



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA
MEDIKUNTZA ETA ODONTOLOGIA FAKULTATEA

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Estudio de la asociación entre la endometriosis y la placenta previa

Egilea / Autor:

Eider Gómez Pereira

Zuzendaria / Director/a:

Dr. José Roberto Matorras Weinig

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer, en primer lugar a mi tutor el Dr. Roberto Matorras, jefe de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces y Catedrático de Obstetricia y Ginecología en la Universidad del País Vasco, por haberme guiado y supervisado y haberme ayudado con los imprevistos que han surgido a lo largo de todo el proceso.

Agradecer también al codirector de este trabajo, el Dr. Jorge Burgos Sancristóbal, médico adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia y Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología, por haberme facilitado la base de datos de Obstetricia. También a la bióloga Rosario Mendoza por facilitarme la de Reproducción Asistida.

Por último, me gustaría agradecer también, a Iker Malaina, profesor de Matemáticas de la UPV que ha colaborado y ayudado en el análisis estadístico de este trabajo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPOTESIS	12
3. OBJETIVOS	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSIÓN	37
7. BIBLIOGRAFÍA	44

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria cónica que se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina. Este desarrollo anormal del tejido endometrial se localiza principalmente, en la zona pélvica, incluyendo ovarios, ligamentos y superficie peritoneal, así como el intestino (zona del recto, sobre todo) y la vejiga, pudiendo localizarse también a nivel del diafragma. Los síntomas que produce principalmente son la dismenorrea, la dispareunia, el dolor crónico en la zona pélvica y la infertilidad. (Schenken, 2019)

Determinar la prevalencia de mujeres con endometriosis es una tarea difícil ya que algunas pueden ser asintomáticas, otras tener síntomas poco específicos, y además, es necesario la visualización quirúrgica mediante laparoscopia (técnica invasiva y costosa) para confirmar el diagnóstico. (Matorras et al., 1995)

Aun así, se calcula que aproximadamente un 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen endometriosis. (Lalani et al., 2018). Además, se estima que alrededor del 30-40% de las mujeres que están en estudio por esterilidad presentan dicha patología. (Harada et al., 2016; Matorras et al., 1995)

Se han descrito diferentes factores que aumentan el riesgo de endometriosis entre los que destacan la exposición prolongada a estrógenos endógenos (bien por una menarquia temprana o por una menopausia tardía), ciclos menstruales cortos (<27 días), hipermenorrea, etc. (Matorras et al., 1995; Schenken, 2019)

La teoría más aceptada para explicar la etiología y patogenia de la endometriosis es la teoría de Sampson sobre la menstruación retrograda. Esta explica que durante la menstruación, las células endometriales se mueven retrógradamente a través de las trompas de Falopio hasta la cavidad peritoneal, donde se implantan. (Schenken, 2019)

Académicamente, se diferencian tres tipos de fenotipos: endometrioma ovárico, endometriosis peritoneal superficial y endometriosis profunda. La profunda, afecta a un 1% de las mujeres en edad reproductiva y es considerada la forma más severa de las tres. (Maggiore et al., 2017)

La presentación de la enfermedad es heterogénea ya que pueden aparecer desde lesiones peritoneales superficiales y serosa, hasta endometriomas (quistes de endometrio en los ovarios) y nódulos de más de 5 mm en la profundidad (endometriosis profunda). Además, es frecuente que se acompañe de fibrosis y adherencias. Los síntomas, ya descritos previamente, que predominan en esta patología son la dismenorrea, la dispareunia, y además, también puede producir infertilidad. Síntomas menos frecuentes, pero que también pueden ir asociados, son síntomas urinarios (urgencia miccional, dolor, etc.) y síntomas intestinales (diarrea, estreñimiento, cólicos, etc.) (Zullo et al., 2017).

Aun así, hay mujeres asintomáticas, que son diagnosticadas por casualidad durante una intervención quirúrgica o por pruebas de imagen para estudio de otras patologías no relacionadas.

La confirmación diagnóstica de la endometriosis se realiza mediante técnicas invasivas como la laparoscopia o laparotomía, que permiten visualizar directamente el tejido endometrial e incluso la toma de biopsia en caso de ser necesario. La sospecha diagnóstica suele ser por los signos y síntomas anteriormente comentados. Las pruebas de imagen como la ecografía (ECO) o la resonancia magnética (RNM), aunque no son específicas, nos pueden ayudar, ya que se pueden visualizar endometriomas y endometriosis profundas.

Los objetivos del tratamiento son, por un lado, el control del dolor y por otro; si la paciente lo desea, el tratamiento de la infertilidad, mediante tratamiento médico, quirúrgico y reproducción asistida.

No hay evidencias de que el tratamiento médico, enfocado sobre todo al alivio del dolor asociado, mejore la fertilidad. Este tratamiento tiene como objetivo la supresión de la función ovárica y como opciones existen: anticonceptivos orales combinados, danazol, análogos de la GnRH y medroxiprogesterona. (Rechkemmer, 2012)

El tratamiento quirúrgico, tiene como objetivo la recuperación de la función reproductiva mediante la eliminación de la mayor cantidad posible de implantes endometriales. El “gold” estándar es la laparoscopia ya que es menos invasiva, requiere menos estancia hospitalaria y permite a la paciente una reincorporación precoz a sus actividades diarias. Cabe destacar que este tratamiento presenta variables tasas de recurrencia. (Rechkemmer, 2012)

Por último, en las pacientes que no consiguen embarazo espontáneo, tienen la opción de la reproducción asistida. Casi siempre se realiza fertilización in vitro, ya que es la técnica más efectiva para la infertilidad asociada a endometriosis. (Macer and Taylor, 2012)

1.2. PLACENTA PREVIA

La placenta previa es una alteración en la inserción de la placenta; la cual, crece en el segmento inferior uterino, pudiendo ocluir completamente el orificio cervical interno (OCI). Es la causa más frecuente de hemorragias del tercer trimestre y en la mayoría de las ocasiones es indicación de cesárea.

La incidencia de placenta previa se estima que está alrededor 0.5-1% del total de embarazos (Azurah et al., 2014). Sin embargo, la prevalencia es mucho mayor alrededor de la semana 20 de embarazo que en el momento del parto; ya que el 90% de las placentas previas identificadas antes de la semana 20 se resuelven antes del momento del parto. (Lockwood and Russo-Sieglitz, 2019)

La etiología es desconocida, pero se han descrito diferentes factores de riesgo, como: historia previa de cesárea, multiparidad, edad avanzada, antecedentes de placenta previa en embarazos anteriores y el tabaco. Asimismo, estudios recientes han reportado que las técnicas de reproducción asistida también son causantes de placenta previa. (Lockwood and Russo-Sieglitz, 2019)

Al igual que la etiología, la patogenia de la placenta previa es desconocida; sin embargo, se cree que puede ser debido a cicatrices o adhesiones uterinas que hacen que la placenta se implante de forma anormal. Otras hipótesis hablan de que, como sucede en los embarazos múltiples, el tener una mayor superficie placentaria aumenta la probabilidad de placenta previa. (Lockwood and Russo-Sieglitz, 2019)

La placenta previa, según la situación, se clasifica en oclusiva y no oclusiva:

- ❖ Dentro de las oclusivas, pueden ser:
 - Placenta oclusiva total (tipo I): ocluye totalmente el OCI.
 - Placenta oclusiva parcial (tipo II): cubre parcialmente el OCI.
- ❖ Dentro de las no oclusivas se diferencian:
 - Placenta marginal (tipo III): llega hasta el OCI pero no lo cubre.
 - Placenta de inserción baja (tipo IV): no llega hasta el OCI.

Lo más común es diagnosticar la placenta previa en una ecografía rutinaria alrededor de la semana 20 y, como se ha mencionado anteriormente, las que son identificadas antes de la semana 20, la mayoría se resuelven espontáneamente antes del parto, todo esto dependerá de cuanto esté ocluido el OCI en el momento del diagnóstico. Diferentes estudios han comprobado que cuanto más se extienda la placenta sobre el OCI, mayor es la probabilidad de que persista hasta el momento del parto. (Dashe et al., 2002) También, se ha visto que las placentas con inserción anterior son más propensas a la resolución que las de inserción posterior. (Cho et al., 2008)

Alrededor del tercer trimestre, el síntoma más frecuente es una hemorragia normalmente episódica, roja, abundante, recurrente e indolora. Un 20% de las mujeres presentan contracciones, dolor y sangrado. (Lockwood and Russo-Sieglitz, 2019). Se debe sospechar una placenta previa en cualquier mujer embarazada de más de 20 semanas que presente metrorragia.

La técnica de elección para el diagnóstico definitivo es la ecografía, preferiblemente transvaginal. No se debe hacer nunca un tacto vaginal, ya que se puede traumatizar la placenta, dando lugar a una hemorragia.

La morbilidad materna está relacionada con las hemorragias tanto pre-parto, como post-parto. Debido a estos sangrados, es más probable que reciban transfusiones (hasta el 12% frente al 0.8% en mujeres sin placenta previa). (Lockwood and Russo-Sieglitz, 2019) La morbilidad neonatal dependerá de si es un parto pretérmino. En diferentes estudios, aproximadamente el 15% de las mujeres con placenta previa dan a luz antes de la semana 34. Además, también se ha visto un incremento de anemia neonatal en embarazos con placenta previa. (Lockwood and Russo-Sieglitz, 2019)

El manejo de la placenta previa dependerá de si la hemorragia es grave, en cuyo caso, está indicado una cesárea de urgencia sin importar la edad gestacional; o si dicha hemorragia es leve, en cuyo caso sí que se tendrá en cuenta la edad gestacional. Si el feto es maduro y la placenta no es oclusiva se optará por un parto vaginal. Por el contrario, si el feto es maduro y la placenta es oclusiva (>10% del OCI ocluido) se optará por la cesárea. Por último, si el feto es inmaduro, se ingresará a la paciente con actitud expectante y se le pueden ir administrando corticoides para la maduración pulmonar.

