar a conclusiones firmes respecto a la relación entre la endometriosis y la calidad ovocitaria/embrionaria. Una limitación más es la heterogeneidad de los estudios en cuanto a número de participantes, grado de la endometriosis en el grupo de estudio y causas de la infertilidad en el grupo de control. Además, el número de ciclos analizados y el número de ovocitos y embriones evaluados también se diferencian entre cada grupo de investigación. Los métodos de evaluación ovocitaria y criterios

de clasificación para valorar la calidad embrionaria tampoco son homogéneos entre diferentes investigadores. Otra limitación es la falta de información sobre los ciertos parámetros del FIV/ICSI en algunos estudios, lo que no permite hacer un análisis comparativo completo sobre los resultados de tratamientos de reproducción asistida.

6. CONCLUSIONES

Los datos analizados en el TFM nos llevan a concluir que, a pesar de las ciertas discrepancias en los resultados de estudios sobre la calidad ovocitaria en mujeres con endometriosis, estos resultados son equiparables. Los hallazgos de los estudios demuestran una tendencia de que la endometriosis tiene un efecto perjudicial sobre la calidad de ovocitos en mujeres diagnosticadas con esta enfermedad. En cuanto a la calidad embrionaria evaluada en los estudios, no se ve influenciada por la endometriosis y por lo tanto no hay necesidad de adaptar la estrategia de transferencia embrionaria en mujeres con endometriosis. Respecto a los parámetros de FIV/ICSI, la mayoría de los estudios nos da los datos comparables, que no muestran el efecto marcado de la endometriosis sobre los resultados de tratamientos de reproducción asistida.

Sin embargo, todavía no podemos llegar a conclusiones firmes sobre el impacto de la endometriosis en la calidad ovocitaria y embrionaria que justifica realizar más investigaciones bien diseñadas con un tamaño muestral grande y una población estrictamente seleccionada. Además, como la evaluación de la morfología ovocitaria proporciona sólo información parcial sobre la calidad de los ovocitos, el uso de otros métodos invasivos como el análisis del huso meiótico o el análisis citogenético y molecular del primer corpúsculo polar podría ampliar los conocimientos sobre la calidad ovocitaria en mujeres con endometriosis.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mohammed Rasheed HA, Hamid P. Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. *Cureus*. 2020;12(11):e11516.
2. Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022
3. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554.
4. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:179515.
5. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615.
6. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univac J Med*. 2021;38(1):10-18.
7. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34-41.
8. Simopoulou M, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Tsioulou P, Maziotis E, et al. Getting to Know Endometriosis-Related Infertility Better: A Review on How Endometriosis Affects Oocyte Quality and Embryo Development. *Biomedicines*. 2021;9(3):273.
9. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(8):441-7.
10. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):535-49.
11. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-667.
12. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008;90(2):247-57.

13. Kasapoglu I, Kuspinar G, Saribal S, Turk P, Avcı B, Uncu G. Detrimental effects of endometriosis on oocyte morphology in intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(3):206-211.
14. Orazov MR, Radzinsky VY, Ivanov II, Khamoshina MB, Shustova VB. Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(sup1):24-26.
15. Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC, Privitera L, Makieva S, Alteri A, et al. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10.
16. Boucret L, Bouet PE, Riou J, Legendre G, Delbos L, Hachem HE, et al. Endometriosis Lowers the Cumulative Live Birth Rates in IVF by Decreasing the Number of Embryos but Not Their Quality. *J Clin Med*. 2020;9(8):2478.
17. Robin C, Uk A, Decanter C, Behal H, Collinet P, Rubod C, et al. Impact of endometriosis on oocyte morphology in IVF-ICSI: retrospective study of a cohort of more than 6000 mature oocytes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):160.
18. Wu Y, Yang R, Lan J, Lin H, Jiao X, Zhang Q. Ovarian Endometrioma Negatively Impacts Oocyte Quality and Quantity But Not Pregnancy Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:739228.
19. Invernici D, Reschini M, Benaglia L, Somigliana E, Galati G, La Vecchia I, et al. The impact of endometriosis on IVF efficacy: qualitative and quantitative assessment of ovarian response and embryo development. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(2):275-281.