

TRABAJO FIN DE GRADO
Grado de Medicina



Prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica que acuden a consulta de reproducción asistida: Tipos de tratamiento, calidad embrionaria y ciclos de reproducción durante un seguimiento de 2 años.

Nombre del tutor Metodológico: Ana Isabel Castillo Varón

Nombre del Tutor Clínico: Marta Fuentes Carrasco

Nombre del Alumno: Maitane García de Vicuña Astondo

Hospital: Hospital Universitario Quirón Madrid

Servicio: Ginecología y Obstetricia

Villaviciosa de Odón, 15 de mayo de 2025

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento al profesorado del Grado en Medicina, en especial a quienes han contribuido a mi formación académica y científica para poder llegar a escribir este trabajo. Agradezco a mi tutora metodológica **Anabel**, por proporcionarme las herramientas necesarias para poder llevar a cabo el análisis estadístico de este trabajo. Te agradezco de corazón.

Gracias a ti **Marta**, por creer en mí desde el principio. Por darme un trabajo que no solo me ha servido para aprender, sino también conocerme a mí misma y a otras mujeres. Por proponerme un tema que he hecho mío, con amor y dedicación. Por enseñarme lo bonito de la Ginecología y hacer que me enamore plenamente de la Reproducción Asistida, una especialidad llena de felicidad y vida y sobre todo humana. Por darme esperanza y ánimo para seguir mi vocación y creer en mí incluso cuando yo no lo hacía. Mil gracias de todo corazón.

A ti, **Alex**, por mostrarme que no hay miedo al que no se pueda hacer frente. Por ayudarme a enfrentar mis monstruos, por enseñarme que hablar sin miedo y sin tabúes es un acto de confianza en uno mismo. Gracias por darme esa seguridad que yo no tenía, por hacerme más fuerte y por allanar mi camino. Por ser esa persona en la que siempre puedo apoyarme, por soportarme cuando ni yo me soportaba y por quererme incluso en mis peores momentos.

Gracias a ti, **Uxue**, por estar siempre conmigo y acompañarme en este proceso. Por ayudarme a elegir aquello que es verdaderamente para mí, ya que eres la persona que mejor me conoce del mundo. Por ser la que siempre está conmigo pase lo que pase. Por creer en mí y por estar siempre al pie del cañón, juntas como siempre.

Gracias a ti, **aíta**, por enseñarme lo que es trabajar duro por algo que te gusta. Por enseñarme que el trabajo duro da sus frutos. Por creer en mí, por confiar en mi trabajo y en mi potencial. Por hacerme ver que soy capaz y que todo es posible con esfuerzo y dedicación. Por enseñarme que estudiar y pasar horas delante de un escritorio no es vano, y por ser mi inspiración en cuanto al esfuerzo y la perseverancia. Por decir que te he superado en estudios, aunque sé que no es así, cada uno es bueno en su propia rama, pero el trabajo duro lo he aprendido de ti.

Este trabajo es para todos aquellos **seres queridos** que, aunque ya no están físicamente, siguen acompañando en cada paso. Por demostrarles que he sido capaz y que ya estoy a un paso de ser médico. Por fin lo conseguí. Para todos vosotros, que os habría echo ilusión verme con la bata y el fonendo, graduada como doctora. Para todos vosotros, que me habéis guiado con amor y sabiduría, y que, sin duda, estaríais orgullosos de verme cumplir este sueño. Este logro también es vuestro.

Escribo a mi yo de 18 años que entró en medicina con miedo, intriga, incertidumbre y sobre todo feliz de ver lo que me deparaba el futuro. Brindo por esa niña que entró llena de felicidad e ilusión. Deberías estar orgullosa de ti misma por la forma en la que has enfrentado esta etapa, desde las batallas más silenciosas que has librado, hasta los momentos en que has caído, pero aun así has decidido levantarte una vez más y mirar hacia adelante. Eres una guerrera, lo conseguiste tú sola con esfuerzo y ganas, sudor y lágrimas. Eres médico y estoy orgullosa de ti. Nunca pensé que podríamos llegar tan lejos.

Y para finalizar, doy gracias a una de las personas más importantes en mi vida: mi madre. Este trabajo es por y para las mujeres, para todas las mujeres que son madres y sobre todo para ti, **ama**, por enseñarme que la mujer es fuerte y capaz. Por ser mi luz y guía en las adversidades. Con orgullo y admiración, estas palabras son para ti. Bihotz-bihotzez, zuretzako.

ÍNDICE

1. <i>Resumen y palabras clave</i>	1
2. <i>Abstract and key words</i>	2
3. <i>Introducción</i>	3
4. <i>Hipótesis y objetivos</i>	8
5. <i>Material y métodos</i>	9
<i>Diseño de estudio</i>	9
<i>Ámbito y población de estudio</i>	9
<i>Tamaño muestral</i>	9
<i>Selección y definición de las variables</i>	10
<i>Recogida de datos</i>	10
6. <i>Análisis estadístico</i>	11
7. <i>Aspectos éticos y legales</i>	12
8. <i>Resultados</i>	12
9. <i>Discusión</i>	21
10. <i>Conclusiones</i>	27
11. <i>Bibliografía</i>	I
11. <i>Anexos</i>	V
Anexo 1: selección y definición de las variables	V
Anexo 2: informe del comité de ética de la investigación	VIII

Índice de figura

Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes a estudio.....	13
Figura 2: Prevalencia de baja reserva ovárica (infertilidad)	15
Figura 3: Proporción de gestación clínica dependiendo de la técnica de reproducción asistida	18
Figura 4: Frecuencias de embriones clasificados por criterios ASEBIR y mujeres que han precisado ciclos de FIV.....	19

Índice de tablas

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínica de las mujeres a estudio.....	14
Tabla 2: Análisis bivariante entre la posición del endometrioma (unilateral/bilateral) y baja reserva ovárica mediante prueba chi cuadrado	15
Tabla 3: Análisis bivariante entre el tamaño del endometrioma (≤ 3 cm/ 3 cm) y baja reserva ovárica mediante la prueba chi cuadrado	16
Tabla 4: Comparación de técnica de reproducción asistida (IA vs FIV).....	17
Tabla 5: Análisis bivariante baja reserva ovárica (SI/NO) y calidad embrionaria (buena: embriones A y B/mala: embriones C y D)	19
Tabla 6: Análisis bivariante entre la edad (<35 años/ ≥ 35 años) y calidad embrionaria (buena: embriones A y B/mala: embriones C y D)	20

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La endometriosis es una enfermedad ginecológica, crónica, benigna, estrógeno dependiente y con asociación familiar en la que el tejido endometrial aparece fuera de la cavidad uterina. Es la endometriosis ovárica la que afecta a la reserva ovárica causando infertilidad. Para el estudio de la reserva ovárica se realiza recuento de folículos antrales o la medición de la hormona antimülleriana. En caso de infertilidad asociada se realizan técnicas como la fecundación in vitro o la inseminación artificial de manera individualizada. Dado que el 30-50% de las mujeres con endometriosis ovárica presentan baja reserva ovárica, el objetivo principal es determinar la prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo/analítico, retrospectivo, transversal (objetivo principal) y longitudinal (objetivos secundarios). Se incluyeron 203 mujeres entre 25-45 años con endometriosis ovárica que acudieron a Reproducción Asistida del Hospital Quirón Madrid entre 2018-2023. Los datos se recogieron a partir de la historia clínica y se trataron de manera seudonimizada. La variable principal fue la baja reserva ovárica (SI/NO). Se realizó un análisis descriptivo y también un bivariado a través de chi cuadrado.

