



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

**INFLUENCIA DE LA ENDOMETRIOSIS EN LOS
RESULTADOS PERINATALES: estudio caso
control de las pacientes de fertilización in vitro**

Autor:

JUDITH PRADA

Director:

ROBERTO MATORRAS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor, el Dr. Roberto Matorras, jefe de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad del País Vasco, el haber supervisado mi trabajo de fin de grado, haberme guiado y atendido en todo el proceso y haber resuelto mis dudas en todo momento.

Además, me gustaría darle las gracias al médico adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia Dr. Jorge Burgos, a las biólogas María Díaz y Rosario Mendoza y al Dr. Santiago Rodríguez, Jefe de Servicio de Documentación Médica por haberme brindado todas las herramientas necesarias para completar mi trabajo de fin de grado satisfactoriamente.

Agradecer también la colaboración del estadístico Iker Malaina que me ha ayudado con el análisis estadístico del estudio.

Por último, dar las gracias a mi pareja y a mi familia, por darme su apoyo incondicional en todos los proyectos de mi vida.

ÍNDICE

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. HIPÓTESIS**
- 3. OBJETIVOS**
- 4. MATERIAL Y MÉTODOS**
- 5. RESULTADOS**
- 6. DISCUSIÓN**
- 7. BIBLIOGRAFÍA**

1. INTRODUCCION

1.1. ENDOMETRIOSIS.

1.1.1. Generalidades

1.1.1.1. Definición

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina (principalmente en la zona pélvica, que incluye ovarios, ligamentos y superficie peritoneal, así como el intestino y la vejiga) (Restrepo, et al., 2010).

1.1.1.2. Prevalencia

Respecto al porcentaje de mujeres que padecen endometriosis, es difícil de cuantificar porque el diagnóstico definitivo requiere la visualización quirúrgica, técnica invasiva y costosa, por lo que la verdadera prevalencia sigue siendo incierta. El total estimado en estudios poblacionales ronda el 10% de las mujeres (Vigano et al., 2015), sin embargo, en mujeres subfértiles la prevalencia de endometriosis es considerablemente más alta, alcanzando el 20-50%, pero con una variación significativa con la edad de las pacientes (Meuleman et al., 2009; Matorras et al., 1995; Matorras et al., 2001).

Por otro lado, existe una susceptibilidad individual a padecer endometriosis, además está influenciada por factores genéticos, anatómicos, endocrinos y ambientales (Taylor et al., 2014).

1.1.1.3. Etiología y patogenia

Respecto a la etiología y patogenia; aunque existen muchas teorías sobre cómo se desarrolla la endometriosis, la más aceptada hoy en día es que, el flujo menstrual, que incluiría células progenitoras epiteliales derivadas del desprendimiento de tejido endometrial, podría implantarse en los ovarios, peritoneo o incluso en el recto; debido a su movimiento retrógrado a través de las trompas de Falopio (Tanbo et al., 2014).

1.1.1.4. Clasificación

Respecto a la clasificación de la endometriosis, se han propuesto diversos sistemas, entre ellos la clasificación de la ASRM (American Society for Reproductive Medicine). Sin embargo, ésta no predice el pronóstico reproductivo de la paciente infértil con endometriosis; por lo que, en el año 2010, se desarrolló el score EFI (Endometriosis Fertility Index), que es, hoy en día, la única para pacientes infértiles con endometriosis que predice la tasa de embarazo espontáneo tras la realización de videolaparoscopia (Andrea et al, 2017).

1.1.1.5. Presentación de la enfermedad y clínica

La manifestación de la enfermedad es heterogénea ya que ésta se puede presentar desde lesiones peritoneales superficiales y serosas hasta grandes endometriomas (quistes de endometriosis en los ovarios), así como nódulos que infiltran más de 5 mm en la profundidad (endometriosis profunda). Además, es frecuente que se acompañe de fibrosis y adherencias.

La sintomatología no tiene porqué correlacionarse con la extensión de la enfermedad; así, algunas mujeres con endometriosis extensa son asintomáticas mientras que otras con enfermedad mínima tienen un dolor incapacitante.

Los síntomas que produce dicha patología son la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico. Además, puede producir infertilidad (Durón et al, 2018).

Dependiendo de la localización de los implantes endometriales los síntomas pueden variar; así, si están en los ovarios pueden formarse endometriomas que en caso de romperse producen un dolor abdominal agudo y signos peritoneales; si están en estructuras anexiales pueden formarse adherencias que producen una masa o dolor pelviano; si están en vejiga pueden ocasionar disuria, hematuria, dolor suprapúbico, tenesmo vesical e incontinencia de urgencia y si están en intestino grueso provocarán meteorismo y sangrado rectal durante la menstruación.

1.1.1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la endometriosis se sospecha por los síntomas descritos anteriormente. La ecografía permite un diagnóstico certero en buena parte de las endometriosis que cursan con endometriomas.

Respecto a los estudios de imágenes como la ecografía o la RM, no son específicos para el diagnóstico; aunque pueden llegar a mostrar endometriomas y endometriosis profunda, así como la extensión de la endometriosis. Por tanto, la ecografía podría ser útil en el seguimiento de la enfermedad.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la visualización directa vía laparoscópica o laparotomía; incluso pudiendo realizarse biopsia. Macroscópicamente los implantes endometriales son áreas punteadas color marrón rojizo. Microscópicamente se hallarán glándulas endometriales y estroma. Dichos implantes varían durante el ciclo menstrual tanto en tamaño como en apariencia (Alimi et al., 2018).

Por otro lado, los marcadores tumorales CA 125 y CA 19.9 frecuentemente están elevados en sangre, pero la obtención de este valor no es útil ni específico para el diagnóstico ya que no existe correlación clara con la expresión clínica ni con el grado de afectación, o el tratamiento (Blanca et al, 2015).

1.1.1.7. Tratamiento

La estrategia terapéutica dependerá de la extensión y profundidad de la endometriosis, así como del deseo genésico o no, de la paciente. Así, los objetivos por un lado serán el control de síntomas y por otro la mejora de la fertilidad si la paciente tiene deseo genésico. Se disponen de tres niveles de tratamiento: médico o farmacológico, cirugía y reproducción asistida.

En general, los tratamientos que causen amenorrea, supresión de la ovulación, disminución de la frecuencia y/o del flujo menstrual mejoran los síntomas dolorosos asociados a la enfermedad.

Respecto al tratamiento médico; éste es solo sintomático y no curativo. Hay dos estrategias. La primera sería la supresión del crecimiento folicular cuyo objetivo es inducir la amenorrea y suprimir el desarrollo y crecimiento endometrial; con anticonceptivos orales, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, progestinas o danazol (Brown et al., 2014).

Por otro lado, el tratamiento quirúrgico, pese a ser curativo presenta variables tasas de recurrencia. El objetivo en este caso es eliminar todo o la mayoría de los implantes endometriales.

Respecto al beneficio del tratamiento médico antes o después de la cirugía es controvertido porque, aunque la supresión de la endometriosis antes de la cirugía puede reducir la inflamación y ayudar a la eliminación de las lesiones, también puede hacer que los focos menores sean invisibles (Yap et al., 2004).

Por último, en la paciente endometriósica con deseo genésico que no consigue el embarazo la opción terapéutica casi siempre es la fertilización in vitro, salvo que la reserva ovárica sea muy baja, en cuyo caso generalmente se debe recurrir a la recepción de óvulos de donante.

1.1.2. Relación entre la endometriosis y la infertilidad

Una vez se han establecido los implantes endometriales, se originan una serie de reacciones inflamatorias que conducen a adherencias pélvicas, dolor e infertilidad. Cuando hay una endometriosis moderada, dichas adherencias producen directamente distorsiones mecánicas que pueden impedir la correcta fertilización, así como la implantación del embrión (Tanbo et al., 2017).

Además, hay otros mecanismos que explican la asociación entre la endometriosis y la infertilidad como son la activación y reclutamiento de mediadores inflamatorios originados por la reacción inflamatoria aguda. Una vez resuelta se mantiene una inflamación crónica mediada por monocitos y macrófagos. Esta inflamación crónica contribuye a la formación de adherencias peritoneales y produce alteración de la

fertilidad por otras vías como son: el aumento en la concentración de interleucinas 1b, IL-8 y IL-10, que se asocia a una respuesta ovárica reducida (Opoien et al., 2013), el aumento de IL-6 en líquido peritoneal, que se asocia a la inhibición en la motilidad de los espermatozoides (Yoshida et al., 2004)., mecanismos que implican alteración del endotelio vascular y angiogénesis (Palei et al., 2018) y la implantación diferida debido a la alteración de la contractibilidad y aumento de la resistencia a la progesterona (Maggiore et al., 2016).

1.1.3. Relación entre la endometriosis y las complicaciones perinatales

En este contexto, se ha especulado que esta inflamación mantenida se produciría una remodelación estructural en el revestimiento del útero y cambios funcionales del mismo; pudiendo éstos influir en la implantación y desarrollo de la placenta, así como en diversos aspectos del embarazo, predisponiendo, por tanto, a resultados adversos del embarazo (Vigano et al., 2015).

1.2. REVISIÓN EN LA BIBLIOGRAFÍA SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA ENDOMETRIOSIS Y LAS COMPLICACIONES PERINATALES

Revisando la bibliografía hasta el momento, encontramos artículos que informan sobre una mayor incidencia de complicaciones perinatales en mujeres endometriósicas en comparación con las no endometriósicas.