1.3. RELACIÓN ENTRE LA ENDOMETRIOSIS Y LA PLACENTA PREVIA

Por lo tanto, en resumen, la endometriosis es una enfermedad cuya fisiopatología no es bien conocida y cuya etiopatogenia se ha puesto en relación con numerosos factores, tanto endocrinos, como inmunológicos, como ambientales y genéticos, entre otros. En este sentido se ha descrito su asociación, si bien controvertida con numerosos trastornos: lupus, síndrome de Sjögren, hipotiroidismo autoinmune, asma, etc. (Matorras et al., 2007; Porpora et al., 2019; Shigesu et al., 2019)

Desde el punto de vista obstétrico, se ha descrito su asociación con el aborto involuntario, la preeclampsia, el nacimiento prematuro, la cesárea, el bajo peso al nacer, etc. (Prada, 2019; Li et al., 2017; Harada et al., 2016; Berlac et al., 2017; Zullo et al., 2017; Lalani et al., 2018). En los últimos años se ha sugerido una relación entre la placenta previa y la endometriosis (Zullo et al., 2017; Harada et al., 2016; Li et al., 2017; Tatsuya et al., 2016).

Según algunos expertos la asociación entre ambas patologías podría ser debido a que las pacientes con endometriosis presentan un endometrio anormal que causaría una implantación anormal de la placenta durante el embarazo. (Jeon et al., 2018).

Existe otra teoría, que explican Vercillini et al., (2012): “durante el ciclo menstrual el útero se contrae de forma regular y en las mujeres con endometriosis se ha sugerido que tienen estas contracciones alteradas, lo que afectaría a la localización de la implantación del blastocisto, aumentando así el riesgo de placenta previa”.

1.4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA ENDOMETRIOSIS Y LA PLACENTA PREVIA.

Revisando los artículos hasta el momento, encontramos estudios que constatan la mayor incidencia de complicaciones perinatales; incluyendo entre ellas la placenta previa, entre las pacientes con endometriosis en comparación con las no endometriósicas.

Hemos encontrado un total de 14 trabajos (Healy et al., 2009; Vercellini et al., 2012; Takemura et al., 2012; Azurah et al., 2014; Lin et al., 2015; Benaglia et al., 2016; Tatsuya et al., 2016; Saraswat et al. 2016; Harada et al., 2016; Exacoustos et al., 2016; Berlac et al., 2017; Li et al., 2017; Vercellini et al., 2017; Chen et al., 2018) que analizan la asociación entre la placenta previa y la endometriosis en diferentes grupos poblacionales. Además, se han realizado 6 metaanálisis al respecto en los últimos 5 años. (Jeon et al., 2018; Lalani et al., 2018; Gasparri et al., 2018; Zullo et al., 2017; Maggiore et al., 2017; Vigano et al., 2015).

De los estudios poblacionales, en 13 de 14 se encontró una asociación estadísticamente significativa. Tan solo en el artículo de Li et al. (2017) no se encuentra una asociación estadísticamente significativa, que pudiera deberse a una n demasiado pequeña. Las OR de estos trabajos oscilaron entre 61,56 (IC 7,352-515,5) y 1,7 (IC 1,220-2,404).

Cabe destacar que los grupos de estudio en los diferentes trabajos fueron dispares, así como el número de casos estudiados y las variables incluidas en cada uno de ellos. Nos encontramos que en la mayoría de los artículos el grupo de estudio eran mujeres diagnosticadas de endometriosis y que usaron como grupo de control a las pacientes sin dicha patología. En todos ellos se había confirmado la patología mediante histología y/o laparoscopia, y de no ser así se especificaba que por ecografía e historia clínica eran sospechosas de endometriosis (Tatsuya et al., 2016). En estudios como Lin et al. (2015); Takemura et al. (2012) y Li et al. (2017) únicamente incluían en su estudio pacientes nulíparas, mientras que en otros como Berlac et al. (2017) y Saraswat et al. (2016), hacían distinción entre si la paciente era primigesta o no.

Si la mujer había recurrido a técnicas de reproducción asistida (TRA) es otra de las variables que se tuvo en cuenta en artículos como Healy et al. (2010); Takemura et

al. (2012); Benaglia et al. (2016) y Tatsuya et al. (2016), donde todas las pacientes a estudio habían concebido gracias a estas técnicas. En cambio, en otros trabajos como el de Lin et al. (2015) y el de Li et al (2017) descartaron a todas aquellas mujeres que habían recurrido a TRA, ya que se ha visto que estas técnicas por si solas aumentan el riesgo de placenta previa. También existen estudios donde no se hizo distinción entre los embarazos logrados por TRA y los que no; como es el caso de Saraswat et al. (2016) y Berlac et al. (2017).

Las n de los estudios en su mayoría correspondieron a series de < 500 casos (Benaglia et al., 2016 n= 478; Exacoustos et al. 2016 n=500; Takemura et al., 2013 n=346; Lin et al., 2015 n= 498; Azurah et al., 2014 n=243; Li et al., 2017 n= 375; Vercellini et al., 2012 n= 419). Por otro lado, hubo 4 estudios con una n > 5000 (Harada et al., 2016 n= 9186; Healy et al., 2010 n= 6730; Saraswat et al., 2016 n= 10939 y Chen et al., 2018 n=52202). Estos últimos trabajos con una n mayor a 5000 recogen los datos correspondientes al registro nacional de Japón, Australia, Escocia y Canadá respectivamente.

Entre los trabajos revisados, hay 6 metaanálisis (Lalani et al., 2018; Gasparri et al., 2018; Zullo et al., 2017; Jeon et al., 2018; Maggiore et al. 2017 y Viganò et al., 2015) en los que se demuestra que las mujeres con endometriosis, sobre todo aquellas que requieren TRA, tiene un mayor riesgo de placenta previa.

A continuación, de los artículos arriba mencionados, se analizará el publicado por Jeon et al. (2018), donde realizan un metaanálisis sobre la asociación de la placenta previa y las mujeres con endometriosis, sobre todo aquellas que conciben mediante técnicas de reproducción asistida. En el artículo se recogen estudios desde el 1 de Marzo de 2004, hasta el 31 de Julio de 2017.

En el metaanálisis se incluyen un total de 8 estudios (Healy et al., 2010; Takemura et al., 2013; Lin et al., 2015; Tatsuya et al., 2016; Benaglia et al., 2016; Li et al., 2017; Saraswat et al., 2017; Berlac et al., 2017). Todos ellos, exceptuando el de Healy et al. (2010), tenían diagnóstico de endometriosis histológicamente y visualmente tras laparoscopia o tras dos o más pruebas de imagen (RMN) consecutivas que confirmaran dichos hallazgos. Se excluyeron aquellos estudios en los que el embarazo se consiguió mediante transferencia intratubárica de gametos (GIFT) y;

por el contrario, se incluyeron todos aquellos que fueron mediante fecundación in vitro (FIV) y microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). (**Tabla 3**)

De los 8 estudios, en 4 de ellos (Healy et al., 2010; Takemura et al., 2013; Tatsuya et al., 2016; Benaglia et al., 2016) todas las pacientes incluidas habían conseguido el embarazo gracias a técnicas de reproducción asistida. En 1 (Lin et al., 2015) se excluyeron a aquellas mujeres que habían realizado alguna técnica de reproducción asistida. En el estudio de Li et al., (2017) incluyeron tanto a mujeres con TRA y sin TRA. En los 2 estudios restantes (Saraswat et al., 2017; Berlac et al., 2017) no se hizo distinción entre mujeres que habían realizado TRA y las que no. (**Tabla 3**)

De los 8 trabajos mencionados, en 7 se encuentra una asociación significativa entre placenta previa y endometriosis. Únicamente el estudio de Li et al., no muestra una asociación estadísticamente significativa.

Este metaanálisis ha demostrado que las mujeres con endometriosis tienen un riesgo mayor de placenta previa durante el embarazo. Los autores del metaanálisis concluyen que la OR= 4,04; 95% IC [2,29- 7,12], (p = 0,00) (Jeon et al, 2018). Sin embargo, nosotros hemos recalculado la OR según los datos proporcionados en el meta-análisis y hemos hallado una OR que si bien significativa, es sensiblemente menor (OR= 2,06; 95% IC= 1,68-2,53) (p <0.0001) (**Tabla 1**)

En los estudios de Healy et al. (2010), Takemura et al. (2013), Tatsuya et al. (2016) y Benaglia et al. (2016), muestran; además, que aquellas mujeres con endometriosis, que conciben mediante técnicas de reproducción asistida, tienen un mayor riesgo de placenta previa (OR= 5,54; 95% IC [1,659-18,523]; p = 0,005). Sin embargo, como en el caso anterior, hemos recalculado la OR según los datos proporcionados en el meta-análisis y hemos hallado una OR que si bien significativa, es sensiblemente menor (OR= 2,26; 95% IC= 1,78-3,13)(p <0.0001) (**Tabla 2**)

Tabla 1. Resultado del riesgo de placenta previa en mujeres con endometriosis. OR= "Odds ratio"; IC= de confianza. (Jeon et al. 2018, modificada)

	Endometriosis		No endometriosis		Resultados estadísticos para cada estudio, IC 95%			
	Frecuencia de placenta previa (%)	Número de casos	Frecuencia de placenta previa (%)	Número de casos	OR	Límite inferior	Límite superior	P valor
Healy et al.	3,79	48/1265	2,30	126/5465	1,700	[1,202	2,404]	0,003
Takemura et al.	20,45	9/44	1,31	4/305	13,35	[3,939	45,224]	0,000
Lin et al.	5,22	13/249	1,20	3/249	4,517	[1,233	16,544]	0,023
Tatsuya et al.	8,70	8/92	0,78	4/512	12,095	[3,563	41,061]	0,000
Benaglia et al.	5,86	14/239	1,25	3/239	4,800	[1,369	16,824]	0,014
Li et al.	2,67	2/75	1,66	5/300	1,616	[0,307	8,499]	0,571
Saraswat et al.	1,70	72/4232	0,80	54/6707	2,240	[1,518	3,306]	0,000
Berlac et al.	3,33	2/60	0,42	8/1897	5,700	[4,395	7,392]	0,000
Total (según Jeon et al.)	2,68	168/6256	1,32	207/15674	4,038	[2,291	7,116]	0,000
Total (según Gómez-Pereira)	2,68	168/6256	1,32	207/15674	2,06	[1,68	2,53]	<0,0001

Tabla 2. Resultados del riesgo de placenta previa en mujeres con endometriosis que concibieron mediante TRA. TRA= técnicas de reproducción asistida; OR= "Odds ratio"; IC= intervalo de confianza. (Jeon et al. 2018, modificada)

	TRA + Endometriosis		TRA+ No endometriosis		Resultados estadísticos para cada estudio, IC 95%			
	Frecuencia de placenta previa (%)	Número de casos	Frecuencia de placenta previa (%)	Número de casos	OR	Límite inferior	Límite superior	P valor
Healy et al.	3,79	48/1265	2,30	126/5465	1,700	[1,202	2,404]	0,003
Takemura et al.	20,45	9/44	1,31	4/305	13,347	[3,939	45,224]	0,000
Tatsuya et al.	8,69	8/92	0,78	4/512	12,095	[3,563	41,061]	0,000
Benaglia et al.	5,86	14/239	1,25	3/239	4,800	[1,369	16,824]	0,014
Total (según Jeon et al.)	4,82	79/1640	2,10	137/6521	5,543	[1,659	18,523]	0,005
Total (según Gómez-Pereira)	4,82	79/1640	2,10	137/6521	2,26	[1,78	3,13]	<0,0001

En este trabajo hacen referencia también, a un estudio realizado por Vercellini et al. (2012), donde se encontró que las mujeres con endometriosis rectovaginal tienen un riesgo seis veces mayor de padecer placenta previa en comparación con las mujeres con lesiones endometriósicas peritoneales y ováricas (OR= 5.81; 95% IC [1.53-22.03]). Estas mujeres con endometriosis rectovaginal, tiene un riesgo aumentado de placenta previa presumiblemente debido a una posición anormal del útero causada por adherencias pélvicas que impiden una correcta contracción del miometrio. Este hecho fue corroborado por Maggiore et al. (2017) en un estudio donde encontraron que había un aumento de incidencia de hasta el 6% de placenta previa en mujeres con endometriosis profunda (rectovaginal).