Resultados: La prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica fue del 54,7%. La reserva ovárica se vió reducida en mujeres con endometriomas > 3 cm y bilaterales. El 50,6% de las mujeres que realizaron fecundación in vitro obtuvieron gestación clínica. El 51,2% de mujeres con gestación bioquímica alcanzan gestación clínica. La mediana de ciclos fue 1.

Conclusiones: La prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica es del 54,7%. La reducción de la reserva ovárica se relaciona con la bilateralidad y el tamaño (> 3 cm). La técnica con mayor proporción de gestación clínica es la fecundación in vitro.

Palabras clave: Endometriosis ovárica, baja reserva ovárica, infertilidad, FIV, inseminación artificial, ASEBIR

2. ABSTRACT AND KEY WORDS

Introduction: Endometriosis is a chronic, benign, estrogen-dependent, familial gynecological disease in which endometrial tissue develops outside the uterine cavity. Ovarian endometriosis affects ovarian reserve, causing infertility. Ovarian reserve is assessed by antral follicle count or anti-müllerian hormone measurement. In cases of associated infertility, techniques such as in vitro fertilization or artificial insemination are performed on an individualized basis. Given that 30-50% of women with ovarian endometriosis have low ovarian reserve, the main objective is to determine the prevalence of low ovarian reserve in women with ovarian endometriosis.

Materials and methods: An observational, descriptive/analytical, retrospective, transversal (primary objective) and longitudinal (secondary objectives) study was conducted. The study included 203 women aged 25–45 years with ovarian endometriosis who attended the Assisted Reproduction Unit at Quirón Madrid Hospital between 2018 -2023. Data were collected from medical records and pseudonymized. The primary variable was low ovarian reserve (YES/NO). A descriptive analysis and a bivariate analysis using the chi-square test were performed.

Results: The prevalence of low ovarian reserve in women with ovarian endometriosis was 54,7%. Ovarian reserve was reduced in women with bilateral endometriomas and >3 cm. The 50, 6% of women who underwent in vitro fertilization achieved clinical pregnancy. The 51, 2% of women with biochemical pregnancy achieved clinical pregnancy. The median number of cycles was 1.

Conclusions: The prevalence of low ovarian reserve in women with ovarian endometriosis is 54.7%. Reduced ovarian reserve is related to bilaterality and size (>3 cm). The technique with the highest rate of clinical pregnancy is in vitro fertilization.

Keywords: Ovarian endometriosis, low ovarian reserve, infertility, IVF, artificial insemination, ASEBIR

3. INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica **benigna de carácter crónico** y de causa desconocida, que se caracteriza por encontrar fuera de la cavidad uterina **tejido endometrial** compuesto por epitelio glandular y estroma. Este tejido endometrial es activo aun estando fuera del útero, y provoca una reacción inflamatoria crónica. Hoy día, la prevalencia exacta de esta patología es desconocida (1-6), aunque se estima que podría afectar en torno al **10-15%** de mujeres en edad fértil (4,7,8).

La edad media de aparición va de los **25 a 35 años**, generalmente empezando en la adolescencia y pudiendo presentar síntomas hasta llegar a la menopausia. Además, se considera que existen ciertos **factores de riesgo** asociados, como presentar bajo peso al nacer, ser mujer nulípara, menarquia temprana, ciclos menstruales anormalmente cortos o largos, presentar anomalías uterinas de Müller, exposición a estrógenos durante periodos largos (1-4) ... Por ello, la endometriosis se considera una enfermedad **estrógeno dependiente** (4,5). Además, existe influencia genética como presentar mutación en el gen NPSR1 (8) y la asociación familiar (1-4, 9).

Tipos de endometriosis

La endometriosis se clasifica en 3 grupos dependiendo de la localización del tejido endometrial:

- **Endometriosis ovárica (OMA):** El tejido endometrial es ectópico y se encuentra en el ovario como quiste. Es el tipo de endometriosis que puede afectar a la fertilidad y la reserva ovárica.
- **Endometriosis infiltrante o profunda (DIE):** El tejido endometrial se extiende fuera de la cavidad uterina al peritoneo. La profundidad de extensión en el peritoneo es mayor a 5 mm y puede implantarse en la capa muscular propia de órganos de la pelvis (órganos del aparato nefro urinario como uréteres y vejiga e intestino).
- **Endometriosis peritoneal o superficial (SUP):** El tejido endometrial asienta en el peritoneo, pero sin infiltrarlo (1,4,10).

Clínica de la endometriosis: El dolor como síntoma guía

La sintomatología puede variar entre mujeres, y puede incluir desde mujeres **asintomáticas** hasta mujeres con diversa sintomatología, cuyo síntoma principal es el **dolor** abdominal y/o pélvico. Estas mujeres pueden presentar trastornos menstruales con **periodos abundantes e irregulares** o manchado premenstrual, pero el síntoma predominante es la **dismenorrea y dispareunia**, que se pueden asociar a trastornos de ansiedad y depresión. De manera menos frecuente, aparece disuria y disquecia (1-6, 10).

Manejo de la endometriosis

Toda mujer con sospecha de endometriosis debe ser remitida al servicio de Ginecología y se le debe realizar una adecuada anamnesis y exploración ginecológica, con una **ecografía transvaginal** como prueba de imagen inicial de elección. En función de los hallazgos ecográficos, se decide ampliar a una RM pélvica si se sospecha endometriosis profunda, o iniciar tratamiento, que puede ser médico o quirúrgico (1,8).

Tratamiento

Tratamiento médico

El estrógeno es esencial para que se dé este crecimiento de endometrio ectópico fuera de la cavidad uterina; por ello, el tratamiento médico busca bloquear la esteroidogénesis de ambos ovarios, haciendo que el estrógeno circulante disminuya. Consiste en AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) y anticoncepción hormonal oral. El objetivo principal del tratamiento médico es la reducción o desaparición de los síntomas para mejorar la calidad de vida de las pacientes. Además, en el caso de los anticonceptivos hormonales, se intenta mejorar el pronóstico reproductivo de la mujer, evitando la aparición de quistes endometriales ováricos y/o su crecimiento en caso de que ya existan, para intentar frenar la reducción temprana de la reserva ovárica. (1-6, 10).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis se debe realizar en aquellos casos estrictamente indicados y actualmente parece haber quedado en un segundo plano, especialmente en los casos de endometriosis ovárica, ya que presenta beneficios en cuanto al dolor, pero al extirpar el endometrioma también se extirpa el tejido sano ovárico y, por tanto, disminuye la reserva ovárica de la mujer. Se debe valorar de forma individualizada y en caso de ser necesario, abordarse por un equipo multidisciplinar en los casos de endometriosis profunda (8,11).

Endometriosis, fertilidad y reserva ovárica

La endometriosis es una condición **crónica** asociada a la infertilidad. No se conoce con claridad cual es la causalidad entre la asociación entre la endometriosis e infertilidad, pero se cree que las **adherencias** en el aparato pélvico genitourinario y la inflamación pélvica son los elementos cruciales (1,8, 11,12).

Los **ovarios** son la localización donde más frecuentemente asienta la endometriosis y precisamente es la endometriosis ovárica la que mayor relevancia tiene en la fertilidad de la mujer, ya que predispone a una baja reserva ovárica, al disminuir el recuento de folículos ováricos, y a una peor calidad ovocitaria, obstrucción de las trompas de Falopio y reducción de la motilidad tuboovárica (1,10).