Esos artículos informan sobre un mayor riesgo de nacimiento **prematuro** (Vigano et al., 2015; Li et al., 2017; Zullo et al., 2017; Glavind et al., 2017; Harada et al., 2016; Mannini et al., 2017; Berlac et al., 2017)., **cesárea** (Zullo et al., 2017; Glavind et al., 2017), **bajo peso** del recién nacido (Lalani et al., 2018) y **aborto** espontáneo (Zullo et al., 2017); las cuales se analizarán posteriormente en el presente estudio. Además, incluyen otras como son la **ruptura uterina** (Maggiore et al., 2017), la **muerte neonatal** (Berlac et al., 2017), la **preeclampsia** (Glavind et al., 2017) y la **placenta previa** (Vigano et al., 2015; Zullo et al., 2017; Harada et al., 2016; Maggiore et al., 2017; Li et al., 2017; Mannini et al., 2017). Sin embargo, otros no determinan diferencias estadísticamente significativas.

La revisión está limitada por la calidad de los estudios incluidos teniendo en cuenta que el diagnóstico de endometriosis y la selección de los grupos de comparación no son uniformes en todos ellos.

Por otra parte, la mayoría de los estudios publicados tienen ciertas limitaciones metodológicas, debido a que las mujeres con endometriosis tienen más probabilidad de recibir procedimientos de reproducción asistida que, a su vez, son factor de riesgo para los resultados adversos del embarazo.

A continuación, se analiza el artículo publicado por Lalani et al (2018) que incluye una revisión sistemática y metaanálisis de la bibliografía reciente sobre la asociación entre la endometriosis y los efectos adversos maternos, fetales y neonatales. En esta revisión se recogen artículos desde el año 2003 hasta el año 2018. Las tablas y figuras a las que se hace referencia a continuación se han extraído de dicho metaanálisis (Lalani et al, 2018).

Este metaanálisis incluye un total de 33 estudios (n= 3 280 488) (Kortelahti et al., 2003; Omland et al., 2005; Brosens et al., 2007; Fernando et al., 2009; Hadfield et al., 2009; Healy et al., 2010; Kuivasaari-Pirinen et al., 2012; Takemura et al., 2013; Aris, 2014; Conti et al., 2014; Mekaru et al., 2014; Rombauts et al., 2014; Baggio et al., 2015; Lin et al., 2015; Messerlian et al., 2015; Stern et al., 2013, 2015; Benaglia et al., 2012, 2016; Exacoustos et al., 2016; Fujii et al., 2016; Guo et al., 2016; Harada et al., 2016; Jacques et al., 2016; Morassutto et al., 2016; Berlac et al., 2017; Glavind et al., 2017; Li et al., 2017; Mannini et al., 2017; Pan et al., 2017; Saraswat et al., 2017; Tzur et al., 2018; Chen et al., 2018). De ellos, 13 incluyen solo mujeres embarazadas mediante técnica de reproducción asistida (n= 70 306), 2 incluyen solo mujeres embarazadas de forma espontánea (n= 586), 5 incluyen una estratificación de ambos grupos (embarazo mediante técnica de reproducción asistida y embarazo de manera espontánea) (n= 1 735 474), 12 no realizan separación de las mujeres según el método de concepción (n= 1 473 747) y 1 estratifica a las pacientes en dos grupos, siendo uno de ellos mujeres sin identificación del método de concepción y el otro grupo mujeres embarazadas mediante técnicas de reproducción asistida y embarazo espontáneo (n= 375). (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos para la endometriosis y resultados adversos maternos, fetales y neonatales, revisión sistemática y un metanálisis.					
Autor (es) (año)	Diseño del estudio	Endometriosis	No endometriosis	Modo de concepción	Determinación de endometriosis
Aris (2014)	Cohortes, retrospectivo	784	30284	Combinado, espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Baggio et al. (2015)	Cohortes, retrospectivo	30	93	Combinado, espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Benaglia et al (2012)	Cohortes, retrospectivo	61	130	TRA	Clínico
Benaglia et al. (2016)	Casos-control	239	239	TRA	Quirúrgico/histológico o clínico
Berlac et al. (2017)	Cohortes, retrospectivo	194 331	1 071 920	Combinado, espontáneo y TRA	Código existente en base de datos
Brosens et al. (2007)	Cohortes, retrospectivo	245	274	TRA	Quirúrgico/histológico
Chen et al. (2018)	Cohortes, retrospectivo	469	51 733	Combinado, espontáneo y TRA	Código existente en base de datos
Conti et al. (2014)	Cohortes, prospectivo	219	1331	Combinado, espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Exacoustos et al. (2016)	Cohortes, prospectivo	41	300	Estratificado por espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Fernando et al. (2009)	Cohortes, retrospectivo	630	1140	TRA	Clínico o Código existente en base de datos
Fuji et al. (2016)	Cohortes, retrospectivo	92	512	TRA	Quirúrgico/histológico
Glavind et al. (2017)	Cohortes, retrospectivo	1719	81 074	Estratificado por espontáneo y TRA	Código existente en base de datos
Guo et al. (2016)	Cohortes, retrospectivo	129	145	TRA	Quirúrgico/histológico
Hadfield et al. (2009)	Cohortes, retrospectivo	3239	205 640	Estratificado por espontáneo y TRA	Código existente en base de datos
Harada et al. (2016)	Cohortes, retrospectivo	330	8856	Combinado, espontáneo y TRA	Clínico
Healy et al. (2010)	Cohortes, retrospectivo	1265	5465	TRA	No se describe
Jacques et al. (2016)	Casos-control	113	113	TRA	Código existente en base de datos
Kortelahti et al. (2003)	Casos-control	137	137	Combinado, espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico

Kuivasaari-Pirinen et al. (2012)	Cohortes, retrospectivo	49	26 870	TRA	Quirúrgico/histológico
Li et al. (2017)	Cohortes, retrospectivo	75	300	Estratificado por espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Lin et al. (2015)	Cohortes, retrospectivo	249	249	Espontáneo	Quirúrgico/histológico
Mannini et al. (2017)	Cohortes, retrospectivo	262	524	Estratificado por espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Mekaru et al. (2014)	Cohortes, retrospectivo	40	48	Espontáneo	Quirúrgico/histológico
Messerlian et al. (2015)	Cohortes, retrospectivo	269	16 712	Combinado, espontáneo y TRA	No se describe
Omland et al. (2005)	Cohortes, retrospectivo	212	274	TRA	Quirúrgico/histológico
Pan et al. (2017)	Cohortes, retrospectivo	2578	10 312	Combinado, espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Rombauts et al. (2014)	Cohortes, retrospectivo	376	4016	TRA	Clínico
Saraswat et al. (20017)	Cohortes, retrospectivo	4232	6707	Combinado, espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico
Stephansson et al. (2009)	Cohortes, retrospectivo	13 090	1 429 585	Estratificado por espontáneo y TRA	Código existente en base de datos
Stern et al. (2013)	Cohortes, retrospectivo	7937	19 475	TRA	No se describe
Stern et al. (2015)	Cohortes, retrospectivo	996	297 987	Combinado, espontáneo y TRA	Código existente en base de datos
Takemura et al. (2013)	Casos-control	44	261	TRA	Quirúrgico/histológico o RM
Tzur et al. (2018)	Cohortes, retrospectivo	35	467	Combinado, espontáneo y TRA	Quirúrgico/histológico

Tabla 1. Endometriosis y resultados perinatales. Estudios incluidos en el metaanálisis de Lalani et al (2018). Tomada de Lalani et al (2018).

En primer lugar, se analizan los resultados del estudio en el grupo de mujeres embarazadas sin distinción del método de concepción y posteriormente los del grupo de mujeres embarazadas exclusivamente mediante técnicas de reproducción asistida (TRA).

Las conclusiones más relevantes del citado meta-análisis, respecto a las siguientes complicaciones: parto por cesárea, parto pretérmino y placenta previa se exponen en la Tabla 4, entendiéndose que las asociaciones cuyo p-valor está por debajo de 0,05 se consideran estadísticamente significativas.

1.2.1. Revisión de complicaciones perinatales asociadas a la endometriosis en grupo de mujeres embarazadas sin distinción del método de concepción.

Así, del análisis total de mujeres embarazadas, tanto por concepción espontánea como mediante reproducción asistida; el hecho de padecer endometriosis se asocia con mayor riesgo de cesárea (20 estudios; OR= 1,86 [1,51-2,29] y p-valor= 0,00001) (**Tablas 2 y 3**).

Se asocia además con una mayor probabilidad de que el parto sea pretérmino, entendiéndose éste como el nacimiento por debajo de las 37 semanas (23 estudios; OR=1,70 [1,40-2,06] y p-valor= 0,00001) (**Tablas 2 y 3**).

Dentro de este grupo también existe un mayor riesgo de que el recién nacido tenga bajo peso al nacimiento, entendiéndose este como un peso por debajo de 2500 gramos (12 estudios; OR= 1,13 [1,00-1,27]) (**Tabla 2**).

Por otro lado, aumenta el riesgo de padecer hipertensión gestacional y/o preeclampsia (24 estudios; OR= 1,21 [1,05-1,39]) (**Tabla 2**).