Como conclusión, en este metaanálisis se demuestra que efectivamente hay un mayor riesgo de placenta previa en aquellas mujeres con endometriosis, y más si estas han concebido gracias a técnicas de reproducción asistida. Además, instan a aumentar los esfuerzos en entender la etiología y patogenia de la endometriosis, ya que sigue siendo incierta y esto podía ayudar para futuros abordajes.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis. ND: no disponible; NP: número de pacientes; En+: grupo con endometriosis; En-: grupo control; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; TRA: técnicas de reproducción asistida; IQ: intervención quirúrgica. (Jeon et al., 2018)

	Berlac et al.	Saraswat et al.	Li et al.	Benaglia et al.	Tatsuya et al.	Lin et al.	Takemura et al.	Healy et al.
Diseño del estudio	Cohortes, retrospectivo	Cohortes, retrospectivo	Cohortes, retrospectivo	Casos-control	Cohortes, retrospectivo	Cohortes, retrospectivo	Cohortes, retrospectivo	Cohortes, retrospectivo
Modo de concepción	No TRA	No TRA	1 TRA+ En+ 74 no TRA+ En + 300 no TRA+ En -	239 TRA+ En+ 239 TRA+ En-	92 TRA+ En + 512 TRA+ En-	249 no TRA+ En+ 249 no TRA+ En -	44 TRA + En + 305 ART + En -	1265 TRA+ En + 5465 TRA + En-
Lugar y año	Dinamarca, 1997-2014	Escocia, 1981-2010	China, 2011- 2013	Italia, 2008-2014	Japón, 2000-2014	China, 1995-2013	Japón, 2004,2008	Australia, 1991-2004
IQ de la endometriosis (tipo y año)	60 (tipo y año: ND)	4232 (tipo y año: ND)	75 (tipo y año: ND)	186 (78%) (Tipo: quistectomía, extirpación nódulos peritoneales profundos; año: ND)	92 (tipo: adhesiolisis, coagulación, quistectomía; año: ND)	249 (tipo y año: ND)	44 (tipo y año: ND)	ND
Porcentaje de cesáreas	ND	ND	ND	ND	ND	0% no TRA+ En+ 0% no TRA+ En-	0% TRA+En+ 2,6% TRA+ En-	ND
Porcentaje de nuliparas (%)	67% En+ 54% En -	72% En+ 52% En-	100% En+ 58% En-	90% TRA+ En+ 84% TRA + En-	84,8% TRA+ En+ 77,6% TRA+ En-	100% no TRA+ En+ 100% no TRA + En-	100% TRA+ En+ 97,4% TRA+ En-	ND
Método diagnóstico de la endometriosis	60 Histologicament e/IQ	4232 IQ	75 Histologicamente/IQ	185 Histologicamente/IQ53 ecografía transvaginal	92 Histologicamente/IQ	249 Histologicamente/IQ	44 Histologicamente/IQ	ND
Tamaño de la muestra (NP). (En +/En-)	1957 (60/1897)	10939 (4232/6707)	375 (75/300)	478 (239/239)	604 (92/512)	498 (249/249)	349 (44/305)	6730 (1265/5465)
Riesgo de sesgo	indefinido	Indefinido	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido

2. HIPOTESIS

La endometriosis es una enfermedad cuya fisiopatología sigue siendo desconocida y en cuya etiopatogenia pueden estar involucrados numerosos factores, desde endocrinos e inmunológicos, hasta ambientales o genéticos. Se ha descrito su asociación a diferentes problemas médicos, quirúrgicos y obstétricos. Por otra parte, se ha sugerido que pudiera asociarse a un mayor riesgo de placenta previa.

La hipótesis de nuestro trabajo consiste en que en las pacientes con endometriosis, ya sea como consecuencia de su particular estado endometrial, o bien por mecanismos inmunológicos o de otro tipo, pudieran tener un mayor riesgo de placenta previa. De confirmarse sería importante a la hora del manejo obstétrico de estas pacientes, así como para proporcionar una información adecuada antes de emprender los diferentes tratamientos reproductivos.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es analizar si existe una relación significativa entre la endometriosis y la placenta previa.

Para ello, se realizará un estudio retrospectivo, donde se extraerán datos tanto del Servicio de Reproducción Humana, como del Servicio de Obstetricia, dividiendo así el grupo a estudio en dos subgrupos:

- ❖ Subgrupo TRA: estará compuesto por todas las mujeres embarazadas mediante técnicas de reproducción asistida y a las que posteriormente se les ha realizado una cesárea (en el Hospital Universitario de Cruces o en otro centro), entre los años 2010 y 2018. En este subgrupo se comparará la frecuencia de placenta previa en embarazadas diagnosticadas de endometriosis, con la frecuencia de placenta previa en las embarazadas que no tenían endometriosis.
- ❖ Subgrupo Obstetricia: estará compuesto por todas las mujeres cesareadas atendidas por el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Cruces entre los años 2010 y 2018. Aquí lo que se pretende es estudiar la frecuencia de endometriosis en las mujeres con placenta previa y sin placenta previa.

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 la frecuencia de placenta previa en mujeres diagnosticadas de endometriosis, en comparación con mujeres no endometriósicas. Este estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces. La muestra a estudio se compone por un lado, de mujeres que recibieron tratamiento en esta unidad (subgrupo TRA) y a las que posteriormente se les realizó una cesárea (independientemente del centro donde se realizase); y por otro lado, todas las mujeres que fueron cesareadas en el mismo periodo de tiempo en el Servicio de Obstetricia del hospital (subgrupo Obstetricia).

4.1.2. Integrantes del estudio

El estudio consta de dos subgrupos:

- ❖ Subgrupo TRA: formado por todas las pacientes embarazadas mediante técnicas de reproducción asistida en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario de Cruces y a las que posteriormente se les realizó una cesárea, desde el 2010 hasta el 2018, ambos inclusive (n= 255).
- ❖ Subgrupo Obstetricia: compuesto por todas las pacientes cesareadas que han sido atendidas por el Servicio de Obstetricia y Ginecología entre los años 2010 y 2018, ambos inclusive (n= 7045).

4.1.3. Solicitud y resolución del CEIC

El proyecto del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Cruces, con código CEIC E20/11. (**Anexo 1**)

4.1.4. Extracción de datos

El estudio se lleva a cabo con la base de datos de la Unidad de Reproducción Humana y con la base de datos de Obstetricia y Ginecología.

En el subgrupo TRA se analizaron un total de 255 historias correspondientes a todas las mujeres embarazadas por técnicas de reproducción asistida a las que posteriormente se les realizó una cesárea entre los años 2010 y 2018. (**Figura 1**)

De cada una de las pacientes se recogen los siguientes datos:

- ❖ Edad de la mujer en el momento del embarazo.
- ❖ Tipo de esterilidad y su duración en años: primaria, si la mujer no ha conseguido embarazo tras 12 meses y no ha estado embarazada antes; o secundaria, si la mujer ha estado embarazada previamente y en el momento actual no puede.
- ❖ Si la mujer estaba diagnosticada de endometriosis. En caso de estarlo, su estadificación según la Sociedad Americana de Fertilidad (ASRM) (**Anexo 2**) y si había presencia de endometriosis profunda.
- ❖ Si durante el embarazo se le diagnosticó placenta previa y, de ser así, si se trataba de una placenta oclusiva (total o parcial) o no oclusiva (marginal o de inserción baja).
- ❖ Si las mujeres habían tenido embarazos previos.
- ❖ Respecto al embarazo, se recogen: el número de fetos, el peso del recién nacido (en gramos), la edad gestacional (en semanas) y si hubo hipertensión asociada durante el mismo.