La fertilidad de la mujer se determina con **la reserva ovárica**. Esta reserva es la que indica la cantidad aproximada de folículos disponibles en la mujer. Se considera un factor pronóstico respecto a la fertilidad, y existe una asociación clara con la edad de la mujer (a mayor edad, menor reserva ovárica). Existen 2 posibilidades para medir la reserva ovárica, realizar una analítica con el perfil hormonal y determinar la hormona **antimülleriana (AMH)** o mediante **recuento de folículos antrales (RFA)** por ecografía transvaginal (ambas técnicas son complementarias). Se define como baja reserva ovárica un nivel de AMH menor de 1,1 ng/ml o visualizar menos de 5 folículos de 2 -10 mm en cada ovario en la ecografía o un recuento de folículos antrales (RFA) de varios ovarios menor a 10 (13,14). Es necesario realizar un diagnóstico precoz, para que las mujeres que tengan deseo gestacional sean derivadas al servicio de Reproducción

Asistida, ya sea para valorar la preservación de la fertilidad en los casos en los que la mujer no desee ser madre en ese momento, o realizar el tratamiento pertinente [inseminación artificial (IA) o fecundación in vitro (FIV) dependiendo de la situación de cada mujer] (12-14).

Técnicas de reproducción asistida

El manejo clínico de la pareja infértil debe tener en cuenta la **edad** de la mujer, la **duración de la infertilidad**, el **factor masculino**, la **duración** de la atención médica, la **dismenorrea**, el **estado** de la endometriosis y la **historia familiar** (8).

La cirugía toma un segundo plano al considerar una técnica de reproducción asistida, ya que no mejora el resultado y puede perjudicar la respuesta ovárica a la estimulación.

Por ello, las técnicas de reproducción asistida son la opción principal que considerar en mujeres con infertilidad que presenten endometriosis y reserva ovárica comprometida o mujeres mayores de 35 años. Cuando se considera la reproducción asistida como opción válida, los mejores resultados se aprecian con uso de agonistas, congelación y posterior transferencia de embriones (8, 11, 12, 15, 16).

Se pueden considerar 2 técnicas de reproducción asistida en mujeres con endometriosis:

- **Inseminación artificial (IA)**

Es una técnica de reproducción asistida en la que la muestra seminal se introduce dentro del útero durante el periodo ovulatorio. Se realiza una estimulación ovárica mediante inductores de la ovulación o gonadotropinas para la selección y crecimiento folicular (lo ideal serían 1-2 folículos), en los que luego descargar la ovulación mediante hCG. La técnica se puede realizar mediante muestra seminal de la pareja o cónyuge (IAC) o mediante muestra seminal de donante (IAD).

Esta técnica está indicada en mujeres con **endometriosis leve**, mujeres **jóvenes** con buena reserva ovárica (< 38 años) y sin más causas aparentes de infertilidad. Para realizar una IA las trompas deben ser permeables y el recuento de espermatozoides móviles debe ser > 3-5 millones /mL (15-17).

- **Fecundación in vitro (FIV)**

Es una técnica que se realiza en el laboratorio y consiste en fertilizar los ovocitos con los espermatozoides. Mediante esta técnica se generan **embriones**, fecundando el óvulo con los espermatozoides en un laboratorio, los cuales serán posteriormente transferidos al útero de la mujer. Inicialmente se realiza una estimulación ovárica mediante gonadotropinas favoreciendo un crecimiento multifolicular. Tras ello, se extraen los ovocitos mediante una punción ovárica guiada por ecografía bajo sedación. Existen diferentes formas de fecundación de esos ovocitos, y son la **FIV convencional** o la **ICSI**. En la ICSI se selecciona un espermatozoide por microscopía y se realiza la microinyección citoplasmática en el ovocito.

Además de la FIV tradicional, existe la posibilidad de realizar una FIV con análisis genético de los embriones mediante la biopsia embrionaria en estadio de blastocisto (embrión de día 5 o día 6), en lo que se conoce como diagnóstico genético preimplantacional (FIV-DGP o PGT-A).

La FIV es la técnica gold estándar cuando existe una **endometriosis moderada a severa**, cuando las **trompas de Falopio no son permeables**, cuando existe baja reserva ovárica o después de repetidos ciclos de IA sin obtener resultado (18-21).

Mayor visibilidad, estudio y diagnóstico de la endometriosis en la última década

Hoy día se sabe que existe una **asociación establecida entre la endometriosis y la infertilidad**. Es importante saber si la mujer infértil presenta endometriosis, ya que el manejo será diferente. Se cree que el **25-50%** de mujeres que presentan infertilidad tiene endometriosis (1,6) y en algunas, puede ser debida a que tienen baja reserva ovárica.

Por consiguiente, el objetivo principal de este estudio será determinar la prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica que acuden a consulta de Reproducción Asistida, a la que se les realiza un seguimiento de 2 años.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La **hipótesis** de nuestro estudio fue que la prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica que acuden a consulta de Reproducción Asistida fuera del 30-50% (1,6).

El **objetivo principal** del presente estudio fue determinar la prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica que acuden a consulta de Reproducción Asistida. Se entiende por baja reserva ovárica presentar un nivel de hormona antimülleriana (AMH) menor de 1,1 ng/ml o visualizar menos de 5 folículos ováricos antrales en cada ovario en la ecografía (7).

Los **objetivos secundarios** del estudio fueron:

- Describir las características sociodemográficas (edad) y clínicas de las mujeres a estudio (antecedentes de uso de anticonceptivos, antecedentes gineco-obstétricos e IMC)
- Comparar el tratamiento óptimo en reproducción asistida (inseminación artificial vs fecundación in vitro). Entendiendo como óptimo conseguir la gestación clínica tras **máximo 3 tratamientos de reproducción asistida**.
- Describir la relación entre la **posición** del endometrioma (unilateral/bilateral), **tamaño** (≥ 3 o < 3 cm) (12) y la **esterilidad** asociada (SI/NO)
- Describir la **calidad embrionaria** en las pacientes que han precisado ciclos de fecundación in vitro. La calidad embrionaria se medirá a través de la escala ASEBIR según la cual la calidad se clasifica en una escala de la A a la D donde los embriones A son los de mejor calidad y viables y los de la D no viables (22)
- Describir la relación entre la calidad embrionaria (A/B/C y D) y la edad materna y la asociación entre calidad embrionaria y baja reserva ovárica (SI/NO).
- Determinar la proporción de mujeres con **gestación bioquímica** en la que tendrán que presentar un valor > 5 mUI/mL en la bhCG (23) y de ellas la proporción de mujeres que alcanzan la **gestación clínica** (confirmada con ecografía).
- **Número medio de ciclos de reproducción asistida necesarios** en cada paciente para conseguir la gestación clínica.
- **Número medio de abortos**

5. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Para cumplir con los objetivos mencionados previamente, se realizó un estudio epidemiológico observacional, descriptivo/analítico, retrospectivo y transversal en cuanto al objetivo principal, y longitudinal acorde a los objetivos secundarios que se evalúan en un periodo de dos años.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Mujeres con endometriosis **ovárica** de 25-45 años que acuden a consulta de reproducción asistida del Hospital Quirón Salud Madrid entre los años 2018-2023 y están en seguimiento dos años en esa unidad.

Los **criterios de inclusión** fueron: **Mujeres** en edad fértil de **25 a 45 años** con diagnóstico de **endometriosis ovárica** por ecografía transvaginal y que acudieron a consulta del Hospital Universitario Quirón Salud Madrid entre los años 2018-2023.