Por último, se observa cómo hay más probabilidad de que se produzca placenta previa en las mujeres con endometriosis (18 estudios; OR= 3,31 [2,37-4,63] y p-valor= 0,00001) (**Tablas 2 y 3**).

1.2.2. Revisión de complicaciones perinatales asociadas a la endometriosis en grupo de mujeres embarazadas mediante técnicas de reproducción asistida.

Por otro lado, revisamos los resultados del grupo que incluye solo a las mujeres que quedaron embarazadas mediante técnicas de reproducción asistida.

En este subgrupo encontramos un mayor riesgo de parto pretérmino en las mujeres con endometriosis (10 estudios; OR=1,27 [1,04-1,55] y p-valor= 0,09). (**Tabla 2**)

Dentro de este grupo también existe un mayor riesgo de que se produzca placenta previa (8 estudios; OR=3,33 [1,52-7,3] y p-valor= 0,003). (**Tablas 2 y 3**).

Sin embargo, dentro de este subgrupo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres endometriósicas y las que no en las siguientes complicaciones: hipertensión gestacional y/o preeclampsia (5 estudios; OR=0,79 [0,56, 1-11]), cesárea (7 estudios; OR= 1,24 [0,89-1,71] y p-valor= 0,20) ni en bajo peso al nacimiento (6 estudios; OR= 0,87 [0,59-1,27]) (**Tablas 2 y 3**).

Tabla 2. Asociación entre endometriosis y resultados adversos maternos, fetales y neonatales.						
Indicador de resultado	Población a estudio	Número de estudios	Pacientes con endometriosis	Pacientes sin endometriosis	I ²	OR [95% CI]
Preclampsia	Combinado, espontáneo y TRA	13	39 653	2 857 045	63%	1.18 [1.01-1.39]
	Solo espontáneo	2	3636	265 672	51%	1.21 [0.94-1.56]
	Solo TRA	7	1741	7348	59%	0.89 [0.48-1.67]
Hipertensión gestacional y/o preclampsia	Combinado, espontáneo y TRA	24	48 660	3 225 765	77%	1.21 [1.05-1.39]
	Solo espontáneo	5	3298	499 289	33%	1.12 [0.90-1.39]
	Solo TRA	5	1792	7479	52%	0.79 [0.56-1.11]
Placenta previa	Combinado, espontáneo y TRA	18	27 395	1 178 425	77%	3.31 [2.37-4.63]
	Solo espontáneo	3	458	1015	49%	6.83 [2.10-22.24]
	Solo TRA	8	1937	6911	70%	3.33 [1.52-7.30]
Parto por cesárea	Combinado, espontáneo y TRA	20	41 974	2 952 659	98%	1.86 [1.51-2.29]
	Solo espontáneo	6	2326	364 017	39%	1.76 [1.51-2.06]
	Solo TRA	7	1295	4419	78%	1.24 [0.89-1.71]
Recién nacido pretérmino	Combinado, espontáneo y TRA	23	43 267	3 019 058	92%	1.70 [1.40-2.06]
	Solo espontáneo	7	11 264	1 435 624	57%	1.70 [1.38-2.10]
	Solo TRA	10	3072	20 600	41%	1.27 [1.04-1.55]
Recién nacido de bajo peso (<2500 g)	Combinado, espontáneo y TRA	12	7597	414 803	7%	1.13 [1.00-1.27]
	Solo espontáneo	3	879	298 284	0%	1.52 [1.13-2.05]
	Solo TRA	6	1096	2732	41%	0.87 [0.59-1.27]

Tabla 2. Endometriosis y resultados perinatales. Estudios incluidos en el metaanálisis de Lalani et al (2018). Tomada de Lalani et al (2018).

Tabla 3. Relación entre endometriosis y cesárea, parto pretérmino y placenta previa. RR y p-valor.							
Complicación	Población a estudio	Endometriosis		No endometriosis		RR [95% IC]	p-valor
		Con complicación	Sin complicación	Con complicación	Sin complicación		
Parto por cesárea	Combinado, espontáneo y TRA	10511	31463	370803	2581856	1.86 [1.51-2.29]	< 0,00001
	Solo TRA	511	784	1503	2916	1.24 [0.89-1.71]	0,20
Parto pretérmino	Combinado, espontáneo y TRA	2868	40399	125359	2893699	1.70 [1.40-2.06]	< 0,00001
	Solo TRA	350	2722	1690	18910	1.27 [1.04-1.55]	0,02
Placenta previa	Combinado, espontáneo y TRA	648	26747	7862	1170563	3.31 [2.37-4.63]	< 0,00001
	Solo TRA	90	1847	147	6764	3.33 [1.52-7.30]	0,003

Tabla 3. Endometriosis y resultados perinatales. Estudios incluidos en el metaanálisis de Lalani et al (2018). Tomada de Lalani et al (2018).

Simplificando, tras la revisión bibliográfica de artículos que tratan la asociación de la endometriosis y las complicaciones tanto para la madre como al feto durante la gestación y el parto, vemos variabilidad en los resultados y conclusiones que se extraen de cada artículo. Estas diferencias serán analizadas en profundidad junto con los resultados del estudio que se realiza en nuestro hospital.

Respecto a la necesidad de realizar este estudio; viendo la heterogeneidad en los resultados de la bibliografía revisada y pudiendo deberse a que los estudios que investigan este tema se caracterizan por varias limitaciones, incluyéndose tamaños de muestra pequeño, falta de ajuste para los factores de confusión y falta de control adecuado; es necesario realizar un análisis en los que se tenga en cuenta esos sesgos de selección. De esta forma se evitan sesgos de confusión como son la inclusión de mujeres con endometriosis que no ha sido confirmada por laparoscopia y que evite además esos factores de confusión como son el análisis conjunto de las complicaciones perinatales en gestación simple y en gestación múltiple, debido a que la gestación múltiple, por si sola ya es un factor de riesgo que predispone a dichas complicaciones.

2. HIPÓTESIS

La endometriosis puede estar asociada a las alteraciones ovocitarias, a un incremento de células inflamatorias en el líquido peritoneal y a una disfunción del endometrio normal. Todo ello altera el espacio uterino, pudiendo comprometer el desarrollo del embrión. Es posible que estas anomalías en el periodo de preimplantación puedan perpetuarse en periodos tardíos del embarazo resultando en resultados adversos maternos y fetales.

Así, en la bibliografía se han descrito diferentes complicaciones perinatales que se han relacionado con dicha patología, como son el aborto espontáneo, la preeclampsia, la existencia de placenta previa, el parto pretérmino, la muerte neonatal, la rotura del útero y el parto por cesárea. Pero, aunque algunos estudios han mostrado una asociación positiva, otros no lo han hecho o al menos no determinan diferencias estadísticamente significativas.

Es por eso que deben seguir realizándose más estudios retrospectivos como éste que se lleva a cabo, para comparar dichas complicaciones perinatales en grupos de mujeres endometriósicas y no endometriósicas y ver cuál de esas complicaciones podrían estar asociadas y cuales no y poder llegar a unas conclusiones comparando nuestros resultados con la bibliografía publicada.

Llegar a unos resultados que asocien, de manera estadísticamente significativa, la endometriosis a ciertas complicaciones perinatales que se han analizado en la bibliografía revisada y actualmente en nuestro estudio; puede contribuir a prever las mismas.

Así, si los resultados fuesen estadísticamente significativos y el riesgo de complicaciones perinatales aumentase en el grupo de las mujeres endometriósicas; una mujer con endometriosis que se quede embarazada requeriría una vigilancia más cercana durante la gestación y una intensificación en la monitorización y preparación antes y durante el parto, para garantizar al máximo posible el bienestar materno y el fetal.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es realizar una comparación de las complicaciones de los embarazos obtenidos mediante reproducción asistida en las mujeres atendidas en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces: comparando los de aquellas diagnosticadas previamente de endometriosis con los de aquellas sin endometriosis, siendo el periodo de estudio entre los años 2009 y 2017.

Por un lado, se analizarán los resultados perinatales en el grupo de embarazadas en las que el diagnóstico de endometriosis ha sido confirmado por laparoscopia y la consideramos causa de su infertilidad. Por otro lado, analizaremos los resultados en el grupo de embarazadas que no tienen endometriosis y su causa de infertilidad no es, por tanto, dicha patología.

Así, se llevará a cabo una comparativa en los resultados perinatales entre ambos grupos (mujeres endometriósicas y no endometriósicas) para analizar si hay o no diferencias estadísticamente significativas.

Para ello se estudiarán las siguientes variables:

Aborto espontáneo

Peso del recién nacido

Edad gestacional y prematuridad

Parto por cesárea

Malformaciones fetales

Preeclampsia

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. SELECCIÓN DEL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DEL MISMO

4.1.1. Características del estudio

Se realiza un **estudio retrospectivo** para analizar los resultados perinatales en mujeres embarazadas mediante técnicas de reproducción asistida endometriósicas, en comparación con las no endometriósicas. Se ha llevado a cabo en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces. La muestra de estudio son las mujeres que acudieron a dicha unidad. Las cuales eran componentes de parejas que llevaban al menos 12 meses de búsqueda activa de embarazo sin conseguirlo, a quienes posteriormente se les realizó un ciclo de fecundación in vitro (FIV).

4.1.2. Integrantes del estudio

Se incluyen en el estudio todas las mujeres embarazadas por técnicas de reproducción asistida en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces, desde el año 2009 al año 2017, ambos incluidos (n=1329)..