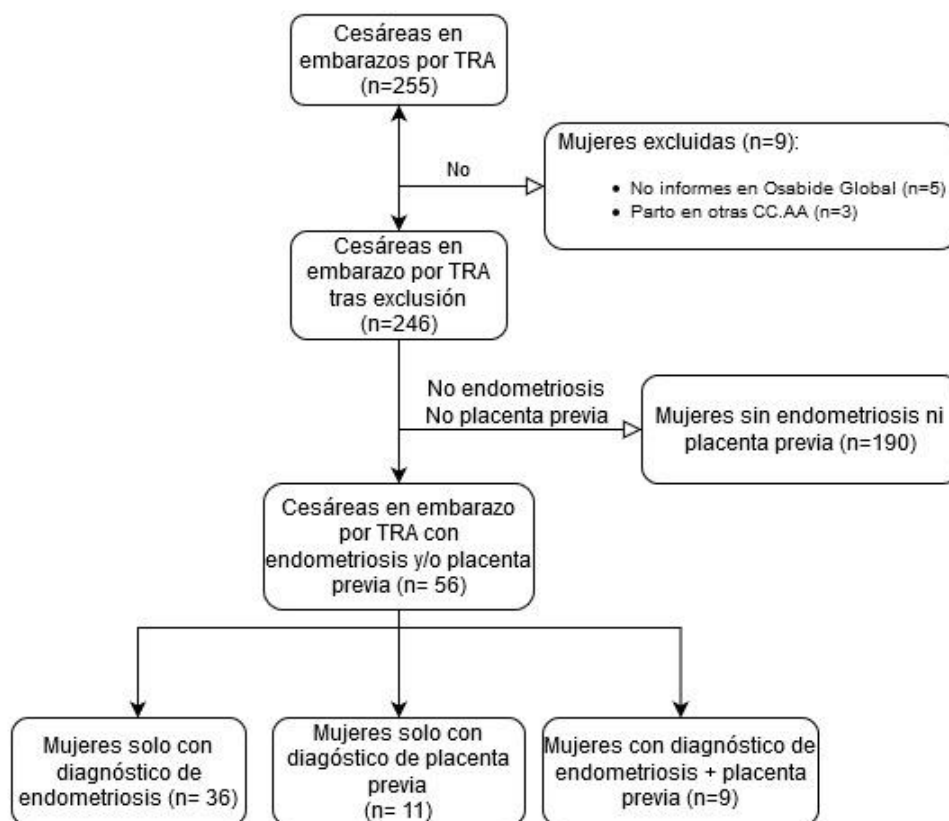


Fig. 1. “Flowchart” sobre el proceso de selección de las historias. De entre las 255 del inicio, se descartaron 9 por falta de información. De los 246 casos restantes, un total de 190 no presentó ninguna de las patologías a estudio. Las 56 historias que presentaron alguna de las patologías o ambas: 36 tenían diagnóstico de endometriosis, 11 fueron diagnosticadas de placenta previa y en 9 se encontraron tanto endometriosis como placenta previa.

El subgrupo de Obstetricia contaba con un total de 7045 historias que correspondían al total de mujeres a las que se les realizó una cesárea en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Cruces entre los años 2010 y 2018. **(Figura 2)**

Este grupo se dividió en función de si estas mujeres presentaron placenta previa o no. El grupo de mujeres con placenta previa fueron un total del 170 y el resto, 6875 el grupo control. En el grupo control se dispuso un subgrupo representativo para revisión manual de los datos. Este subgrupo se estableció mediante el número de registro, eligiendo 4 controles por cada placenta previa (los 2 precedentes y los dos siguientes a cada caso de placenta previa), que no presentaban esta patología, luego el grupo control fue de $170 \times 4 = 680$.

Los datos que se recogieron de estas historias fueron:

- ❖ Edad de la mujer en el momento del embarazo.
- ❖ Si durante el embarazo se le diagnosticó placenta previa y, de ser así, si se trataba de una placenta oclusiva (total o parcial) o no oclusiva (marginal o de inserción baja).
- ❖ Si la mujer estaba diagnosticada de endometriosis. En caso de estarlo, su estadificación según la Sociedad Americana de Fertilidad (ASRM) y si había presencia de endometriosis profunda.
- ❖ Si las mujeres con placenta previa y endometriosis habían realizado alguna técnica de reproducción asistida. También se miró, en el grupo control, si las mujeres solo con endometriosis habían usado alguna de estas técnicas para lograr el embarazo.
- ❖ El número de partos previos que tuvo cada una de las mujeres.
- ❖ En relación al embarazo, se recogen: la edad gestacional (semanas), el peso (en gramos) y si se trataba de un embarazo múltiple o no.

4.1.5. Análisis estadístico

Las tablas se realizarán con el total de las pacientes de la muestra.

Las variables cuantitativas se analizarán comparando sus medias, mediante la t de Student y el análisis de la varianza. La posible asociación entre las patologías a estudio se expresará mediante la “Odds Ratio” (OR) con su intervalo de confianza (IC) correspondiente. Se calculará, también, la χ^2 para las variables cualitativas. Se ha decidido establecer $p = 0,05$ como límite de significación estadística.

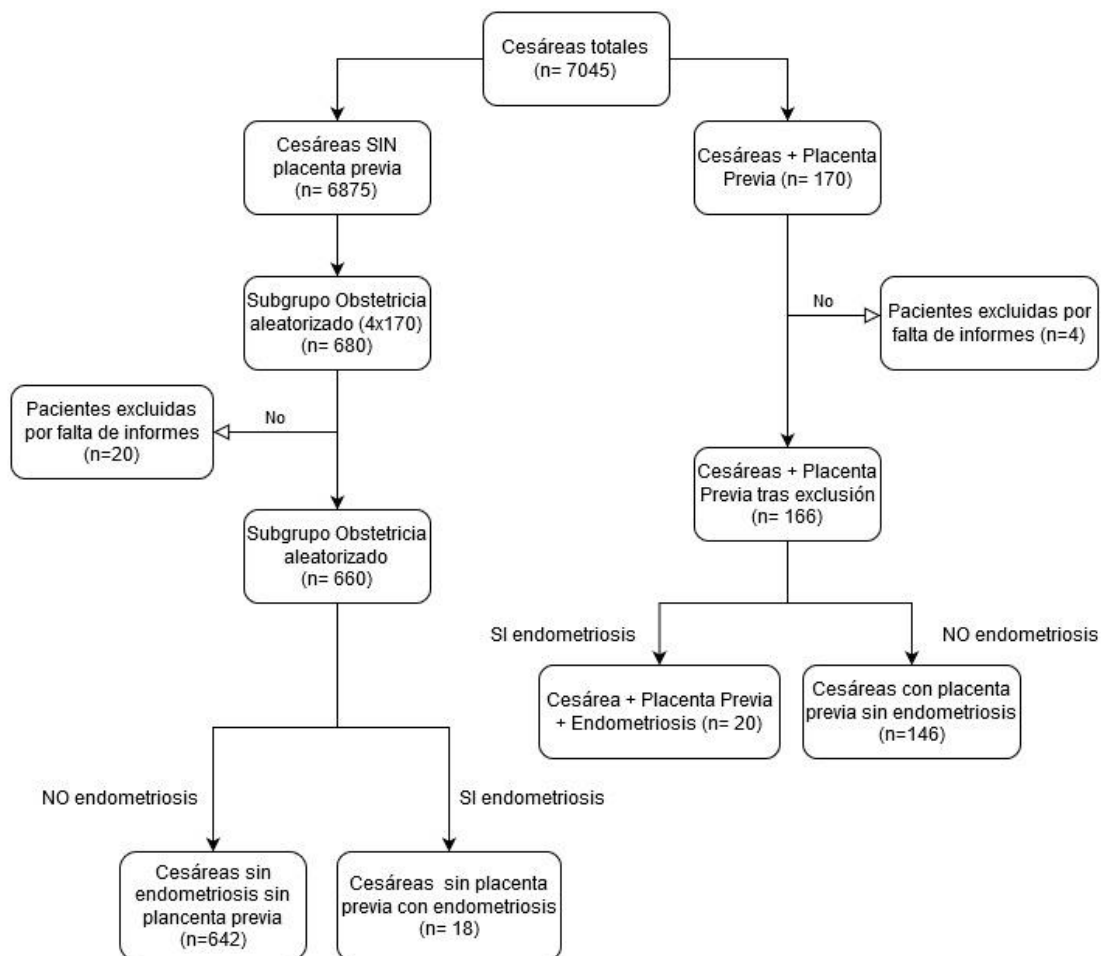


Fig. 2. “Flowchart” sobre el proceso de selección de las historias. De las 7045 historias iniciales, se dividió el grupo en dos. Por un lado, aquellas que habían presentado placenta previa, con un total de 170 casos. De estos 170, se descartaron 4 por falta de información. De las 166 historias con placenta previa, un total de 20 tenían diagnóstico de endometriosis, quedando así 146 casos sin endometriosis.

Por otro lado, se creó un grupo control aleatorizado con una n inicial de 680. Este grupo control aleatorizado se creó cogiendo 4 casos sin placenta previa por cada historia de cesárea + placenta previa (170x4). De estas 680, se descartaron 20 por falta de informes. De las 660 historias finales, 642 no tenían diagnóstico de endometriosis y un total de 18 sí estaban diagnosticadas.

5. RESULTADOS

5.1. ESTADIAJE DE LA ENDOMETRIOSIS

5.1.1. Endometriosis totales (tabla 4)

Tabla 4. Endometriosis totales (subgrupo TRA+ subgrupo Obstetricia).

	Nº Endometriosis	%	Asociada endometriosis profunda	% endometriosis profunda
Endometriosis I	6	7		
Endometriosis II	6	7		
Endometriosis III	38	46	1	3
Endometriosis IV	32	39	15	47
Endometriosis Profunda sola	1	1		
Endometriosis TOTAL	83	100		

En cuanto a la suma del total de endometriosis de ambos grupos, se observa como el mayor porcentaje son endometriosis graves (tipo III y tipo IV). En total un 39% de las endometriosis corresponden a las de tipo IV y un 46% a las de tipo III. La endometriosis profunda, se manifiesta en mayor porcentaje asociada a los casos grave, hasta el 47% de las endometriosis tipo IV llevan asociada endometriosis profunda.

5.1.2. Subgrupo TRA (Tabla 5)

Tabla 5. Endometriosis encontradas en el subgrupo TRA.

	Nº Endometriosis	%	Asociada endometriosis profunda	% endometriosis profunda
Endometriosis I	3	7		
Endometriosis II	4	9		
Endometriosis III	22	49	1	5
Endometriosis IV	16	36	8	50
Endometriosis TOTAL	45	100		

En este subgrupo, se ve que el mayor número de casos corresponde a endometriosis tipo III (moderada), con aproximadamente el 49% del total. En cuanto a las endometriosis profunda, el 50% de las endometriosis tipo IV llevan asociada endometriosis profunda y tan solo un 5% en el caso de la endometriosis tipo III. Los casos más leves de endometriosis, que corresponden a las de tipo I y II, se han encontrado en un porcentaje mucho menor, tan solo el 7% y el 9% del total, respectivamente.

5.1.3. Subgrupo Obstetricia (Tabla 6)

Tabla 6. Endometriosis encontradas en el subgrupo Obstetricia.

	Nº Endometriosis	%	Asociada endometriosis profunda	% endometriosis profunda
Endometriosis I	3	8		
Endometriosis II	2	5		
Endometriosis III	16	42		
Endometriosis IV	16	42	7	44
Endometriosis Profunda sola	1	3		
Endometriosis TOTAL	38	100		

Respecto a este subgrupo, se ve que el mayor porcentaje de casos corresponde a las endometriosis más graves, que serían de tipo III y IV con un 42% cada una de ellas. La endometriosis profunda, se encuentra asociada a la endometriosis tipo IV, presentado esta en el 44% de la tipo IV. También, se encuentra la endometriosis profunda sin asociación a ningún tipo en un 3% de los casos.