Se **excluyeron** del estudio mujeres con patología médica que pueda afectar a la reserva ovárica como síndrome de ovario poliquístico (SOP), tratamiento con quimioterapia o radioterapia previa, mujeres con trastornos genéticos que afectasen a la fertilidad (cromosopatías, síndrome de Turner), mujeres con IMC < 17 o con trastornos de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa, bulimia) y obesidad (IMC > 30)

TAMAÑO MUESTRAL

Para realizar el cálculo del tamaño muestral mínimo se realizó una estimación poblacional con un intervalo de confianza del 95% asumiendo una precisión del 5% y un porcentaje de pérdidas del 10%.

Se realizó una estimación de baja reserva ovárica del 40% en mujeres con endometriosis. Según la literatura científica los valores de se encuentran alrededor de 30-50% (1,6, 8,14). La estimación del tamaño mínimo muestral se realizó mediante la calculadora de tamaño muestral GRANMO. Se precisó una **muestra mínima de 410 mujeres** (no fue

posible reclutar tantas pacientes, obteniendo **203 pacientes** que cumplieran los criterios de dicho estudio.

SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

La variable que se recogió para el **objetivo principal** fue baja reserva ovárica-infertilidad (SI/NO).

Con respecto a las **variables secundarias** se recogieron la edad de la mujer (25-45 años), uso de anticonceptivos hormonales orales (SI/NO) y en caso de tratamiento habitual con ellos se especifica tiempo de uso (número de meses), antecedentes gineco-obstétricos (gestación previa, abortos previos, cirugía ginecológica, historial de cáncer ginecológico menarquia (se recoge la edad y se transformó en cualitativa ordinal; es decir, menarquia precoz, normal o tardía), el índice de masa corporal (se calcula mediante la fórmula), tabaquismo (fumadora/nunca fumadora/exfumadora).

Finalmente, otras variables que se recogieron para completar el objetivo principal de este estudio fueron la posición del endometrioma (unilateral/bilateral), tamaño del endometrioma (≤ 3 cm o > 3 cm), número medio de abortos bioquímicos, gestación clínica (SI/NO), gestación bioquímica (SI/NO), calidad embrionaria según criterios de ASEBIR (embrión A/embrión B/embrión C o embrión D), tipo de reproducción asistida (Fecundación in vitro o inseminación artificial) y número medio de ciclos de reproducción asistida (Ver tabla resumen de variables, anexo 1).

RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se ha realizado mediante la estudiante con la supervisión de la tutora clínica. La información se ha recogido mediante un listado de pacientes con endometriosis del servicio de Ginecología y Obstetricia completando la información restante accediendo a las historias clínicas de Reproducción Asistida.

La recogida de datos se realizó a partir de dicha historia clínica y se trató de forma **seudonimizada**. Para el proceso de seudonimización se diseñaron 2 bases de datos que compartían entre sí un código de asociación por cada paciente. La primera custodiada en todo momento por la tutora clínica y la segunda la empleada por la estudiante

compuesta por datos clínicos, pero ninguno identificativo. La base de datos no identificativa fue la empleada para recoger datos y realizar el análisis estadístico del estudio. La base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del hospital y no se difundió a dispositivos externos como móviles, ordenadores o pendrives. Se utilizaron tan solo aquellos datos de la historia clínica relacionados con los fines de la investigación. Los datos de la base fueron respetados por la ley de protección de datos.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han realizado dos tipos de análisis: Un análisis **descriptivo** y un análisis **analítico bivariante**. Para realizar el análisis descriptivo y expresar las variables cuantitativas se realizó mediante **mediana y rango intercuartílico [RIC]**, ya que todas ellas tuvieron una distribución no normal. Para comprobar la normalidad se realizó mediante las pruebas de Shapiro Wilk o Kolmogorov Smirrow. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas (n) y frecuencias relativas (%).

Se realizó un análisis bivariante entre las variables infertilidad y la posición del endometrioma (unilateral/bilateral). También se realizó entre las variables tamaño del endometrioma (≥ 3 o <3) e **infertilidad** (SI/NO).

Asimismo, se realizó un **análisis bivariante** entre las variables **baja reserva ovárica** (SI/NO) y la **calidad embrionaria** clasificando a los embriones en 2 grupos. El primer grupo llamado embriones de buena calidad estaba formado por embriones A y B. El segundo grupo considerado embriones de mala calidad compuesto por embriones tipo C y D. También se estudió la relación estadística entre la **calidad embrionaria** (buena calidad embrionaria: A-B/mala calidad embrionaria: C-D) y **edad** de la mujer (<35 años/ ≥ 35 años).

Para realizar el análisis bivariante en todos los casos se utilizó la **prueba chi cuadrado** por tratarse de dos variables cualitativas dicotómicas. En el análisis bivariado se asignó una $p < 0,05$. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el software JAMOVl.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Jiménez Díaz con el código TFG048-24_HUQM junto con la exención de solicitar consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo, observacional y presentar riesgo nulo para los sujetos de investigación (Ver anexo 2).

El proyecto se ha realizado respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007 del 3 de julio de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

8. RESULTADOS

Se revisaron un total de 3846 historias clínicas de pacientes mujeres de 25 a 45 años y que hubieran acudido a consulta de Reproducción Asistida del Hospital Quirón Salud Madrid entre los años 2018-2023 en seguimiento en esa unidad durante 2 años y además tuvieran endometriosis ovárica. De todas ellas, se incluyeron aquellas que tenían endometriosis y se excluyeron un total de 2149 pacientes por duplicación del número de historia clínica en la base de datos y 1494 pacientes por diversos motivos (algunas acuden a primera consulta, pero no para buscar gestación sino para consulta de información y no vuelven, otras acuden para vitrificación de ovocitos ...). Por lo que, finalmente 203 pacientes son las que formaron parte de la muestra del estudio (Figura 1).

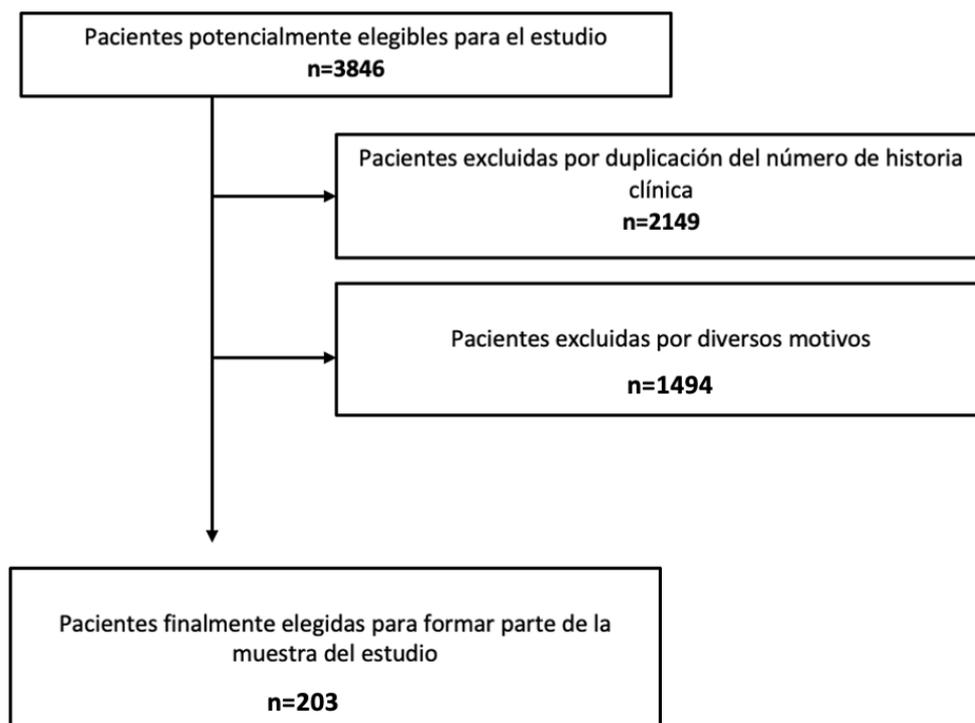


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes a estudio

Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres a estudio

Las 203 pacientes incluidas en el estudio presentaron una **edad** comprendida entre 25 y 42 años. La mediana [RIC] de edad fue de 36 [5] años. En cuanto al uso de **anticonceptivos hormonales orales (ACHO)**, 120 (59,1%) de las mujeres realizaron uso de ellos como tratamiento médico habitual y 83 (40,9%) mujeres no los habían tomado nunca. En las mujeres usuarias de tratamiento anticonceptivo habitual se realizó un estudio del tiempo (meses) que se realizó uso de estos. Tanto la mediana como el RIC tomaron el valor de 72 meses (3 años).