Así, se han establecido dos grandes grupos: por un lado, las mujeres que están diagnosticadas de endometriosis (n=151), entendiendo el diagnóstico como la confirmación diagnóstica vía laparoscópica y por otro lado las mujeres que no tienen endometriosis (n=1178).

4.1.3. Solicitud y resolución por parte del CEIC

El proyecto del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Cruces, con fecha 26 de febrero de 2019. Código CEIC E18/16. **Anexo 1**

4.1.4. Extracción de datos

El estudio se lleva a cabo con la base de datos estándar de la Unidad de Reproducción Humana, en la cual se incluyen los datos clínicos relevantes para elaborar el registro nacional de actividad preceptivo según la ley de reproducción asistida.

Se analizan 1329 historias, que corresponden a los ciclos FIV efectuados en dicha Unidad desde enero de 2009 hasta diciembre de 2017.

Los datos que se obtienen para cada paciente son los siguientes:

Respecto a los datos demográficos; se recoge la edad, el peso y talla de la madre en el momento que quedó embarazada

En relación a la esterilidad se analiza si es primaria (entendiéndose como la mujer que no ha logrado el embarazo tras al menos 12 meses de búsqueda activa del mismo, sin haber estado previamente embarazada) o secundaria (entendiéndose como la mujer que ha podido quedar embarazadas al menos una vez, pero que ahora no puede), así como su duración en años.

Además, se analiza la etiología de la esterilidad, la cual se estudiará en dos grandes grupos en base a si dicha etiología es o no la endometriosis.

En lo que respecta a las técnicas de reproducción asistida utilizadas en cada caso, se analiza el tipo de técnica utilizada (fertilización in vitro (FIV), microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o mixta (FIV + ICSI)). Además, se recogen los siguientes datos: óvulos obtenidos, óvulos fertilizados y embriones transferidos.

Respecto a la evolución de la gestación se analiza si se trata de un embarazo simple (en el que se desarrolla un solo feto) o un embarazo múltiple (en el que se desarrollan más de un feto). También se analiza si se produce el aborto involuntario durante el embarazo.

En relación al parto, en primer lugar, se analiza cual es la edad gestacional a la que se produce el parto (en semanas) y además se recoge el tipo de parto (eutócico, extracción fetal con fórceps, ventosa o espátulas o cesárea).

Por último, los datos que se obtienen del recién nacido son el sexo, el peso al nacimiento (en gramos) así como la existencia o no de malformaciones congénitas en los mismos.

El manejo de los datos obtenidos se realiza de la siguiente manera:

En primer lugar, se realiza un análisis comparativo entre el grupo total de mujeres endometriósicas y el grupo total de mujeres no endometriósicas.

Y a continuación, partiendo del total de mujeres que incluye el estudio (tanto endometriósicas como no endometriósicas), lo que se realiza es una división en dos subgrupos según el número de fetos que se desarrollan; por lo que por un lado se analizará el grupo de mujeres con embarazo simple y por otro el de mujeres con embarazo múltiple.

Esta división según el número de fetos gestados y posterior análisis de los resultados por subgrupos evita el riesgo de confusión al ser ya la gestación múltiple un factor de riesgo, independientemente de la presencia o no de endometriosis, para las complicaciones que se analizan.

Una vez se ha realizado dicha división analizaremos las complicaciones perinatales objeto de estudio y compararemos posteriormente su asociación con la endometriosis en cada uno de los grupos.

Estas son: parto por cesárea; recién nacido de bajo peso (considerándose éste como un peso al nacimiento por debajo de 2500 gramos) y bajo peso extremo (considerándose éste como un peso al nacimiento por debajo de 1000 gramos)),

parto pretérmino (considerándose este como un parto anterior a las 37 semanas de gestación) y pretérmino extremo (considerándose este como un parto anterior a las 28 semanas de gestación) y malformaciones congénitas.

4.1.5. Análisis estadístico

A la hora de describir la muestra, se utilizarán la media y la desviación estándar. Las tablas se realizarán con todas las pacientes de la muestra.

Las variables cualitativas serán analizadas mediante el test exacto de Fisher y las cuantitativas mediante el test de rangos de Wilcoxon.

La fuerza de la asociación se determinará por el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza

5. RESULTADOS

El estudio incluye a un total de 1329 mujeres embarazadas mediante técnicas FIV y/o ICSI en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario de Cruces, entre el periodo de 2009 a 2017. De éstas, 151 son mujeres endometriósicas y 1178 mujeres no endometriósicas; por tanto, la relación endometriósicas/no endometriósicas es de aproximadamente 1:8. La prevalencia de la endometriosis como causa de infertilidad en nuestras parejas fue del 12,82%.

Teniendo en cuenta la base de datos utilizada y cómo se ha recogido la información en cuanto al tipo de gestación de las mujeres embarazadas que se incluyen en el estudio y estratificando dicha gestación en simple, múltiple o aborto; lo que hemos realizado es lo siguiente:

Un análisis estadístico que incluye a todas las mujeres embarazadas que se constatan en la base de datos utilizada (n=1329), comparando los resultados perinatales en mujeres endometriósicas (n=151) y no endometriósicas (n=1178). Se incluye además la comparación en el porcentaje de abortos en ambos grupos.

Un análisis estadístico que incluye exclusivamente a las mujeres embarazadas con gestación simple (n= 804) y compara los resultados perinatales entre las que tienen endometriosis (n=99) y las que no tienen endometriosis (n=705).

Un análisis estadístico que incluye exclusivamente a las mujeres embarazadas con gestación múltiple (n=232) y compara los resultados perinatales entre las que tienen endometriosis (n=27) y las que no tienen endometriosis (n=205).

5.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TOTAL DE MUJERES EMBARAZADAS.

5.1.1. Edad gestacional

La media de la edad gestacional en las mujeres con endometriosis ha sido de 37,38 ($\pm 4,93$) semanas, mientras que en el grupo de mujeres sin endometriosis ha sido de 37,67 ($\pm 4,60$) semanas; no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,5471$) (**Tabla 4**).

5.1.2. Recién nacido pretérmino

Respecto al porcentaje de recién nacidos pretérmino, considerando pretérmino al nacido antes de la semana 37, se realizan tres subgrupos para ver el porcentaje de recién nacidos antes de las 37 semanas, antes de las 32 semanas y antes de las 28 semanas.

Así, por un lado, distinguimos que en las mujeres endometriósicas se produce un 19,3% (22/114) de partos pretérmino antes de la semana 37, un 7,02% (8/114) antes de la semana 32 y un 3,51% (4/114) antes de la semana 28.

Mientras que en las mujeres no endometriósicas se produce un 17,69% (147/831) de partos pretérmino antes de la semana 37, un 3,97% (33/831) antes de la semana 32 y un 2,17% (18/831) antes de la semana 28.

Aunque todos los porcentajes son más bajos en las mujeres no endometriósicas, el p-valor resultante es de 0,6721 (con un RR del 1,09 [0,73-1,63]) en el parto antes de las 37 semanas, de 0,1353 (con un RR del 1,77 [0,84-3,73]) en el parto antes de las 32 semanas y de 0,3750 (con un RR de 1,62 [0,56-4,70]) en el parto antes de las 28 semanas; por lo que en ninguno de los casos se produce una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 4**).

5.1.3. Peso del recién nacido al nacimiento

El peso al nacimiento del recién nacido cuyas madres tienen endometriosis ha sido de 2763 (\pm 766) gramos de media, mientras que en los recién nacidos de mujeres sin endometriosis ha sido de 2848 (\pm 705) gramos; no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,5046$) (**Tabla 4**).

5.1.4. Bajo peso al nacimiento

Respecto al porcentaje de recién nacidos de bajo peso, considerando el bajo peso al inferior a 2500 gramos, se realizan dos subgrupos para ver, por un lado, el porcentaje de bajo peso por debajo de 2500 gramos y por otro el porcentaje de bajo peso por debajo de 1000 gramos.

Así, por un lado, distinguimos que en las mujeres endometriósicas se produce un 31,16% (43/138) de recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo de 2500 gramos y un 0,7% (1/138) con un peso por debajo de 1000 gramos.

Mientras que en las mujeres no endometriósicas se produce un 28,17% (291/1033) de recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo de 2500 gramos y un 1,65% (17/1033) con un peso por debajo de 1000 gramos.

El p-valor resultante es de 0,4582 (con un RR del 1,11 [0,85-1,44]) en el recién nacido con peso inferior a 2500 gramos y de 0,4236 (con un RR del 0,44 [0,06-3,28]) en el recién nacido por debajo de 1000 gramos; por lo que en ninguno de los casos se produce una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 4**).

5.1.5. Parto por cesárea

El porcentaje de cesáreas que se realizan en las mujeres endometriósicas ha sido del 16,24% (19/117) mientras que en las mujeres no endometriósicas ha sido del 22,47% (195/868), no siendo las diferencias estadísticamente significativas (P= 0,1388). (**Tabla 4**).

5.1.6. Malformaciones congénitas

Respecto al análisis de las malformaciones que se producen en las mujeres endometriósicas; el porcentaje ha sido del 2,74% (4/146) mientras que en las mujeres no endometriósicas ha sido del 2,49% (27/1086); no siendo las diferencias estadísticamente significativas (p=0,854) (**Tabla 4**).