5.2. Estadiaje de la placenta previa

5.2.1. Placentas previa totales (Tabla 7)

En el total de placentas previas se observa que el mayor porcentaje pertenece a las oclusivas (tipo I y tipo II) y dentro de estas las de tipo I (ocluyen totalmente el OCI) son las más prevalentes, representando el 44,09% del total.

Por otro lado, un total del 12,90% está sin clasificar ya que no se encontró dicha información en la revisión de las historias clínicas.

Tabla 7. Total de placentas previas.

	Totales
	% Placenta Previa
Tipo I	44,09 (82/186)
Tipo II	21,505 (40/186)
Tipo III	17,74 (33/186)
Tipo IV	10,22 (19/186)
Sin estadiaje	12,90 (24/186)

5.2.2. Placentas previa subgrupo TRA (Tabla 8)

Respecto al subgrupo TRA, se observa que prácticamente la totalidad de las placentas previas son oclusivas totales (tipo I) con un 85%.

Tabla 8. Placentas previas en el subgrupo TRA.

	Subgrupo TRA
	% Placenta Previa
Tipo I	85 (17/20)
Tipo II	0
Tipo III	10 (2/20)
Tipo IV	5 (1/20)

5.2.3. Placentas previa subgrupo Obstetricia (Tabla 9)

Por último, en relación a las placentas previas en el subgrupo de Obstetricia, se ve que sigue el patrón de las anteriores, encontrando así, el mayor porcentaje de estas en el grupo de las oclusivas (tipo I y tipo II), sobre todo en las de tipo I (39,16%).

Se observa también, que hasta un 14,46% de ellas está sin estadiar, ya que no se encontró el tipo en la revisión de las historias clínicas.

Tabla 9. Placentas previas en el subgrupo Obstetricia.

	Subgrupo Obstetricia
	% Placenta Previa
Tipo I	39,16 (65/166)
Tipo II	24,10 (40/166)
Tipo III	13,85 (23/166)
Tipo IV	8,43 (14/166)
Sin estadiaje	14,46 (24/166)

5.3. COMPARACIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS ENTRE LAS PACIENTES CON Y SIN PLACENTA PREVIA

5.3.1. Comparación de los datos clínicos entre las pacientes con y sin placenta previa en el subgrupo TRA. (Tabla 10)

La edad media de las pacientes en el grupo con placenta previa ha sido de 34,55 años, muy semejante a la del grupo sin placenta previa, la cual ha sido de 34,78 años. Por lo que no se ven diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al número de embarazos previos, tan solo el 10% de las mujeres con placenta previa había tenido uno previo, mientras que hasta un 19% de las que no presentaban la patología tenían hijos previos. En este caso tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas.

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso medio del recién nacido, con una media de 2783,16 gramos en las pacientes con placenta previa y de 2768,87 gramos en las que no la presentaban.

Esto mismo sucede con la edad gestacional al parto y con la presencia de HTA durante el embarazo. Ambas variables no presentan diferencias estadísticamente significativas. La edad gestacional ronda en ambos grupos las 37 semanas. Cabe mencionar que ninguna paciente con placenta previa presentó HTA durante el embarazo, mientras que hasta un 11,1% del grupo sin placenta previa sí que lo hizo.

En la única variable que se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas ha sido en el embarazo múltiple. Se ha encontrado que un 15% de las mujeres con placenta previa han tenido un embarazo múltiple, y este porcentaje aumenta hasta el 42,2% en el grupo sin la patología a estudio.

Tabla 10. Datos clínicos entre las pacientes con y sin placenta previa en el subgrupo TRA.

Subgrupo TRA			
	Cesáreas con placenta previa (n= 20)	Cesáreas sin placenta previa (n= 226)	P valor
Edad (años)	34.55 ± 3.379	34.78 ± 3.30	0.728
Embarazos previos (%)	10	19	0.3169
Peso medio del recién nacido (g)	2783.16 ± 466.14	2768.87 ± 758.63	0.7726
Embarazo múltiple í (%)	15	42.2	0.01724
HTA sí (%)	0	11.1	0.1166
Edad gestacional al parto (semanas)	37.32 ± 3.33	37.00 ± 2.17	0.213

5.3.2. Comparación de los datos clínicos entre las pacientes con y sin placenta previa en el subgrupo Obstetricia. (Tabla 11)

En el subgrupo de Obstetricia, la edad media de las mujeres fue de 36,33 años para aquellas que presentaban placenta previa y de 34,95 años para aquellas que no. Por lo que en este caso, sí se observa una diferencia estadísticamente significativa.

En este grupo también se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en el peso medio del recién nacido y en la edad gestacional en el momento del parto. En el caso del peso medio del recién nacido, este ha sido de 2877,41 gramos en las mujeres con placenta previa y de 3094,29 en las mujeres sin ella. La edad gestacional, por su parte, ha sido de 36,86 semanas para el primer grupo y de 38,28 semanas para el segundo.

Donde no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas han sido en el porcentaje de embarazos previos y en de los embarazos múltiples. Para los embarazos previos, el porcentaje ha sido de un 41,6% para las mujeres con placenta previa y de un 35,7% para las que no tenían. Respecto al porcentaje de embarazos múltiples este ha sido de un 9% para el primer grupo y de un 13,6% para el segundo.

Tabla 11. .Datos clínicos entre las pacientes con y sin placenta previa en el subgrupo Obstetricia.

Subgrupo Obstetricia			
	Cesáreas con placenta previa (n= 166)	Cesáreas sin placenta previa (n= 660)	P valor
Edad (años)	36.33± 4.02	34.95± 4.61	0.00096
Embarazos previos sí (%)	41.6	35.7	0.1657
Peso medio del recién nacido (g)	2877.41 ± 618.92	3094.29 ± 829.87	< 0,0000
Embarazo múltiple sí (%)	9	13.6	0.1176
Edad gestacional al parto (semanas)	36.86±2.49	38.28± 3.11	< 0,0000

Cabe mencionar que ha habido 29 pacientes que han formado partes de ambas series (TRA y Obstetricia), distribuyéndose de tal manera:

- ❖ 5 tenían endometriosis y placenta previa
- ❖ 3 presentaban solamente endometriosis, sin placenta previa
- ❖ 4 desarrollaron solo placenta previa, sin endometriosis
- ❖ Las 17 restantes, no tenían diagnóstico ni de endometriosis ni de placenta previa.

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO TRA

5.4.1. Estudio de la asociación entre la endometriosis y la placenta previa en el subgrupo TRA (Tabla 12)

De entre las cesáreas que habían concebido gracias a técnicas de reproducción asistida, se han encontrado un total de 9 mujeres con diagnóstico de endometriosis con placenta previa durante el embarazo, lo que supuso una frecuencia del 20% (9/45). Por el contrario, un total de 11 mujeres sin endometriosis tuvieron placenta previa, lo cual supuso un 5,47 % (11/201). Por tanto, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la endometriosis y la placenta previa en este subgrupo. (OR= 4, 32; 95% IC [1,67- 11,17; P = 0,0026)

Tabla 12. Asociación entre la endometriosis y la placenta previa en el subgrupo TRA.

Subgrupo TRA				
	Endometriosis si	Endometriosis no	OR (IC 95%)	P valor
% Placenta previa	20 (9/45)	5,47 (11/201)	4, 32 [1,67- 11,17]	0,0026

5.4.2. Análisis comparativo de las variables clínicas

Para valorar la posible existencia de factores de confusión, hicimos un análisis comparativo de las variables clínicas antes mencionadas.

5.4.2.1. Edad de las mujeres

La edad media de las mujeres con endometriosis y placenta previa ha sido de 34 (\pm 3,35) años, mientras que aquellas sin placenta previa han presentado una edad de 34,08 (\pm 2,53) años, por lo que no se ha visto una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,9457$).

En el grupo control de mujeres sin endometriosis pero con placenta previa esta edad ha sido de 35 (\pm 3,49) años, y en aquellas sin placenta previa de 34, 91 (\pm 3,42) años, no encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,9356$). (**Tabla 13**)

5.4.2.2. Embarazos previos

El porcentaje de embarazos previos en el grupo de mujeres endometriósicas y con placenta previa ha sido del 11,11%, por el contrario, en aquellas sin placenta previa ha sido del 19,44%, no encontrándose así diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,5586$).

En cuanto al grupo de no endometriosis con placenta previa, este porcentaje ha sido del 9,09%, mientras que en aquellas sin placenta previa se eleva al 18,95%, aun así, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,4112$). (**Tabla 13**)

5.4.2.3. Peso del recién nacido

Respecto al peso medio de los recién nacidos en el grupo de endometriosis, ha sido de 2882,5 (\pm 316,57) gramos en aquellas con placenta previa y de 2670,91 (\pm 674,18) gramos en las que no presentaban placenta previa, por lo que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,195$).

En las no endometriósicas este peso medio ha sido de 2710,90 (\pm 554,37) gramos en las que asociaban placenta previa y de 2787,62 (\pm 773, 98) gramos, no encontrándose tampoco diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,6712$). (**Tabla 13**)

5.4.2.4. Embarazo múltiple

En cuanto al porcentaje de embarazos múltiples, en el grupo con endometriosis ha sido del 0% en aquellas con placenta previa y del 48,57% en aquellas sin placenta previa, viéndose así, una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,007607$).

En el grupo sin endometriosis, este porcentaje ha sido del 27,27% en las que asociaban placenta previa y del 42,05% en las que no presentaban la patología, no encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,365$). (**Tabla 13**)

5.4.2.5.HTA durante el embarazo

Respecto al porcentaje de HTA asociada al embarazo en el grupo con endometriosis, no se ha encontrado ningún caso en el grupo con placenta previa, y en el de sin placenta previa ha sido del 16,67 %, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,1883$).

En el grupo sin endometriosis, tampoco ha habido ningún caso en las que asociaban placenta previa; mientras para aquellas sin endometriosis y sin placenta previa ha sido del 10%, no viendo tampoco diferencias estadísticamente significativas ($p=0,2704$). (**Tabla 13**)

5.4.2.6.Edad gestacional al parto

Por último, en relación a la media de edad gestacional, esta ha sido de 37, 55 ($\pm 1,33$) semanas para las mujeres endometriósicas con placenta previa, y de 37, 55 ($\pm 2,86$) semanas en las que no asociaban placenta previa, no encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).