El **IMC** presentó un valor mínimo y máximo de 17,1 y 30 kg/m² respectivamente con una mediana [RIC] de 21,8 [3,7] kg/m²

El **tabaquismo** se dividió en mujeres: 122 (60,1%) nunca fumadoras, 30 (14,8%) fumadoras y 51 (25,1%) exfumadoras.

Se recogieron las **variables gineco-obstétricas** de estas mujeres: 43 (21,2%) presentaban antecedente de **gestación previa**, 24 (11,8%) presentaron algún **aborto previo**, 93 (45,8%) presentaron antecedentes de **cirugía ginecológica** en el pasado y tan solo una (0,5%) padeció de **cáncer ginecológico**.

La **menarquia** presentó un valor mínimo y máximo de 9 y 17 años. La mediana [RIC] de la menarquia fue de 12,5 [1,5] años. De estas mujeres, 12 (5,9%) presentaron menarquia precoz, 182 (89,7%) menarquia en rango de edad normal y 9 (4,4%) menarquia tardía La *Tabla 1* resume las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres del estudio.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínica de las mujeres a estudio

	N= 203 Mediana [RIC]	N=203 n (%)
Edad (años cumplidos)	36 [5]	
Uso de ACHO		
SI		120 (59,1)
NO		83 (40,9)
Tiempo de uso de ACHO (meses)	72 [72]	
IMC	21,8 [3,7]	
Tabaquismo		
Nunca fumadora		122 (60,1)
Fumadora		30 (14,8)
Exfumadora		51 (25,1%)
Antecedentes gineco-obstétricos		
Gestación previa		
SI		43 (21,2)
NO		160 (78,8)
Abortos previos		
SI		24 (11,8)
NO		179 (88,2)
Cirugía ginecológica		
SI		93 (45,8)
NO		110 (54,2)
Cáncer ginecológico		
SI		1 (0,5)
NO		202 (99,5)
Menarquia (edad años cumplidos)	12 [9]	
Precoz		12 (5,9)
Normal		182 (89,7)
Tardía		9 (4,4)

ACHO: Anticonceptivos hormonales orales **IMC:** Índice de masa corporal, **RIC:** Rango intercuartílico

Prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica que acuden a consulta de reproducción asistida

Después de estudiar las 203 mujeres se observó que el **54,7%** (IC 95%: 47,8 - 61,4) de las mujeres (111 mujeres) presentó **baja reserva ovárica** (Ver Figura 2).

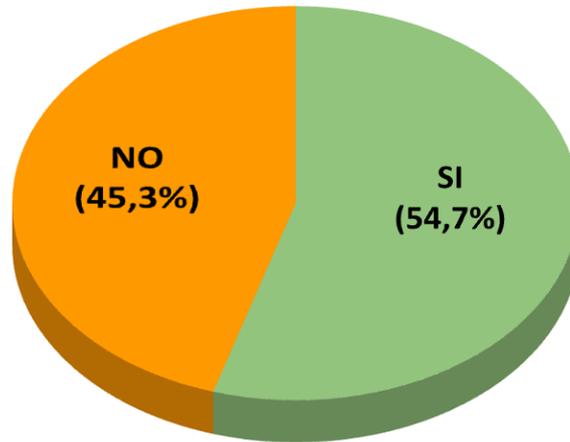


Figura 2: Prevalencia de baja reserva ovárica (infertilidad) en mujeres con endometriosis ovárica de 25 a 42 años.

Tabla 2: Posición del endometrioma (unilateral/bilateral) y baja reserva ovárica mediante prueba chi cuadrado

Posición del endometrioma	BRO (n, %)	p- valor
Unilateral n=135	64 (47,4)	
Bilateral n=68	47 (69,1)	
Total N=203	111 (54,6)	p=0,003

BRO: Baja reserva ovárica

Nota: Los porcentajes se calculan por fila por categoría de posición.

Se utilizó la prueba *chi cuadrado*. p-valor =0,003

Se estudió la asociación entre la posición del endometrioma (unilateral/bilateral) y la baja reserva ovárica (SI/NO) obteniendo un p valor de **p=0,003**. Estos resultados permiten afirmar que existe asociación estadísticamente significativa entre la posición del endometrioma y la baja reserva ovárica. De las 135, 64 (47,4%) de las mujeres con endometriosis unilateral tuvieron baja reserva ovárica. Sin embargo, el resultado era

significativamente mayor en las **mujeres con endometriosis bilateral**, 47 de las 68 mujeres (69,1%) lo presentaron (Ver Tabla 2).

Tabla 3: Tamaño del endometrioma (≤ 3 cm/ > 3 cm) y baja reserva ovárica mediante la prueba chi cuadrado

Tamaño del endometrioma	BRO (n, %)		p-valor
	SI	NO	
≤ 3 cm n=117	55 (47)	62 (53)	
> 3 cm n=86	56 (65,1)	30 (34,9)	
Total N=203	111 (54,7)	92 (45,3)	p = 0,010

BRO: Baja reserva ovárica

Nota: Los porcentajes se calculan por fila por el tamaño del endometrioma (≤ 3 cm / > 3 cm)

Se utilizó la prueba *chi cuadrado*. p-valor =0,010

De las 86 mujeres con un tamaño del endometrioma > 3 cm, 56 (65,1%) presentaron baja reserva ovárica. Sin embargo, dentro de las 117 mujeres que presentaron endometrioma ≤ 3 cm, 55 (47%) tuvieron baja reserva ovárica. En el grupo de las mujeres con **tamaño menor del endometrioma (≤ 3 cm) predominó no tener baja reserva ovárica**; es decir, 62 (53%) mujeres no la presentó.

Se observó una asociación estadísticamente significativa (**p =0,010**) entre el tamaño del endometrioma y la baja reserva ovárica, siendo ésta más notoria en mujeres con **endometriomas ováricos > 3 cm** (Ver tabla 3).

Tratamiento óptimo en reproducción asistida (inseminación artificial -IA vs fecundación in vitro-FIV)

Se considera tratamiento óptimo aquel con un máximo de 3 ciclos para obtener gestación clínica.

Tabla 4: Comparación de técnica de reproducción asistida (IA vs FIV)

Técnica de reproducción asistida (TRA)	Gestación clínica n (%)		p-valor
	SI	NO	
FIV n=162	82 (50,6)	80 (49,4)	
IA n=41	10 (24,4)	31 (75,6)	
Total N=203	92 (45,3)	111 (54,7)	p =0,003

FIV: Fecundación in vitro, **IA:** Inseminación artificial

Nota: FIV: Incluye a mujeres que han realizado sólo técnica FIV como a mujeres que han realizado FIV después de fracaso con IA.