5.1.7. Abortos

El porcentaje de abortos que se producen en el total de mujeres con endometriosis es de un 16,56% (25/151), mientras que en las mujeres sin endometriosis es de un 21,56% (254/1178); no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,168$) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Edad gestacional, parto pretérmino, peso al nacimiento, recién nacido de bajo peso, parto por cesárea, malformaciones congénitas y abortos espontáneos. Comparación entre las mujeres endometriósicas y no endometriósicas del total de mujeres.					
		Endometriósicas	No endometriósicas	P valor	RR (95% CI)
Edad gestacional, media \pm DS		37.3772 \pm 4.9267	37.6663 \pm 4.5969	0.5471	
Recién nacido pretérmino	< 37 semanas	19,3 % (22/114)	17,69 % (147/831)	0.6721	1.0909 [0.7291-1.6324]
	< 32 semanas	7,02 % (8/114)	3,97 % (33/831)	0.1353	1.7671 [0.8371-3.7305]
	< 28 semanas	3,51 % (4/114)	2,17 % (18/831)	0.3750	1.6199 [0.5581-4.7018]
Peso al nacimiento, media \pm DS		2763 \pm 766	2848 \pm 705	0.5046	
Recién nacido de bajo peso	< 2500 gr	31,16 % (43/138)	28,17 % (291/1033)	0.4582	1.1061 [0.8474-1.4438]
	< 1000 gr	0,7 % (1/138)	1,65 % (17/1033)	0.4236	0.4403 [0.0591-3.2829]
Parto por cesárea		16,24 % (19/117)	22,47 % (195/868)	0.1388	0.7229 [0.4704-1.1109]
Malformaciones congénitas		2,74 % (4/146)	2,49 % (27/1086)	0.8542	1.1020 [0.3911-3.1046]
Aborto involuntario		16,56% (25/151)	21,56% (254/1178)	0.1684	0.7678 [0.5281-1.1164]

5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO DE MUJERES CON EMBARAZO SIMPLE.

5.2.1. Edad gestacional

La media de la edad gestacional en las mujeres con endometriosis ha sido de 38,35 ($\pm 4,23$) semanas, mientras que en el grupo de mujeres sin endometriosis ha sido de 38,56 ($\pm 3,74$) semanas; no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,695$) (**Tabla 5**).

5.2.2. Recién nacido pretérmino

Respecto al porcentaje de recién nacidos pretérmino distinguimos que en las mujeres endometriósicas se produce un 10,3% (9/87) de partos pretérmino antes de la semana 37, un 4,6% (4/87) antes de la semana 32 y un 2,3% (2/87) antes de la semana 28.

Mientras que en las mujeres no endometriósicas se produce un 9,7% (62/642) de partos pretérmino antes de la semana 37, un 3% (19/642) antes de la semana 32 y un 1,7% (11/642) antes de la semana 28.

Aunque todos los porcentajes son más bajos en las mujeres no endometriósicas, el p-valor resultante es de 0,847 (con un RR del 1,07 [0,55-2,08]) en el parto antes de las 37 semanas, de 0,413 (con un RR del 1,55 [0,54-4,46]) en el parto antes de las 32 semanas y de 0,661 (con un RR de 1,34 [0,30-5,95]) en el parto antes de las 28 semanas; por lo que las diferencias no son estadísticamente significativas.

por lo que en ninguno de los casos se produce una diferencia estadísticamente significativa como para afirmar que existe asociación entre la endometriosis y la prematuridad (**Tabla 5**).

5.2.3. Peso del recién nacido al nacimiento

El peso al nacimiento del recién nacido cuyas madres tienen endometriosis ha sido de 3132 (± 583) gramos de media, mientras que en los recién nacidos de mujeres sin endometriosis ha sido de 3165 (± 549) gramos, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($P= 0,4362$) (**Tabla 5**).

5.2.4. Recién nacido de bajo peso

En este apartado consideramos los recién nacidos de bajo peso (< 2500 g) y los de muy bajo peso (< 1000 g).

Así, por un lado, distinguimos que en las mujeres endometriósicas se produce un 11,6% (10/86) de recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo de 2500 gramos y un 1,2% (1/86) con un peso por debajo de 1000 gramos. Mientras que en las mujeres no endometriósicas se produce un 8,8% (57/648) de recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo de 2500 gramos y un 0,5% (3/648) con un peso por debajo de 1000 gramos. Aunque ambos porcentajes son más bajos en las mujeres no endometriósicas, el p-valor resultante es de 0,424 (con un RR del 1,32 [0,70-2,49]) en el recién nacido con peso inferior a 2500 gramos y de 0,393 (con un RR del 2,51 [0,26-23,88]) en el recién nacido por debajo de 1000 gramos; por lo que las diferencias no son estadísticamente significativas (**Tabla 5**).

5.2.5. Parto por cesárea

El porcentaje de cesáreas que se realizan en las mujeres endometriósicas ha sido del 25,3% (25/99) mientras que en las mujeres no endometriósicas ha sido del 16,3% (115/705). El porcentaje es notablemente alto en las mujeres con endometriosis en comparación con las mujeres sin endometriosis. El p-valor de 0,0336 (con un RR de 1,55 [1,07-2,26]), por lo que en este caso si se demuestra una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 5**).

5.2.6. Malformaciones congénitas

Respecto al análisis de las malformaciones que se producen entre los hijos de las mujeres endometriósicas; el porcentaje ha sido del 4,2% (1/24) mientras que entre los de las mujeres no endometriósicas ha sido del 2,9% (19/661), siendo el RR de 1,45 [0,20-10,39] y siendo la $p > 0,05$ (**Tabla 5**).

Las malformaciones recogidas en la base de datos se han estratificado por diferentes grupos; así en las mujeres endometriósicas se recogen tres casos de anomalías cromosómicas y una malformación de tipo neurológico y en el subgrupo de las mujeres no endometriósicas se recogen cinco casos de anomalías cromosómicas, dos malformaciones de tipo neurológico, dos casos de fisura palatina, cuatro malformaciones de tipo urológico, un caso de malformación en el sistema portal, un caso de fosa sacra, 2 casos de malformaciones cardíacas, un caso de disgenesia del músculo elevador del párpado y un caso de fístula traqueoesofágica.

Tabla 5. Edad gestacional, parto pretérmino, peso al nacimiento, recién nacido de bajo peso, parto por cesárea y malformaciones congénitas, en gestación simple (endometriosis vs no endometriosis)					
		Endometriósicas	No endometriósicas	P valor	RR (95% CI)
Edad gestacional, media \pm DS		38.3563 \pm 4.2398	38.5559 \pm 3.7431	0.6953	
Recién nacido pretérmino	< 37 semanas	10,3% (9/87)	9,7% (62/642)	0.8471	1.07 [0.55-2.08]
	< 32 semanas	4,6% (4/87)	3% (19/642)	0.4130	1.55 [0.54-4.46]
	< 28 semanas	2,3% (2/87)	1,7% (11/642)	0.6610	1.34 [0.30-5.95]
Peso al nacimiento, media \pm DS		3132 \pm 583	3165 \pm 549	0.4362	
Recién nacido de bajo peso	< 2500 gr	11, 6% (10/86)	8,8% (57/648)	0.4235	1.32 [0.70-2.49]
	< 1000 gr	1,2% (1/86)	0,5% (3/648)	0.3932	2.51 [0.26-23.88]
Parto por cesárea		25,3% (25/99)	16,3% (115/705)	0.0336	1.55 [1.07-2.26]
Malformaciones congénitas		4,2% (1/24)	2,9% (19/661)	0.7117	1.45 [0.20-10.39]

5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO DE MUJERES CON EMBARAZO MÚLTIPLE.

5.3.1. Edad gestacional

La media de la edad gestacional en las mujeres con endometriosis ha sido de 35,64 ($\pm 2,63$) semanas, mientras que en el grupo de mujeres sin endometriosis ha sido de 35,54 ($\pm 3,78$) semanas, careciendo las diferencias de significado estadístico ($p > 0,05$) (**Tabla 6**).

5.3.2. Recién nacido pretérmino

Respecto al porcentaje de recién nacidos pretérmino, en las mujeres endometriósicas se produce un 44% (11/25) de partos pretérmino antes de la semana 37, un 8% (2/25) antes de la semana 32 y un 0% (0/25) antes de la semana 28; mientras que en las mujeres no endometriósicas se produce un 48,7% (91/187) de partos pretérmino antes de la semana 37, un 9,6% (18/187) antes de la semana 32 y un 5,3% (10/187) antes de la semana 28.

Los porcentajes obtenidos en ambos grupos son similares y el p-valor resultante es de 0,677 (con un RR del 0,90 [0,57-1,44]) en el parto antes de las 37 semanas, de 0,7956 (con un RR del 0,83 [0,20-3,37]) en el parto antes de las 32 semanas y de 0,611 (con un RR de 0,34 [1,02-5,70]) en el parto antes de las 28 semanas; por lo que en ninguno de los casos se produce una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 6**).

5.3.3. Peso del recién nacido al nacimiento

El peso al nacimiento del recién nacido cuyas madres tienen endometriosis ha sido de 2153 (± 630) gramos de media, mientras que en los recién nacidos de mujeres sin endometriosis ha sido de 2309 (± 590) gramos. El p-valor resultante es de 0,0446, por lo que en este caso si se demuestra una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 6**).