En las mujeres no endometriósicas ha sido de 36,54 ($\pm 2,66$) semanas en las que tenían placenta previa, mientras en las que no presenta placenta previa ha sido de 37,28 ($\pm 3,42$) semanas; por tanto, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3977$). (**Tabla 13**)

5.4.3. Otros análisis

Dado el reducido número de casos no pudo llevarse a cabo un análisis multivariante o de regresión para aislar el efecto del embarazo múltiple de la endometriosis.

Tabla 13. Variables clínicas del subgrupo TRA.

	Cesáreas con endometriosis			Cesáreas sin endometriosis		
	Placenta Previa sí (n=9)	Placenta Previa no (n=36)	P valor	Placenta Previa sí (n= 11)	Placenta Previa no (n= 190)	P valor
Edad media \pm DS (años)	34.00 \pm 3.35	34.08 \pm 2.53	0.9457	35.00 \pm 3.49	34.91 \pm 3.42	0.9356
Embarazo previo sí (%)	11.11	19.44	0.5586	9.09	18.95	0.4122
Peso medio del recién nacido media \pm DS (g)	2882.50 \pm 316.58	2670.91 \pm 674.18	0.195	2710.90 \pm 554.37	2787.62 \pm 773.98	0.6712
Embarazo múltiple sí (%)	0	48.57	0.007607	27.27	41.05	0.365
HTA sí (%)	0	16.67	0.1883	0	10.00	0.2704
Edad gestacional al parto media \pm DS (semanas)	37.56 \pm 1.33	37.56 \pm 2.86	1	36.54 \pm 2.66	37.28 \pm 3.42	0.3977

5.5.ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO OBSTETRICIA

5.5.1. Estudio de la asociación de la placenta previa y la endometriosis en el subgrupo Obstetricia (Tabla 14)

Del total de cesáreas que presentaban placenta previa, se han encontrado un total 20 pacientes que tenían diagnóstico de endometriosis, siendo así la frecuencia en este grupo, del 12,05% (20/166). Por el contrario, en las cesáreas sin placenta previa, se han encontrado 18 endometriosis, lo que ha supuesto una frecuencia del 2,73% (18/660). Por lo tanto, se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre ambas patologías. (OR = 4,89; [2, 52- 9, 47]; P< 0,001)

Tabla 14. Asociación entre la placenta previa y la endometriosis en el subgrupo Obstetricia.

Subgrupo Obstetricia				
	Placenta Previa si	Placenta previa no	OR (IC 95%)	P valor
% Endometriosis	12,05 (20/166)	2,73 (18/ 660)	4.89 [2,52-9,47]	< 0.0001

5.5.2. Análisis comparativo de las variables clínicas

Para valorar la posible existencia de factores de confusión, hicimos un análisis comparativo de las variables clínicas antes mencionadas.

5.5.2.1. Edad de las mujeres

La media de edad de las mujeres cesareadas con placenta previa y endometriosis ha sido de 36,09 ($\pm 5,19$) años, mientras que en las que no presentaban endometriosis ha sido de 36,39 ($\pm 3,84$) años; no siendo estadísticamente significativo ($p=0,8205$).

Por otro lado, la edad media de las mujeres cesareadas sin placenta previa pero con endometriosis ha sido de 35,56 (± 3.35) años, y en el grupo sin endometriosis ha sido de 34,94 ($\pm 4,64$) años, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,4795$). (**Tabla 15**)

5.5.2.2. Embarazos previos

El porcentaje de embarazos previos en las mujeres cesareadas con placenta previa y endometriosis ha sido de un 19%, mientras que en las que no presentaban endometriosis aumenta a un 44,8%, encontrando así una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,02507$).

En el grupo de cesáreas sin placenta previa, las mujeres con endometriosis han presentado un porcentaje del 11,1%, mientras que en las que no tenían endometriosis sube a un 36,5%; encontrando también, una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,02698$). (**Tabla 15**)

5.5.2.3. Peso del recién nacido

Respecto a la media del peso del recién nacido, se encuentra que en las cesáreas con placenta previa y endometriosis ha sido de 3,022 (\pm 604,09) gramos, y en las cesáreas sin endometriosis ha sido de 2856 (\pm 620,27) gramos; no encontrando así diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,2514$)

En cuanto a las cesáreas sin placenta previa pero con endometriosis, el peso ha sido de 2995 (\pm 498,38) gramos, mientras que en las cesáreas sin endometriosis ha sido de 3097,13 (\pm 837, 48) gramos; no encontrando tampoco diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,4129$) (**Tabla 15**)

5.5.2.4. Embarazo múltiple

El porcentaje de embarazos múltiples en cesáreas con placenta previa y endometriosis ha sido del 9,55 % y en las no endometriósicas del 9%, no encontrando por tanto, diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,9335$).

Respecto al grupo de cesáreas sin placenta previa este porcentaje aumenta a 22,2% en las mujeres endometriósicas y 13,3% en las no endometriósicas; pero tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,2763$). (**Tabla 15**)

5.5.2.5. Edad gestacional al parto

Por último, en cuanto a la media de la edad gestacional, en las cesáreas con placenta previa y endometriosis ha sido de 37, 52 (\pm 2,56) semanas, mientras que en las no endometriósicas ha sido de 36,78 (\pm 2,47) semanas, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,2143$).

En el grupo de cesáreas sin placenta previa, las endometriósicas han presentado una edad gestacional de 38,83 (\pm 1,50) semanas y en las no endometriósicas ha sido de 38,27 (\pm 3,14); no viendo diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,1473$). (**Tabla 15**)

Tabla 15. Variables clínicas del subgrupo Obstetricia.

	Cesáreas con placenta previa			Cesáreas sin placenta previa		
	Endometriosis sí (n= 20)	Endometriosis no (n= 146)	P valor	Endometriosis sí (n= 18)	Endometriosis no (n= 642)	P valor
Edad media ± DS (años)	36.09 ±5.19	36.36 ±3.84	0.8205	35.55 ±3.53	34.94 ±4.64	0.4795
Embarazo previo sí (%)	19.0	44.8	0.0250	11.1	36.5	0.02698
Peso medio del recién nacido media ± DS (g)	3022.38 ±604.09	2856.41 ±620.27	0.2514	2995 ±498.38	3097.13±837.48	0.4129
Embarazo múltiple sí (%)	9.5	9	0.9335	22.2	13.3	0.2763
Edad gestacional al parto media ± DS (semanas)	37.52 ±2.562	36.76 ±2.47	0.2143	38.833 ±1.505	38.27 ±3.145	0.1473

5.5.3. Análisis de los embarazos previos como factor de confusión.

Dado que como se ha visto en el apartado anterior (5.5.2.2.) la existencia de un embarazo previo era significativamente diferente en el grupo con placenta previa que en el grupo sin placenta previa. Por lo que interesaba analizar la posibilidad de que la mayor frecuencia de placenta previa entre las mujeres con endometriosis fuera secundaria a la mayor frecuencia de embarazo previo y no a la propia endometriosis.

Para ello se ha realizado el test de χ^2 entre embarazo previo y placenta previa y encontramos un valor de χ^2 de 1,84; con una $p = 0,087$. Ello pone de manifiesto que son dos variables independientes. (Tabla 16)

Tabla 16. Análisis de independencia entre la placenta previa y el embarazo previo. $\chi^2 = 1,84$, $p = 0,087$.

		Embarazo previo	
		SI	NO
Placenta Previa	SI	70	99
	NO	235	422

Adicionalmente, realizamos el mismo análisis estadístico entre la placenta previa y la endometriosis y encontramos un valor de χ^2 de 26,26 con una $p = 0.000$. Ello pone de manifiesto que son dos variables dependientes. (Tabla 17)

Tabla 17. Análisis de independencia entre la placenta previa y la endometriosis. $\chi^2 = 26,26$; $p = 0,000$

		Endometriosis	
		SI	NO
Placenta previa	SI	20	146
	NO	18	642

5.6. PORCENTAJE DE PLACENTAS PREVIAS EN CADA ESTADÍO DE ENDOMETRIOSIS.

5.6.1. Totales (Tabla 18 y 19)

En esta tabla, se refleja el porcentaje de placentas previas que se han encontrado en el total de cada estadio de endometriosis. Así, se ha visto que del total de endometriosis estadio I, el 16,66% (1/6) presentaban placenta previa; en el estadio II el 33,33% (2/6), en el estadio III el 26,32% (10/38), en el estadio IV el porcentaje aumenta hasta el 37,5% (12/32) y en la endometriosis profunda un 23,53% (4/17) han presentado placenta previa en el embarazo.

Se realiza el test χ^2 para estudiar si existe una asociación entre el estadio y el porcentaje de placentas previas, pensando que a mayor estadio hay mayor porcentaje de placentas previas. Se obtiene una χ^2 de 1,62 y una p de 0,65, no viendo por tanto una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 18. Porcentaje de placentas previas asociada a las endometriosis totales. $\chi^2 = 1,62$; $p = 0,65$

	Totales
	% Placenta Previa
Endometriosis I	16,66 (1/6)
Endometriosis II	33,33 (2/6)
Endometriosis III	26,32 (10/38)
Endometriosis IV	37,5 (12/32)
Endometriosis Profunda (sola o asociada)	23,53 (4/17)

Tabla 19. Porcentaje de placentas previas totales juntando por un lado los estadios I y II y por otro, los estadios III y IV. OR= "Odds Ratio". IC= intervalo de confianza. $\chi^2 = 0,199$; $p = 0,65$

	% Placenta Previa	OR, 95% IC	P valor
Endometriosis I + II	25 (3/12)		
Endometriosis III+ IV	31,43 (22/70)		
		1,33 [0,31-5,69]	0,697

En esta otra tabla se han sumado el total de endometriosis estadio I y II por un lado, y por el otro, el total de endometriosis estadio III y IV, donde se observa que del total del primer grupo el 25% (3/12) presentó placenta previa, y que del total del segundo grupo el 31,43% (22/70) presentó esta patología.