Se calcula el porcentaje por filas, dependiendo de la técnica que se ha realizado obteniendo el porcentaje de gestación clínica.

Se utilizó la prueba *chi-cuadrado*. p-valor=0,003

Los resultados muestran que las mujeres que se sometieron a la **técnica de fecundación in vitro (FIV) obtuvieron una mayor tasa de gestación clínica**, ya que, de 162 mujeres, 82 (50,6%) lograron gestación clínica. No obstante, en las 41 mujeres que se realizó inseminación artificial (IA), tan sólo en 10 (24,4%) se obtuvo la gestación clínica.

Se pudo aceptar que existe diferencia significativa en el tipo de técnica de reproducción asistida (p= 0,003) a la que se somete la mujer con endometriosis ovárica para obtener la gestación (ver Tabla 4 y figura 3).

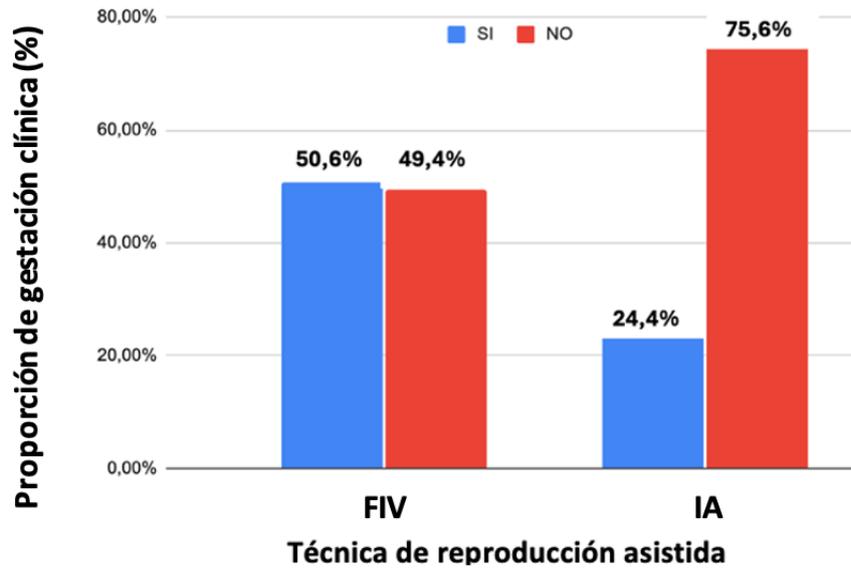


Figura 3: Proporción de gestación clínica dependiendo de la técnica de reproducción asistida

Calidad embrionaria en las pacientes que han precisado ciclos de fecundación in vitro

De las 203 mujeres que formaron parte del estudio, 162 mujeres precisaron algún ciclo de FIV. Se estudió la calidad embrionaria de las mujeres que habían precisado FIV. Se clasifican los embriones mediante la escala de ASEBIR. Se consideran de buena calidad los embriones A o B y de mala calidad los embriones C o D. **La categoría de embrión más frecuente fue la A** (los de mejor calidad embrionaria) en 68 (41,9%) de mujeres y **la menos frecuente la D** por ser embriones de peor calidad en 7 (4,3%) mujeres. La figura 3 muestra que la mayoría de las mujeres (61,7%) presentaron embriones de buena calidad (A o B) (Ver figura 4).

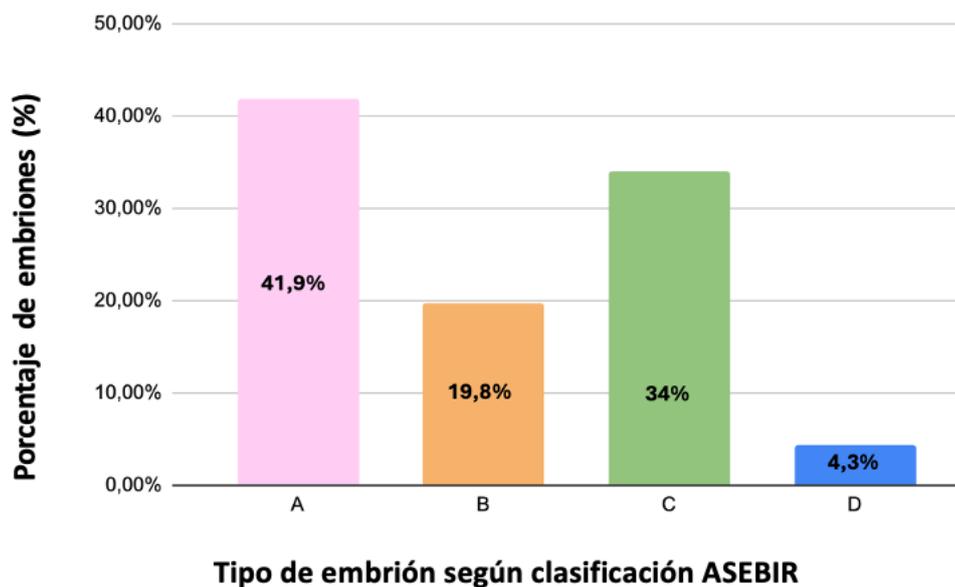


Figura 4: Frecuencias de embriones clasificados por criterios ASEBIR y mujeres que han precisado ciclos de FIV

Tabla 5: Baja reserva ovárica (SI/NO) y calidad embrionaria (buena: embriones A y B/mala: embriones C y D)

Calidad embrionaria	BRO (n, %)		Total N=162	p-valor
	SI n=94	NO n=68		p=0,518
Buena calidad	60 (63,8)	40 (58,8)	100 (61,7)	
Mala calidad	34 (36,2)	28 (41,2)	62 (38,2)	

BRO: Baja reserva ovárica

Nota: Se consideran embriones de buena calidad los embriones A o B en la escala ASEBIR y de mala calidad los embriones C o D.

Los porcentajes se calculan por columna dependiendo de la baja reserva ovárica (SI/NO).

Se utilizó la prueba *chi cuadrado*. p-valor=0,518

Para estudiar la calidad embrionaria se seleccionaron las mujeres que precisaron la técnica de fecundación in vitro, 162 mujeres. De todas las mujeres, las 94 (63,8%) con baja reserva ovárica, 60 (63,8%) presentaron embriones de buena calidad. Asimismo, en el grupo de las 68 mujeres con reserva ovárica normal, 40 (58,8%) también presentó embriones de buena calidad. Por tanto, tanto en las mujeres sin y con baja reserva ovárica **predominaron los embriones de buena calidad.**

No se dió una asociación estadísticamente significativa (**p=0,518**) entre las dos variables (Ver tabla 5).

Tabla 6: Edad (<35 años/ ≥35 años) y calidad embrionaria (buena: embriones A y B/mala: embriones C y D)

Calidad embrionaria	Edad		Total N= 162	p-valor
	<35 años n=49	≥35 años n=113		p=0,253
Buena calidad	27 (55,1)	73 (64,6)	100 (61,7)	
Mala calidad	22 (44,9)	40 (35,4)	62 (38,2)	

Nota: Los porcentajes se calculan por columna dependiendo de la edad materna (< 35 años/ ≥35 años)

Se utilizó la prueba *chi cuadrado*. p-valor =0,253

Se observó que, de las 49 mujeres **menores de 35 años**, 27 (55,1%) presentaron embriones de buena calidad. No obstante, en el grupo de las 113 mujeres **≥35 años**, 73 (64,6%) de ellas presentaron embriones de buena calidad. En conclusión, **los embriones de buena calidad se dieron con mayor frecuencia en ambos grupos de edad (< 35 años y ≥35 años)**.