5.3.4. Bajo peso al nacimiento

Respecto al porcentaje de recién nacidos de bajo peso; distinguimos que en las mujeres endometriósicas se produce un 63,5% (33/52) de recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo de 2500 gramos y un 0% (0/52) con un peso por debajo de 1000 gramos.

Mientras que en las mujeres no endometriósicas se produce un 62,1% (234/377) de recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo de 2500 gramos y un 3,7% (14/377) con un peso por debajo de 1000 gramos.

El p-valor resultante es de 0,880 (con un RR del 1,02 [0,82-1,28]) en el recién nacido con peso inferior a 2500 gramos y de 0,393 (con un RR del 0,25 [0,01-4,06]) en el recién nacido por debajo de 1000 gramos; por lo que en ninguno de los casos se produce una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 6**).

5.3.5. Parto por cesárea

El porcentaje de cesáreas que se realizan en las mujeres endometriósicas ha sido del 52% (13/25) mientras que en las mujeres no endometriósicas ha sido del 39% (80/205). El p-valor de 0,280 (con un RR de 1,33 [0,88-2,02]), por lo que en este caso no se demuestra una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 6**).

5.3.6. Malformaciones congénitas

Respecto al análisis de las malformaciones fetales que se producen en las mujeres endometriósicas; el porcentaje ha sido del 0% (0/29) mientras que en las mujeres no endometriósicas ha sido del 1,2% (5/402). El p-valor de 0,800 (con un RR de 0,69 [0,04-12,12]), por lo que podemos decir que no hay una diferencia estadísticamente significativa como para afirmar que existe una asociación entre las malformaciones congénitas y tener endometriosis (**Tabla 6**).

Las malformaciones recogidas en la base de datos se han estratificado por diferentes grupos; así, mientras que en las mujeres endometriósicas no se ha producido ninguna malformación congénita, en el subgrupo de las mujeres no endometriósicas se

recogen dos casos de anomalías cromosómicas, dos malformaciones de tipo neurológico y un caso de síndrome de Body stalk.

Tabla 6. Edad gestacional, parto pretérmino, peso al nacimiento, recién nacido de bajo peso, parto por cesárea y malformaciones congénitas, en gestación múltiple.					
		Endometriósicas	No endometriósicas	P valor	RR (95% CI)
Edad gestacional, media \pm DS		35.64 \pm 2.6281	35.5401 \pm 3.7848	0.5890	
Recién nacido pretérmino	< 37 semanas	44% (11/25)	48,7% (91/187)	0.6771	0.90 [0.57-1.44]
	< 32 semanas	8% (2/25)	9,6% (18/187)	0.7956	0.83 [0.20-3.37]
	< 28 semanas	0% (0/25)	5,3% (10/187)	0.6111	0.34 [1.02-5.70]
Peso al nacimiento, media \pm DS		2153 \pm 630	2309 \pm 590	0.0446	
Bajo peso al nacimiento	< 2500 gr	63,5% (33/52)	62,1% (234/377)	0.8800	1.02 [0.82-1.28]
	< 1000 gr	0% (0/52)	3,7% (14/377)	0.3932	0.25 [0.01-4.06]
Parto por cesárea		52% (13/25)	39% (80/205)	0.2804	1.33 [0.88-2.02]
Malformaciones congénitas		0% (0/29)	1,2% (5/402)	0.8915	1.22 [0.07-21.57]

6. DISCUSION

La endometriosis es una enfermedad que a pesar de haber sido descrita hace 100 años (Sampson, 1927) cuenta aún con numerosas incógnitas. Se desconocen muchos aspectos relativos a su etiología, fisiopatogenia, clínica, historia natural, implicaciones, repercusiones y terapéutica.

Parte del desconocimiento obedece a que se trata de una patología muy polimórfica: pudiendo oscilar entre la ausencia de síntomas y la gran incapacitación clínica. Por otra parte, tampoco existe una buena correlación clínico-patológica, y en ocasiones endometriosis muy extensas pueden carecer por completo de síntomas.

Por otra parte, la endometriosis se ha asociado a diferentes características epidemiológicas (menor consumo de tabaco, superior nivel socioeconómico, superior edad, sobrepeso, alteraciones menstruales, exposición a contaminantes ambientales, nuliparidad) (Matorras, et al 1995), muchos de los cuales podrían tener per se un impacto directo en el embarazo. Por otra parte, las pacientes con endometriosis con frecuencia han sido objeto de cirugías y de tratamientos hormonales específicos, cuya influencia sobre el embarazo tampoco puede descartarse. Del mismo modo con frecuencia en las pacientes con endometriosis se obtienen menos ovocitos durante la estimulación ovárica, lo cual también podría sesgar los resultados.

La comparación de los diferentes estudios realizados sobre la influencia de la endometriosis en los resultados perinatales, además de las mencionadas dificultades presenta las siguientes limitaciones:

- 1) Si se comparan embarazos de pacientes con endometriosis con embarazos de pacientes sin endometriosis, como buena parte de los embarazos de endometriosis son mediante FIV y la mayoría de los embarazos de la población “normal”, no lo son, va a haber un importante sesgo ya que la reproducción asistida per se se asocia a un peor desenlace perinatal (fundamentalmente por los embarazos múltiples)
- 2) Corrección o no por los embarazos múltiples, en relación con el aparatado anterior
- 3) Posibilidad de inclusión entre los embarazos de las mujeres con endometriosis aquellos procedentes de donación de ovocitos (en mujeres con endometriosis), cuyo pronóstico también es per se, menos favorable.

Como se ha mencionado previamente existen numerosos trabajos que han analizado la asociación resultados perinatales y endometriosis.

Nuestro estudio tiene las siguientes ventajas metodológicas sobre buena parte de ellos (**Tabla 7**).

Tabla 7. Ventajas metodológicas de nuestro estudio
1. Estudia solo casos de FIV/ ICSI tanto en los casos como en los controles.
2. Es el segundo en cuanto a tamaño del grupo control (en FIV/ ICSI)
3. Se ha realizado en un solo centro (“single center approach”)
4. El embarazo conseguido mediante donación de ovocitos constituye un criterio de exclusión
5. Se estudian separadamente los embarazos simples y los múltiples

En la bibliografía publicada hasta el momento se ven artículos y revisiones que analizan las complicaciones perinatales que pueden asociarse al hecho de tener endometriosis. Los efectos adversos en relación a la gestación y el parto que se analizan incluyen el aborto involuntario, el parto por cesárea, el bajo peso al nacimiento del recién nacido, la prematuridad y la placenta previa.

Por otro lado, muchas de estas publicaciones no tienen en cuenta parámetros que pueden producir sesgos de selección como es el análisis de forma conjunta a mujeres que han concebido de forma espontánea y mujeres que han concebido mediante técnicas de reproducción asistida. También es otro sesgo de selección el analizar de forma conjunta a un grupo de mujeres con gestación simple y gestación múltiple, teniendo en cuenta que la gestación múltiple predispone per se a las complicaciones perinatales que se analizan.

Por eso es importante analizar detalladamente cada publicación y realizar la comparación con nuestro estudio teniendo en cuenta lo expuesto.

Por un lado, en el meta-análisis (Lalani, et al 2018) se aprecian diferencias estadísticamente significativas que asocian la cesárea, el parto pretérmino, el bajo peso al nacimiento, la preeclampsia y la placenta previa a la endometriosis en el subgrupo de las mujeres que concibieron bien de forma espontánea o bien mediante técnicas de reproducción asistida. Pero lo que puede tener mayor interés al comparar este metaanálisis con nuestro estudio es el análisis independiente que se realiza al grupo de mujeres que concibieron exclusivamente mediante técnicas de reproducción

asistida, debido a que la inclusión de pacientes en este caso es la misma que en el estudio realizado. En dicho análisis se asocian a la endometriosis el parto pretérmino y la placenta previa; pero no se aprecian diferencias estadísticamente significativas que asocien la cesárea, el bajo peso al nacimiento y la preeclampsia. Nuestro estudio coincide con lo anteriormente expuesto en que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la endometriosis y la cesárea (exclusivamente en el subgrupo de mujeres con gestación simple) y el bajo peso al nacimiento del recién nacido (exclusivamente en el subgrupo de mujeres con gestación múltiple).

Por otro lado, existe una publicación (Vigano, et al 2015) dando como resultado una asociación estadísticamente significativa entre dicha enfermedad con el parto pretérmino y la placenta previa; pero si analizan los criterios de inclusión se ve que incluye mujeres embarazadas con diagnóstico de endometriosis no confirmado por laparoscopia y que divide el cupo total de embarazadas según la gravedad de la endometriosis. Además, al no considerarse subgrupos que diferencien gestación simple de gestación múltiple se debe tener en cuenta el factor de confusión por el hecho de que la gestación múltiple per se ya es un factor que predispone a complicaciones perinatales.

Un estudio de cohortes (Berlac, et al 2017), que incluye mujeres danesas embarazadas entre los años 1997 a 2014 realiza, además del análisis del cupo total de mujeres, un subanálisis de las mujeres con embarazo simple exclusivamente y otro subanálisis de las mujeres sometidas a cirugía antes del embarazo debido a la endometriosis. Todos los resultados asociaron de manera significativa la endometriosis con el parto pretérmino, el bajo peso del recién nacido al nacimiento, la preeclampsia, la placenta previa y las malformaciones. Nuestro estudio coincide con lo anteriormente expuesto en que existen diferencias estadísticamente significativas entre la endometriosis y el bajo peso del recién nacido al nacimiento (exclusivamente en el subgrupo de mujeres con gestación múltiple).