Para comprobar que existe una diferencia significativa se calcula la OR, que da 1,33 con un intervalo de confianza al 95% de [0,31-5,69] y una p del 0,697, no encontrando así diferencias estadísticamente significativas. También se realiza el test de χ^2 que da 0,199 con un p de 0,65; no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

5.6.2. Subgrupo TRA (Tabla 20 y 21)

Tabla 20. Porcentaje de placenta previa asociada a las endometriosis del subgrupo TRA. $\chi^2= 5,37$; p = 0,15

	Totales
	% Placenta Previa
Endometriosis I	0 (0/3)
Endometriosis II	0 (0/4)
Endometriosis III	13,64 (3/22)
Endometriosis IV	37,5 (6/16)
Endometriosis Profunda (sola o asociada)	44,44 (4/9)

En el subgrupo TRA se observa que del total de endometriosis en estadio I y estadio II, no se han encontrado ninguna de ellas asociada a placenta previa. Todas las placentas previas de este grupo se han asociado a los estadios más graves de endometriosis, encontrando así que el 13,64% (3/22) del estadio III se ha acompañado de esta patología y que el 35,7 % (6/16) del estadio IV tenía asociada placenta previa. Además, el 44,44% (4/9) de las endometriosis profundas también se asociaba a la patología.

Para comprobar que esta asociación entre ambas patologías era algo significativo, se ha calculado la χ^2 que ha sido de 5,37 con una p de 0,15; no encontrando por tanto, una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 21. Porcentaje de placentas previas subgrupo TRA, juntando por un lado los estadios I y II y por otro, los estadios III y IV. OR= "Odds Ratio". IC= intervalo de confianza $\chi^2 = 2,07$; $p = 0,15$.

	% Placenta Previa	OR, 95% IC	P valor
Endometriosis I + II	0 (0/7)		
Endometriosis III+ IV	23,68 (9/38)		
		0,20 [0,01- 3,97]	0,15

El siguiente paso ha sido juntar las placentas previas de los estadios I y II por un lado y por el otro las de los estadios III y IV. Todas las placentas previas encontradas en el subgrupo TRA, se han asociado al segundo grupo, encontrado así, que el 23,68% (9/38) de las endometriosis en estadio III y IV tenían esta patología.

Igual que en caso anterior, se ha calculado la OR, que ha sido de 0,20 (95% IC [0,01- 3,97]) con una p de 0,29; lo que indica que no existe una asociación estadísticamente significativa. También se ha calculado la χ^2 que ha sido de 2,07 y una p de 0,15, no encontrando tampoco, significación estadística.

5.6.3. Subgrupo Obstetricia (Tabla 21 y 22)

Tabla 22. Porcentaje de placentas previas asociadas a la endometriosis en el subgrupo Obstetricia. $\chi^2 = 2,36$; $p = 0,50$.

	Totales
	% Placenta Previa
Endometriosis I	33,33 (1/3)
Endometriosis II	100 (2/2)
Endometriosis III	56,25 (9/16)
Endometriosis IV	50 (8/16)
Endometriosis Profunda (sola o asociada)	25 (2/8)

En cuanto al subgrupo de Obstetricia, el porcentaje de placenta previa encontrado en cada estadio ha sido del 33,33% (1/3) para la endometriosis en estadio I, del 100% (2/2) para el estadio II, del 56,25% (9/16) para el estadio III y del 50% (8/16) para el estadio IV. Además en la endometriosis profunda, el 25% estaba también asociado a placenta previa.

Como en los casos anteriores, se ha realizado el test χ^2 que ha sido de 2,36 con una p de 0,50; no viendo que haya una relación estadísticamente significativa entre ambas patologías.

Tabla 23. Porcentaje de placentas previas subgrupo Obstetricia, juntando por un lado los estadios I y II y por otro, los estadios III y IV. OR= "Odds Ratio". IC= intervalo de confianza $\chi^2 = 0,08$; p = 0,77.

	% Placenta Previa	OR, 95% IC	P valor
Endometriosis I + II	60 (3/5)		
Endometriosis III+ IV	53,13 (17/32)		
		1,32 [0,19- 9,02]	0,77

Al juntar los estadios I y II y III y IV, se ve que el porcentaje de placenta previa ha sido del 60% (3/5) para el primer grupo y del 53,13% (17/32) para el segundo.

La OR ha sido de 1,32 (95% IC [0,19- 9,02]) con una p de 0,77, no siendo estadísticamente significativo. El test de la χ^2 ha sido de 0,08 con un p de 0,77, no viendo tampoco una asociación estadísticamente significativa.

6. DISCUSIÓN

La endometriosis es una enfermedad conocida desde hace años, pero cuya fisiopatología sigue siendo incierta; así como, su etiología, historia natural, tratamiento y repercusiones en las mujeres. Se trata de una patología que se ha asociado con numerosos trastornos como el lupus, el Síndrome de Sjögren, el hipotiroidismo autoinmune, el asma, etc. (Porpora et al., 2019; Shigesu et al., 2019)

La teoría que hoy en día sigue siendo la más aceptada en cuanto a su etiología es la de la menstruación retrógrada, que lleva a las células endometriales a implantarse en zonas anómalas.

Uno de los problemas que plantea esta enfermedad es que aunque se clasifique en diferentes estadios (la más utilizada es la clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva ASRM), esta clasificación tiene sus limitaciones; y es que, no se ha encontrado una correlación entre el estadio y la clínica de dolor o el pronóstico del tratamiento. Otro problema que plantea, es que al ser una patología tan polimórfica, hay muchas pacientes asintomáticas que pasan desapercibidas, pudiendo tener endometriosis muy extensas sin clínica ninguna.

Diversos estudios han analizado la influencia de la endometriosis en los resultados perinatales, encontrando un aumento de riesgo de aborto, preeclampsia, bajo peso en el recién nacido, parto pretérmino, entre muchos otros (Li et al., 2017; Harada et al., 2016; Berlac et al., 2017; Zullo et al., 2017; Lalani et al., 2018). La relación de la endometriosis con la placenta previa, sin embargo, es algo todavía novedoso. Los estudios realizados hasta el momento presentan algunas limitaciones como:

- 1) La discrepancia a la hora de diagnosticar la endometriosis, aceptando algunos estudios solo a aquellas diagnosticadas mediante pruebas invasivas (laparoscopia o laparotomía), mientras que otros aceptaban tanto a aquellas mujeres con diagnóstico quirúrgico, como a las que solo tenían por imagen.
- 2) En la mayoría de los casos, las pacientes con endometriosis conciben mediante técnicas de reproducción asistida, lo que hará que haya un

importante sesgo, ya que estas técnicas de por sí ya aumentan el riesgo de placenta previa.

- 3) La diferencia en el número de pacientes a estudio en los diferentes trabajos. En aquellos donde había escaso número de mujeres en el grupo control, daba lugar a resultados no significativos.

Nuestro estudio, en comparación, tiene varias fortalezas, entre las que se encuentran:

- 1) Las pacientes de ambos subgrupos pertenecen todas al mismo centro, teniendo así, criterios diagnósticos uniformes.
- 2) El mismo investigador ha realizado una revisión directa de todas las historias clínicas.
- 3) Se ha hecho un abordaje de dos grupos poblacionales diferentes.
- 4) Se ha valorado la influencia de los diferentes estadios de la endometriosis, hecho no valorado en profundidad previamente en la literatura.
- 5) Se ha procedido al descarte de posibles factores de confusión.
- 6) Se han obtenido resultados prácticamente idénticos en los dos subgrupos (OR de 4,32 y 4,89).

En los trabajos publicados a día de hoy, tanto en artículos como en revisiones se analiza esta asociación entre la endometriosis y las diferentes complicaciones perinatales, entre las que está placenta previa. En estos se explica que el endometrio ectópico de las mujeres con endometriosis funciona de forma anormal tanto molecular como funcionalmente, lo que deriva en una disfunción del crecimiento, de la maduración y de la decidualización endometrial, junto con, defectos en la remodelación de las arterias espirales y defectos en la placentación profunda (Brosens et al., 2012). Esto defectos en la remodelación arterial podrían explicar el aumento de riesgo de preeclampsia (Brosens et al., 2013). Además, la endometriosis también se asocia con procesos inflamatorios crónicos a nivel pélvico y con incrementos de los niveles de prostaglandinas y citoquinas (Pizzo et al., 2002; Rakhalia et al., 2013). Este aumento de mediadores inflamatorios estimulan la

contracción del miometrio, derivando en partos pretérminos (Petraglia et al., 2012). Las contracciones uterinas también se ven alteradas por esta patología, tanto en amplitud como en frecuencia, lo que afecta al transporte y a la implantación del embrión. Por último, la disperiostasis uterina podría ser la causa del aumento de riesgo de placenta previa en estas mujeres. (Vercellini et al., 2012)

Sin embargo, muchas de estas publicaciones, no tienen en cuenta los posibles sesgos de selección, y no discriminan entre las mujeres que conciben espontáneamente o mediante técnicas de reproducción. Este es el caso de Berlac et al. (2017) donde no se tuvo en cuenta si las pacientes habían concebido mediante estas técnicas. Lo mismo sucede en el trabajo de Saraswat et al. (2016) donde solo se tuvo en cuenta si las mujeres tenían confirmación de la endometriosis quirúrgicamente o no.

Por otro lado, hay trabajos donde solo estudian la posible asociación de ambas patologías únicamente en aquellas mujeres que conciben gracias a técnicas de reproducción asistida, por lo que luego esos resultados no se pueden extrapolar a la población general, además de que, estas técnicas de por sí ya aumenta el riesgo de placenta previa. Entre ellos encontramos los trabajos publicados por Takemura et al. (2013); Tatsuya et al. (2016) y Benaglia et al. (2016).

En contraposición, el estudio realizado por Lin et al. (2015) incluye a mujeres que concibieron de forma espontánea, sin técnicas de reproducción. Todas ellas además eran nulíparas y el diagnóstico de endometriosis se había realizado previamente de forma invasiva.

Aunque el diagnóstico certero de endometriosis es mediante técnicas invasivas y la mayoría de estudios solo seleccionan a pacientes que tengan este diagnóstico de certeza, hay otros que se basan únicamente en diagnósticos por imagen o simplemente por la información que da la paciente. En el trabajo publicado por Harada et al. (2016) sucede eso. En este estudio se incluyeron a mujeres japonesas con gestación simple y el diagnóstico de endometriosis se basó en un cuestionario y/o la información que tenía previamente la paciente ya que no disponían de acceso a las historias clínicas. Aun así, la asociación con la placenta previa fue estadísticamente significativa, pero sin olvidar que la información fue limitada y poco objetiva.

En nuestro estudio, tanto en el subgrupo TRA como en el de Obstetricia, se incluyen a pacientes cuyo diagnóstico de endometriosis fue mediante laparoscopia o laparotomía y pacientes a las que se les diagnosticó mediante pruebas de imagen repetidas en el tiempo.