Se vió que la asociación entre edad y calidad embrionaria no era estadísticamente significativa (**p=0,253**) (Ver tabla 6).

Proporción de mujeres con gestación bioquímica y de ellas la proporción de mujeres que alcanzan la gestación clínica

De las 203 mujeres a estudio, 104 (51,2%) alcanzaron la gestación bioquímica (obtener un resultado en la prueba de **bHCG > 5 mUI/mL** (23)). De estas mujeres que obtuvieron la gestación bioquímica, 92 (88,5%) alcanzaron la gestación clínica y el restante de 12 (11,5%), no llegaron a gestación clínica confirmada por ecografía, sino que tuvieron un aborto bioquímico.

Número medio de ciclos de reproducción asistida necesarios para conseguir la gestación clínica

De las 203 mujeres 92 (45,3%) mujeres lograron gestación clínica. Se observó que el número mínimo de ciclos de reproducción asistida fue 1 ciclo y el máximo 5 ciclos La mediana [RIC] de ciclos fue 1[1] ciclo.

Número medio de abortos bioquímicos

Se observó un mínimo de 0 abortos y un máximo de 2 abortos por mujer. La mediana [RIC] fue de 0 [0] abortos.

9. DISCUSIÓN

Respuesta al problema planteado

El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica que acudieron a consulta de Reproducción Asistida. Los resultados de este estudio revelan que existe asociación significativa entre endometriosis ovárica y baja reserva ovárica (infertilidad).

Confirmación de la hipótesis y comparación con otros estudios del objetivo principal

Mediante este estudio se puede aceptar la hipótesis de que la **prevalencia de la baja reserva ovárica (infertilidad)** en mujeres con endometriosis ovárica es del **54,7%**. Estos datos son coherentes con la información obtenida de estudios previos que afirman que la prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica es del 30 al 50% dependiendo de la población de mujeres a estudio y los criterios diagnósticos utilizados para detectar la baja reserva ovárica (1,6,14). Este valor es incluso mayor de lo esperado en la literatura. Todo esto refleja que, en la práctica clínica habitual, una gran parte de las mujeres con endometriosis ovárica que acuden a consulta de Reproducción Asistida presenta infertilidad.

Resumen de los principales resultados y comparación con otros estudios

Uno de los hallazgos más importantes ha sido la **asociación entre la posición del endometrioma y la baja reserva ovárica**. Las mujeres con endometriosis ovárica **bilateral** presentaron una infertilidad en el 64,1% frente a la posición unilateral del endometrioma con una infertilidad en el 47,4%. Por ello, **la bilateralidad del endometrioma es un factor de mal pronóstico** en una mujer con deseo gestacional, ya que presenta mayor impacto en la reserva ovárica (28,29).

Además, se estudió la importancia del **tamaño del endometrioma** evidenciando que los **endometriomas > 3 cm se asocian con mayor probabilidad a baja reserva ovárica**. De las 203 mujeres estudiadas el 65,1% de las mujeres con endometriomas > 3 cm presentaron baja reserva ovárica frente las mujeres con endometriomas de menor tamaño (≤ 3 cm).

Asimismo, se pudo reforzar la idea de realizar cirugía ovárica para extirpar endometriomas en tan sólo mujeres seleccionadas. Es cierto que puede aliviar el dolor, pero la cirugía es una de las causantes de disminución de la reserva ovárica. Al extirpar el endometrioma también se elimina el tejido ovárico funcionando así la reserva ovárica (27).

En cuanto a la técnica de reproducción asistida, se observó una mayor tasa de gestación en aquellas mujeres que realizaron algún ciclo de FIV en comparación con aquellas que fueron sometidas a IA (50,6% de gestación clínica con FIV frente a 24,4% con IA). En consecuencia, **la FIV es la técnica que logra gestación con mayor frecuencia y se debería considerar como técnica gold estándar en mujeres con endometriosis moderada o severa que presentaran baja reserva ovárica** (27). Los embriones obtenidos por FIV fueron clasificados mediante la escala ASEBIR y predominaron los de clase A (41,9%), seguidos de la clase C (34%) y los menos frecuentes fueron los de clase D (4,3%).

A pesar de estudios similares que demuestran que las mujeres con baja reserva ovárica presentaron embriones de peor calidad (31), en este estudio, tanto en mujeres con baja reserva ovárica o reserva ovárica normal predominaron los embriones de buena calidad (A o B). La **asociación** entre las variables **calidad embrionaria y baja reserva ovárica no fue estadísticamente significativa** y sugiere que esta asociación se debe al azar o diferentes factores como el proceso de selección de embriones en el **servicio de Reproducción Asistida**.

De igual manera, **no se vió asociación significativa entre la edad de la mujer y la calidad embrionaria**. Esto puede deberse al pequeño tamaño muestral del estudio y al pequeño número de mujeres que formaban parte del grupo menores de 35 años (tan sólo 49 mujeres). No obstante, sería muy interesante realizar un estudio con mayor tamaño muestral para evidenciar que a mayor edad de la mujer, peor calidad embrionaria, ya que a partir de los 35 años se da la disminución de la reserva ovárica año a año acentuándose más aún a partir de los 37 años (32,33).

Asimismo, la relación entre reserva ovárica y calidad embrionaria o la relación entre edad y calidad embrionaria puede verse enmascarada, porque en la calidad embrionaria influyen diferentes factores como pueden ser la edad materna, estimulación ovárica, la calidad del semen de la pareja o del donante, circunstancias y el ambiente del laboratorio FIV, factores genéticos o enfermedades autoinmunes propias de la mujer no conocidas o estudiadas anteriormente (34,35). Otra variable importante que puede influir en la calidad embrionaria y ser una **variable de confusión**, es el antecedente de **tabaquismo**. El haber sido fumadora o ser fumadora en el momento actual puede generar daño en el ADN ovocitario, estrés oxidativo, alteración en el equilibrio hormonal de la mujer, envejecimiento o fallo ovárico prematuro y menor éxito en los tratamientos de reproducción asistida por dificultad en la implantación y por tanto, mayor riesgo de aborto (35,36).

Además, la edad de las mujeres es una **variable de confusión** con gran importancia, ya que la reserva ovárica disminuye conforme aumenta la edad de la mujer (29,30).

Sesgos

En la clínica habitual, se seleccionan los embriones de mejor calidad (embriones A-B) para su posterior transferencia o vitrificación. En esa misma línea, se desechan los embriones de mala calidad (clasificación C o D). Todo ello, lleva a un **sesgo de selección** haciendo que no exista una asociación evidente entre baja reserva ovárica-peor calidad embrionaria.

Este estudio de investigación está compuesto por mujeres con diagnóstico de endometriosis ovárica; no obstante, puede ocurrir que estas mujeres presenten otras patologías que afecten a la fertilidad, como las explicadas anteriormente en el apartado criterios de exclusión que pudieran afectar a la fertilidad y todavía no hayan sido estudiadas o descubiertas en la práctica clínica. Por consiguiente, la asociación entre endometriosis y reserva ovárica en este caso se vería influida por estas variables que no habían sido recogidas.