Por otro lado, otro estudio de cohortes (Harada, et al 2016) incluye mujeres japonesas con gestación simple exclusivamente y cuyo diagnóstico de endometriosis se basó en la información que conocía la propia paciente ya que no se tuvo acceso a los registros médicos de las participantes. Sus resultados fueron una asociación

estadísticamente significativa para la endometriosis con el parto pretérmino y la placenta previa. En este caso no resultan coincidencias en los resultados del subgrupo de mujeres con gestación simple de nuestro estudio, ya que en nuestro caso la prematuridad no se asoció a la endometriosis. Pero se debe tener en cuenta la limitación que conlleva el proceso de inclusión a dicho estudio japonés, al no poder acceder a los registros médicos y por tanto no disponer de la información objetiva respecto a la enfermedad endometriósicas de las mujeres.

En otro estudio de cohortes retrospectivo (Mannini, et al 2017), las mujeres embarazadas incluidas en el mismo se dividieron en dos subgrupos: gestación simple y gestación múltiple y se analizaron por separado. El resultado estadísticamente significativo en el subgrupo de gestación simple fue la asociación entre la endometriosis y el parto pretérmino, mientras que en el subgrupo de gestación múltiple fue la asociación entre la endometriosis y la placenta previa. En este caso, aunque nuestro estudio sigue el mismo patrón a la hora de dividir el total de mujeres en dos subgrupos que diferencian las mujeres con gestación simple de las mujeres con gestación múltiple, no coincide con lo anteriormente expuesto ya que en nuestro estudio no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre la endometriosis y la prematuridad.

Por otro lado, en otro estudio de cohortes retrospectivo (Glavind, et al 2017) que incluye mujeres con gestación simple exclusivamente, entre el año 1989 a 2013; los resultados estadísticamente significativos son la asociación entre la endometriosis y el parto pretérmino, el parto por cesárea y la preeclampsia. En lo que respecta a la asociación entre la endometriosis y la cesárea, nuestro estudio coincide con lo anteriormente expuesto ya que el porcentaje de cesáreas en el análisis del subgrupo de mujeres endometriósicas con gestación simple fue significativamente mayor que en las no endometriósicas.

Por último, respecto al análisis de las malformaciones, un estudio de cohortes que incluye niños daneses nacidos entre el año 1978 y 2012 (Arendt, et al 2017) y analiza la asociación entre la endometriosis y la criptorquidia e hipospadias, determina que no existen diferencias estadísticamente significativas de dicha complicación con el hecho de tener endometriosis. En nuestro estudio tan solo aparecen cuatro

malformaciones de tipo urológico y se incluyen todas en el grupo de mujeres no endometriósicas con gestación simple; por tanto, coincide con lo anteriormente expuesto en que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la endometriosis y las malformaciones de tipo urológico.

En nuestra población, cuando nos circunscribimos a los embarazos simples, tanto la edad gestacional, como la frecuencia de parto pretérmino y la de parto pretérmino extremos fueron semejantes en el grupo de endometriósicas y en el grupo control. En la bibliografía previa varios autores habían descrito que la endometriosis se asociaba a un mayor riesgo de parto pretérmino (Vigano et al., 2015; Li et al., 2017; Zullo et al. 2017; Glavind et al., 2017; Haranda et al., 2016; Mannini et al., 2017 y Berlac et al., 2017) y en el meta-análisis de Lalani et al el RR obtenido fue de 1,27 [1,04-1,55]. Si nos limitamos a los estudios realizados con pacientes de reproducción asistida, Li et al., Glavind et al. y Harada et al. describen una asociación. En el caso de los embarazos múltiples también fueron semejantes la edad gestacional, el parto pretérmino y el parto pretérmino extremo en el grupo de endometriósicas y en el grupo control.

Cuando nos circunscribimos a los embarazos simples, tanto el peso al nacimiento, como la frecuencia de recién nacido de bajo peso y bajo peso extremo fueron semejantes en el grupo de endometriósicas y en el grupo control. En el meta-análisis de Lalani et al, con un RR de 0,87 [0,59-1,27], se describió que la endometriosis se asociaba a un mayor riesgo de recién nacido de bajo peso al nacimiento. Si nos limitamos a los estudios realizados con pacientes de reproducción asistida, describe la asociación Lalani et al. En el caso de los embarazos múltiples, la media del peso al nacimiento fue inferior en los recién nacidos de las mujeres endometriósicas que en los de las no endometriósicas (2153 (\pm 630) gramos y de 2309 (\pm 590) gramos); mientras que la frecuencia de recién nacido de bajo peso y bajo peso extremo fueron semejantes en el grupo de endometriósicas y en el grupo control.

Cuando nos circunscribimos a los embarazos simples, las endometriósicas tienen mayor riesgo de que el parto se realice mediante cesárea, siendo el porcentaje de un 25,3%; frente al 16,3% de la cesárea en mujeres no endometriósicas. En la bibliografía previa varios autores habían descrito que la endometriosis se asociaba a

un mayor riesgo de parto por cesárea (Zullo et al., 2017 y Glavind et al., 2017), mientras que en el meta-análisis de Lalani et al el RR obtenido fue de 1,24 [0,89-1,71] con un $p=0,2$ y por tanto, no lo asociaron. Si nos limitamos a los estudios realizados con pacientes de reproducción asistida, describe la asociación Glavind et al. En el caso de los embarazos múltiples fue semejante el porcentaje de partos por cesárea en el grupo de endometriósicas y en el grupo control.

En nuestra población, cuando nos circunscribimos a los embarazos simples, las malformaciones fueron semejantes en el grupo de endometriósicas y en el grupo control. En la bibliografía previa un autor intentó correlacionar la endometriosis con las malformaciones urológicas (Arendt et al., 2017) sin éxito. En el caso de los embarazos múltiples también fueron semejantes las malformaciones en el grupo de endometriósicas y en el grupo control.

Respecto al resultado en los resultados perinatales al comparar todas las mujeres endometriósicas y todas las mujeres no endometriósicas, no se observan diferencias estadísticamente significativas que permitan afirmar que existe una asociación entre el parto pretérmino, el bajo peso del recién nacido al nacimiento, el parto por cesárea, las malformaciones y el aborto espontáneo con la endometriosis

Respecto al aborto, nuestros resultados coinciden con los reportados por nuestro grupo hace más de 20 años, con una metodología semejante respecto a una frecuencia similar de abortos en los embarazos de pacientes infértiles con y sin endometriosis (20.96% y. 16.94%) (Matorras, et al 1998).

6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Respecto a las limitaciones del estudio que se lleva a cabo, por un lado, las pacientes que se incluyen son todas mujeres embarazadas por técnicas de reproducción asistida, por lo que los resultados no son extrapolables a los embarazos de las pacientes con endometriosis conseguidos naturalmente.

Por otra parte, nuestras pacientes tienen la endometriosis como causa de su infertilidad, lo que probablemente se corresponda con formas más severas de endometriosis que las lleva a esa infertilidad (presuponemos porque no disponemos

de una división de las endometriósicas según grados de su patología). Porque recordemos que hasta un 10% de mujeres en la población general padecen la enfermedad, pero hasta un 40% de las que la sufre es infértil. Es decir, la relación entre la endometriosis y los resultados perinatales adversos pueden confundirse por las mayores tasas de endometriosis avanzada entre las mujeres que requieren tratamiento de fertilidad.

Por otro lado, hay algunas embarazadas de las que no disponemos de los datos tanto del parto como del recién nacidos porque son mujeres que han dado a luz en centros ajenos al sistema de salud de Osakidetza y por tanto no se recogen en sus bases de datos.

6.2. CONCLUSIONES

1. En nuestra población de embarazos (independientemente del número de fetos) conseguidos mediante fertilización in vitro, la endometriosis no se asoció a un mayor riesgo de parto pretérmino, ni de bajo peso, ni malformaciones fetales ni a una mayor tasa de cesáreas.
2. En nuestra población de embarazos simples conseguidos mediante fertilización in vitro, la endometriosis se asoció a una mayor frecuencia de cesáreas (25,3 % vs 16,3%) (RR= 1,55 [1,07-2,26]).
3. El resto de los parámetros considerados en las gestaciones simples (pretérmino, bajo peso, malformaciones) fueron muy semejantes en las pacientes con y sin endometriosis.
4. En nuestra población de embarazos múltiples conseguidos mediante fertilización in vitro, la endometriosis se asoció a un peso al nacimiento del recién nacido significativamente inferior (2153 ± 630 gramos vs 2309 ± 590 gramos).
5. El resto de los parámetros considerados en las gestaciones múltiples (pretérmino, cesárea, malformaciones) fueron muy semejantes en las pacientes con y sin endometriosis.
6. La tasa de aborto fue similar en las pacientes con y sin endometriosis (16,56% vs 21,56%).