En nuestra población hemos estudiado; por un lado, a mujeres que habían concebido gracias a técnicas de reproducción asistida (subgrupo TRA) en las que se buscó si tenían diagnóstico de endometriosis y si tuvieron placenta previa durante el embarazo; y por otro lado, a mujeres a las que se les realizó una cesárea (subgrupo Obstetricia), y se buscó entre las que tenían placenta previa y las que no cuántas había con diagnóstico de endometriosis.

En el subgrupo TRA, la frecuencia de placenta previa que hemos encontrado entre las pacientes con endometriosis ha sido del 20% (9/45) y en las no endometriósicas del 5,47% (11/201), lo que supuso una OR de 4,32 (95% IC [1,67-11,17]; $p=0,0026$). En el subgrupo Obstetricia, entre las mujeres con placenta previa, la frecuencia de endometriosis fue del 12,05% (20/266) y del 2,73% (18/660) en las que no presentaban placenta previa; esto supuso una OR de 4,89 (95% IC [2,52-9,47]; $p < 0,001$).

Queda demostrado que en ambos grupos la relación entre la endometriosis y la placenta previa es significativa, encontrando resultados casi idénticos en ambos grupos. En el subgrupo TRA la OR para esta asociación ha sido de 4,32; y en el subgrupo Obstetricia de 4,89. En cuanto a las otras variables analizadas, no se han encontrado resultados estadísticamente significativos ni para la edad de la mujer, ni para el peso del recién nacido, el embarazo múltiple o la edad gestacional al parto. En el subgrupo de Obstetricia hemos realizado un análisis multivariante donde comprobamos que la placenta previa y el embarazo previo son dos variables independientes, cosa que no sucede entre la endometriosis y la placenta previa, ya que confirmamos que son dos variables dependientes.

Con nuestro estudio también hemos corroborado que aquellas mujeres que requieren de técnicas de reproducción asistida para concebir, tienen diagnóstico de endometriosis grave (no encontramos ningún caso de endometriosis leve), siendo en

estas el riesgo de placenta previa mayor; ya que también hemos comprobado que son en estos casos donde se encuentra el mayor porcentaje de placentas previas.

La relación del estadiaje de la endometriosis con la frecuencia previa no había sido analizada con detalle, entre los artículos revisados únicamente Harada et al. (2016) hacían distinción entre los diferentes estadios y la frecuencia de placenta previa en cada uno de ellos. Se ha descrito que la severidad de la endometriosis se asocia a mayor frecuencia de dolor y peores resultados reproductivos (Ballard et al., 2008; Barnhart et al., 2002). En nuestra población total, el porcentaje de placenta previa según los estadios fue del 16,66% (1/6) para el estadio I, del 33,33% (2/6) para el estadio II, del 26,32% (10/38) para el estadio III y del 37,5% (12/32) para el estadio IV. Además el 23,53% (4/7) de las placentas previas estaban asociadas a endometriosis profunda. En el subgrupo TRA este porcentaje fue del 13,64% (3/22) para el estadio III, del 37,5% (6/16) para el estadio IV y el 44,4% (4/9) estaba asociado a endometriosis profunda. En este subgrupo no se encontró ninguna placenta previa en los estadios más leves. En el subgrupo Obstetricia, el porcentaje de placentas previas fue del 33,33% (1/3) para el estadio I, del 100% (2/2) para el estadio II, del 56,25% (9/16) para el estadio III, del 50% (8/16) para el estadio IV y un 25% (2/8) estaba asociado a endometriosis profunda.

Cuando analizamos conjuntamente las endometriosis totales en estadio I y II frente a los estadios III y IV, hallamos una frecuencia de placenta previa del 25% (3/12) para el primer grupo y del 31,43% (22/70) significativamente no diferentes (OR= 1,33; 95% IC [0,31-5,69]; p=0,697). En el subgrupo TRA los porcentajes fueron del 0% para el primer grupo y del 23,68% (9/38), no siendo estadísticamente significativo (OR= 0,20; 95% IC [0,01-3,97]; p= 0,15). En el grupo de Obstetricia, los porcentajes fueron del 60% (3/5) para el estadio I+II y del 53,13% (17/32) para los estadios III+IV, no siendo tampoco estadísticamente significativo (OR= 1,32; 95% IC [0,19-9,02]; p= 0,77).

6.1.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En cuanto a las limitaciones encontradas en nuestro estudio, han sido las siguientes:

- 1) El subgrupo TRA solamente incluye a mujeres que concibieron mediante estas técnicas, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a la población general.
- 2) En el subgrupo TRA todas aquellas que eran infértiles debido a la endometriosis, tenían la mayoría diagnóstico de las formas más severas, lo que nos hace presuponer que las formas leves de endometriosis pasan desapercibidas y no dan sintomatología tan florida ni infertilidad.
- 3) Ha habido pacientes de ambos subgrupos han tenido que ser descartadas ya que no se disponía de datos en el Osabide Global por pertenecer a otra comunidad autónoma, o porque su historia era de antes de la digitalización y no estaban los documentos necesarios escaneados.

6.2. CONCLUSIONES

- 1) En el subgrupo de TRA hemos encontrado una frecuencia de placenta previa del 20% (9/45) entre las mujeres con endometriosis, frente al 5,47% (11/201) en las mujeres sin endometriosis, siendo la asociación entre la endometriosis y la placenta previa estadísticamente significativa. (OR= 4,32; [1,67- 11,17; P = 0,0026)
- 2) En el subgrupo Obstetricia hemos encontrado una frecuencia de endometriosis del 12,05% (20/166) entre las mujeres con placenta previa, frente al 2,73% (18/660) en las mujeres sin placenta previa, siendo la asociación entre estas patologías estadísticamente significativa. (OR = 4,89; [2,52- 9,47]; p< 0,001)
- 3) En el subgrupo Obstetricia, queda demostrado que la placenta previa y la endometriosis son dos variables dependientes. ($\chi^2= 26,26$; p < 0.00001)
- 4) El mayor porcentaje de endometriosis encontradas pertenecen a los casos más graves, el 46% de las endometriosis totales son estadio III y el 39% estadio IV, además el 47% de este último estadio están asociadas con endometriosis

profunda. Todo esto nos hace pensar que los casos más leves pasan desapercibidos por falta de sintomatología.

- 5) En ambos subgrupos, la placenta previa es más prevalente en los casos más graves de endometriosis, que son los estadios III y IV. En total el 26,32% (10/38) de los casos se han asociado con el estadio III y un 37,5% (12/32) con el estadio IV. Además el 23,53% (4/17) del estadio IV iba asociado a endometriosis profunda. Aun así, no se encontró una relación estadísticamente significativa ($\chi^2= 1,62$, $p = 0,65$).
- 6) La asociación de la placenta previa y la endometriosis abre nuevas vías de conocimiento relativas a la disfunción del endometrio en las pacientes con endometriosis.
- 7) Los clínicos deben ser conscientes de la asociación placenta previa endometriosis y transmitírselo a las pacientes. Igualmente el antecedente de endometriosis debe ser tenido en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de la metrorragia del tercer trimestre.

7. BIBLIOGRAFÍA

- American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817–821.
- Azurah A, Zainol Z, Lim PS, Shafiee MN, Kampan N, Mohsin WS, Mokhtar NM, Yassin M. Factors Associated with Placenta Praevia in Primigravidas and Its Pregnancy Outcome. *Sci. World J.* vol. 2014, pp. 1–6., doi:10.1155/2014/270120.
- Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. *BJOG* 2008; 115: 1382.
- Barnhart K, Dunsmoor-su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 48-55.
- 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.
- 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 I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98:30-5.
- Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta* 2013; 34:100-5.
- 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.
- Cho JY, Lee YH, Moon MH, Lee JH. Difference in migration of placenta previa according to the location and type of placenta previa. *J Clin Ultrasound* 2008; 36: 79-84.

- Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 692-697.
- 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.
- Tatsuya F, 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.
- Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller M. Placenta previa and placenta abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298: 27-34.
- 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.
- Jeon H, Min J, Kim DK, Seo H, Kim S, Kim YS. Women with endometriosis, especially those who conceived with assisted reproductive technology, have increased risk of placenta previa: meta- analyses. *J Korean Med Sci* 2018; 33: 234.
- Lalani S, Choudhry A.J, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, 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.
- 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.

- 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.
- Lockwood CJ and Russo-Stieglitz K. Placenta Previa: Epidemiology, clinical features, diagnosis, morbidity and mortality. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 11, 2019).
- 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: 535-549.
- 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.
- 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.
- Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, Expósito A. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus.* 2007; 16: 736-40.
- Petraglia F, Arcuri F, de Ziegler D, Chapron C. Inflammation: A link between endometriosis and preterm birth. *Fertil Steril* 2012; 98: 36-40.
- Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54:82-7.
- Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, Piacenti I, Bonanni V, Piccioni MG, R. Ostuni, Masciullo L, Benedetti Panici PL. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2019, DOI:10.1080/09513590.2019.1655727
- Prada J. Influencia de la endometriosis en los resultados perinatales: estudio caso control de las pacientes de fertilización in vitro. [Trabajo de Fin de Grado]. Universidad del País Vasco; 2019.
- Rakhila H, Carli C, Daris M, Lemyre M, Leboeuf M, Akoum A. Identification of multiple and distinct defects in prostaglandin biosynthetic

pathways in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2013; 100: 1650-9.e1.

- Rechkemmer AF. Manejo de la endometriosis e infertilidad. *Rev. peru. ginecol. obstet.* 2012; 58: 101- 105.
- 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.
- Schenken R. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 11, 2019).
- Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2019; 25:486–503.
- 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.
- Vercellini P, Frattaruolo MP, Buggio L, Somigliana E. The ominous association between severe endometriosis, in vitro fertilisation, and placenta previa: raising awareness, limiting risks, informing women. *BJOG* 2018; 125: 12-15.
- Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo M, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012; 119:1538–1543.
- Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril.* 2015; 104: 802-812.
- 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 2: CLASIFICACIÓN ENDOMETRIOSIS (ASRM)

(a) REVISED AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS 1985

Patient's Name _____ Date: _____

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

Peritoneum	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm	1 – 3 cm	> 3 cm
		Superficial	1	2
	Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial 4		Complete 40
Ovary	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries

L

R



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries

L

R



Imagen 1. Sistema de puntuación de la endometriosis creado por las Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. (American Society for Reproductive Medicine, 1997).