7. La endometriosis durante el embarazo se asocia a relativamente pocos marcadores adversos en la gestación: un incremento en la tasa de cesáreas en las gestaciones simples, siendo la cesárea un procedimiento quirúrgico reglado, con muy escasa morbilidad) y un menor peso de los fetos en las gestaciones múltiples (que podría ser solventado mediante la transferencia de un único embrión). Por ello, a nuestro juicio, ha de transmitirse a las pacientes con endometriosis una información tranquilizadora relativa a la evolución de su embarazo y las complicaciones del mismo.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs R.S. The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review. *Cureus*. 2018; 10: e3361
- Gutiérrez MA, Percivalle G, Marín SD, Botti G, Solari L, Mackey ME. Validación del Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI) para predecir el embarazo en una población infértil. *Reproducción*. 2017;32:07-13
- Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:34–37.
- Arendt L, Sondergaard M, Brink T, Forman A, Olsen J, Host C. Maternal endometriosis and genital malformations in boys: a Danish register-based study. *Fértil Steril*. 2017;108:687–693.
- Baggio S, Pomini P, Zecchin A, Garzon S, Bonin C, Santi L, Festi A, Franchi MP. Delivery and pregnancy outcome in women with bowel resection for deep endometriosis: a retrospective cohort study. *Gynecol Surg* 2015;12:279–285.
- Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:751-760
- Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L, Garcia-Velasco JA. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. *Hum Reprod* 2012;27:1663–1667.
- Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, Pagliardini L, Leonardi M, Reschini M, Quaranta L, Munaretto M, Viganò P, Candiani M et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod* 2016;31:2730–2736.
- Ferri F, Padilla P, Pamplona L, Juárez I; Akhoundova F, Soler I, Abad A, Payá V. Endometriosis peritoneal masiva asociada a gran elevación de CA-125: discrepancia entre hallazgos y clínica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80: 242 – 245.

- Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:751–760.
- Brosens IA, Sutter P De, Hamerlynck T, Imeraj L, Yao Z, Cloke B, Brosens JJ, Dhont M. Endometriosis is associated with a decreased risk of preeclampsia. *Hum Reprod* 2007;22:1725–1729.
- Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3: CD009590.
- Conti N, Cevenini G, Vannuccini S, Orlandini C, Valensise H, Gervasi MT, Ghezzi F, Di Tommaso M, Severi FM, Petraglia F. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;7058:1–16.
- Chen I, Lalani S, Xie R, Shen M, Singh SS, Wen S-W. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2018;109:142–147.
- Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, De Felice G, Zupi E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106:1129–1135.
- Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009;91:325–330.
- Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:73– 77.
- Glavind M.T, Forman A, Haakonsen Arendt L, Nielsen K, Brink Henriksen T. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil Steril*. 2017; 107 :160-166

- Guo H, Wang Y, Chen Q, Chai W, Lv Q, Kuang Y. Effect of natural cycle endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in patients with advanced endometriosis. *Med Sci Monit* 2016;22:4596–4603.
- Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH, Morris JM, Roberts CL. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. *Hum Reprod* 2009;24:2348–2352.
- Harada T, Taniguchi F, Onishi K, Kurozawa Y, Hayashi K, Harada T, et al. Obstetrical Complications in Women with Endometriosis: A Cohort Study in Japan. *Plos ONE*. 2016; 11(12)
- Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, Talbot JM, Baker HWG. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod* 2010;25:265–274.
- Jacques M, Freour T, Barriere P, Ploteau S. Adverse pregnancy and neonatal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: a case–control study. *Reprod Biomed Online* 2016; 32:626–634.
- Kortelahti M, Anttila MA, Hippeläinen MI, Heinonen ST. Obstetric outcome in women with endometriosis—a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:207–212.
- Kuivasaari-Pirinen P, Raatikainen K, Hippeläinen M, Heinonen S. Adverse outcomes of IVF/ICSI pregnancies vary depending on aetiology of infertility. *Obstet Gynecol* 2012;2012:1–5.
- Lalani S, Choudhry A.J., Firth B, Bacal V, Walker M, Wen S.W., Singh S, Amath A, Hodge M., and Chen I. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018; .33 : 1854–1865.
- Lin H, Leng J-H, Liu J-T, Lang J-H. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:455–458.

- Li H, Zhu HL, Chang XH, Li Y, Wang Y, Guan J, Cui H. Effects of Previous Laparoscopic Surgical Diagnosis of Endometriosis on Pregnancy Outcomes. *Chin Med J*. 2017; 130:428-433
- Maggiore ULR, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Viganò P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update* 2016;22:70–103.
- Maggiore U, Annalisa Inversetti A, Schimberni M, Vigaño P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017; 108: 895–912
- Mannini L, Sorbi F, Noci I, Ghizzoni V, Perelli F, Di Tommaso M, Mattei A, Fambrin M. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295: 141-151.
- Matorras R, Rodríguez F, Gutiérrez de Terán G, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 ;77:101-5.
- Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Etxanojauregui A, Neyro JL, Elorriaga MA, Rodríguez-Escudero FJ. Women who are not exposed to spermatozoa and infertile women have similar rates of stage I endometriosis. *Fertil Steril*. 2001 ;76:923-8
- Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Ramón O, Gutierrez de Terán G, Rodríguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1995 ;63:34-8.
- Mekar K, Masamoto H, Sugiyama H, Asato K, Heshiki C, Kinjyo T, Aoki Y. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:36–39.
- Messerlian C, Platt RW, Ata B, Tan SL, Basso O. Do the causes of infertility play a direct role in the aetiology of preterm birth? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:101–112.

- Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009;92:68–74.
- Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One* 2016;11:1–11.
- Omland AK, Åbyholm T, Fedorcsák P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjercke S, Tanbo T. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005; 20:722–727.
- Opoien HK, Fedorcsak P, Polec A, Stensen MH, Abyholm T, Tanbo T. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? *Hum Reprod*. 2013;28:1837–45
- Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol* 2013;208:224–233.
- Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Risk of gestational hypertension/preeclampsia in women with preceding endometriosis: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2017;12:1–14.
- Restrepo C, Adolfo G. Endometriosis, endometrioma e infertilidad. *Rev Fac Med*. 2010; 18:197-209
- Rombauts L, Motteram C, Berkowitz E, Fernando S. Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537 singleton assisted reproduction technology births. *Hum Reprod* 2014;29:2787–2793.
- Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422–469.
- Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, Bhattacharya S. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG* 2017; 124:444–452.

- Stern JE, Brown MB, Wantman E, Kalra SK, Luke B. Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1445–1450.
- Stern JE, Luke B, Tobias M, Gopal D, Hornstein MD, Diop H. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2015;103:1438–1445.
- Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A, Oi N, Tsutsumi R, Koizumi M, Yano T, Taketani Y. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:113–115.
- Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:659–667.
- Taylor RN, Lebovic DI. Endometriosis. In: Strauss JF, Barbieri RL (eds). *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 7th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014. pp. 565–85.
- Tzur T, Weintraub AY, Arias Gutman O, Baumfeld Y, Soriano D, Mastrolia SA, Sheiner E. Pregnancy outcomes in women with endometriosis. *Minerva Ginecol* 2018;70:144–149.
- Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2015; 104: 802-812.
- Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003678.
- Yoshida S, Harada T, Iwabe T. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19:1821–5.

- Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Vincenzo Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017; 108: 667-672.

Anexo I



OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI-CRUCES
EZKERRALDEA-ENKARTERRI-GURUTZETA ESI

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ASISTENTES

PRESIDENTE

D. José Ignacio Pijoán Zubizarreta

VOCALES

D^a. Rita Sainz de Rozas Aparicio
D. Francisco Álvarez Díaz
D. Mikel Latorre Guisasaola
D. Francisco Javier Santamaría Sandi
D^a. M^a Pilar Bonachía Caballero
D. Adolfo González Calles
D. Manuel Zaballa Iñiguez
D^a. Elena Bereciartua Bastarrica
D^a. Marta Montejo Fernández
D^a Vanesa Regúlez Campo

SECRETARIA

D^a. Amaia Martínez Galarza

ACTA 2/19

En Cruces-Barakaldo, el día 26 de Febrero de 2018, a las 15 horas 30 minutos, se reúnen los miembros del Comité señalados al margen. Excusa su inasistencia D. Fermín Labayen Beraza. Se trataron los siguientes temas:

III-PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- a) Se presenta para su valoración ética el estudio “¿Influye la endometriosis en los resultados perinatales?. Estudio de las pacientes de fertilización in vitro (Protocolo versión de fecha 17 de Febrero de 2019)” (Dr. Roberto Matorras Weinig/S^o Obstetricia y Ginecología) (Judith Prada González/UPV-EHU) (código CEIC E18/16). Tras su valoración, este CEIC decide dar su **APROBACIÓN ÉTICA** al estudio aunque tiene que realizar las siguientes consideraciones:
- Se debe concretar los años ¿2009-2017 o 2007-2017?
 - La lista de posibles complicaciones perinatales es muy grande y de severidad y consecuencias muy variable. No se establece ningún tipo de clasificación a priori de las mismas que ayude en el análisis de los datos y la interpretación de los mismos
 - Se deben suprimir las referencias a la Ley 15/99 de Protección de Datos y al Real Decreto 1720/2007 ya que estas normas han sido derogadas y reflejar en su lugar “Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales”

Asimismo, se recuerda a los investigadores que deben informar al CEIC del desarrollo e incidencias del estudio durante su realización, así como de la finalización del mismo con la presentación del Informe Final. Se informa a los investigadores.

Sin más temas por tratar, se da por finalizada la reunión a las 17 horas 30 minutos del día señalado al principio.

LA SECRETARIA



Plaza de Cruces, Nº 12 - 48903 BARAKALDO (Bizkaia)
Tel. 946 006 000