Limitaciones y fortalezas del estudio

En cuanto a las **limitaciones**, estamos ante un estudio de 203 pacientes que no llega al mínimo tamaño muestral (410 mujeres) requerido para poder extrapolar la información a lo que ocurre verdaderamente en la población real. También se puede pensar que, al no llegar al tamaño mínimo muestral, la potencia estadística de este estudio se reduce considerablemente. Por otro lado, por falta de información o por no conocimiento de antecedentes de la mujer, puede ser que haya algún factor más que la endometriosis ovárica que pueda haber influido en la reserva ovárica, aunque en este estudio se han recogido la mayor cantidad de variables para poder establecer una clara relación entre endometriosis ovárica y baja reserva (infertilidad).

Como otra de las limitaciones, no se pudo calcular la incidencia acumulada, ya que, al estar en un Servicio de Reproducción Asistida, la reserva ovárica se calcula desde el principio del proceso de manera muy minuciosa y pasado el tiempo de nuestro estudio (2 años), no se vuelve a calcular la reserva ovárica. Por protocolo se mide la reserva al inicio de la primera visita de un centro de Reproducción Asistida para orientar el caso clínico, pero no es necesario monitorizar la reserva ovárica con el tiempo.

Como **fortalezas** de este estudio, cabe destacar el seguimiento realizado durante 2 años, la recogida de las variables y datos clínicos reales en una población bien definida, el abordaje integral y la aplicación de los resultados obtenidos a la práctica clínica diaria en el servicio de Reproducción Asistida.

Implicaciones para la Salud y bienestar

Este trabajo es acorde al **objetivo de desarrollo sostenible de la Agenda 2030** de la **ONU número 3: Salud y bienestar subapartado 3.7** que fomenta y apoya el acceso a servicios de salud sexual de manera universal a la población. La endometriosis es una enfermedad crónica muy prevalente y con gran impacto en la salud reproductiva de la mujer (el 54,7% de las mujeres con endometriosis ovárica presenta baja reserva ovárica). Se trata de una enfermedad que no sólo afecta a la fertilidad, sino a la calidad de vida de la mujer debido al **dolor crónico** que pueden presentar. Realizar un diagnóstico precoz es clave para realizar el tratamiento reproductivo ideal en cada caso, y en el caso de no deseo genésico cumplido o deseo genésico futuro, se les puede ofrecer preservar la fertilidad mediante criopreservación ovocitaria.

De igual manera, otro objetivo importante es desde la perspectiva más humana, englobando el bienestar tanto mental como emocional de las mujeres, con gran importancia en las mujeres que presentan infertilidad. Las mujeres con endometriosis y las que presentan además infertilidad, suelen presentar un camino largo y difícil hasta lograr la gestación tan anhelada. Estas mujeres se someten a multitud de pruebas y procedimientos, una gran cantidad de tratamientos y decisiones complicadas. Esto implica la vivencia de un proceso complicado en el que es frecuente encontrar una afectación emocional y psicológica moderada a severa, que puede conllevar sentimiento de depresión, culpa, frustración, presión social hasta sentimiento de fraude como mujer, ya que hoy día, todavía se dice y se cree que la gestación lograda por técnicas de Reproducción Asistida no es igual de válida que aquella lograda de manera natural. Todavía en el año 2025 existen diferentes culturas en las que se cree que ser madre con ayuda de la medicina reproductiva es ser menos madre; es decir, no ser capaz y ser un fracaso como mujer. Por ello, es importante que estas mujeres además de tener un seguimiento por ginecólogos del servicio de Reproducción Asistida tengan una ayuda

psicológica que les acompañe durante todo el proceso. Todo ello, abordaría el objetivo de salud englobando tanto a la salud mental como reproductiva en este caso.

Aporte principal del estudio

Este estudio **refuerza** tanto la asociación entre la baja reserva ovárica y la endometriosis, como la fuerte relación entre el tamaño y la posición de los endometriomas. Todo ello lleva a la conclusión de que **a mayor tamaño del endometrioma ovárico (> 3 cm) y bilateralidad, menor será la reserva ovárica de la mujer**. Agregando a lo anterior, este estudio defiende que la **mejor técnica** a realizar en estas mujeres para obtener la gestación clínica **es la fecundación in vitro** debido al porcentaje de éxito obtenido mediante esta técnica en este tipo de pacientes.

Implicaciones para futuras investigaciones

Aunque este trabajo defiende y recalca información ya estudiada en la bibliografía mencionada, reforzando la validez de este estudio, se debería realizar un estudio con un tamaño muestral mayor (como mínimo 410 pacientes) y además intentar reclutar un tamaño muestral mayor de mujeres menores de 35 años. Se sabe que es difícil llegar al tamaño muestral mínimo y sobre todo a mujeres jóvenes, ya que éstas no acuden a Reproducción Asistida a tan temprana edad, pero se podría realizar un estudio multicéntrico a nivel de varios hospitales o clínicas, a nivel peninsular o incluso a nivel internacional para estudiar los resultados entre la asociación entre la edad y baja reserva ovárica (a mayor edad peor baja reserva ovárica) o incluso controlar la variable confusión tabaquismo. Se sabe que el tabaco es una variable con gran impacto en la reserva ovárica; por lo que, se podría plantear un estudio con mujeres no fumadoras (nunca fumadoras) para confirmar que la baja reserva ovárica tan sólo se debe a la endometriosis ovárica y no a la suma de endometriosis y el tabaquismo.

Para finalizar y obtener mayor evidencia estadística además de todo lo mencionado, se podría calcular la incidencia acumulada estudiando las mujeres que presentaron baja reserva ovárica al principio del proceso y al final.

Dificultades encontradas

La principal dificultad de este trabajo fue la revisión de 3847 historias clínicas, ya que supuso un esfuerzo intenso de más 4 semanas consecutivas y con presencialidad en el hospital. La selección de pacientes que cumplieran los criterios del estudio fue compleja y larga. Además, supuso un reto conseguir el tamaño mínimo muestral que finalmente no se pudo lograr como gestionar toda la información obtenida y aprender de manera paulatina tanto de Reproducción Asistida y estadística.

10. CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados de este trabajo confirman la **asociación entre la endometriosis ovárica y la baja reserva ovárica**. Este estudio muestra que la prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica es del **54,7%**. Por ello, es necesario realizar un diagnóstico precoz de endometriosis en estas pacientes, para que acudan al servicio de Reproducción Asistida y realizar la técnica de reproducción asistida de manera individualizada.

En cuanto a los **objetivos secundarios** se asume que la técnica con **mejor resultado obteniendo la gestación clínica es la fecundación in vitro (FIV)**, con resultado de **gestación clínica en el 50,6%** de los casos. Se debe considerar como la **técnica de primera elección** en mujeres con endometriosis ovárica y que además presenten reserva ovárica reducida.

Asimismo, **el endometrioma bilateral y mayor de 3 cm se asocia con mayor frecuencia a baja reserva ovárica**. Las mujeres que son sometidas a FIV presentan de manera predominante a embriones tipo A, esto se debe a la selección de embriones de mejor calidad. No se ha podido comprobar la relación estadísticamente significativa entre embriones de peor calidad (C y D) y baja reserva ovárica. Tampoco se ha podido verificar la relación entre mayor edad (≥ 35 años) y peor calidad embrionaria.

El 88,5% de las mujeres que presentan gestación bioquímica alcanzan la gestación clínica. El 45,3% de las mujeres obtienen gestación clínica con técnicas de reproducción

asistida, con una mediana de un ciclo por paciente. La mediana de abortos fue de cero por mujer.

Para finalizar los resultados obtenidos en este estudio sirven para realizar una medicina más individualizada y elegir la técnica óptima en cada paciente dependiendo de sus características clínicas. Además, se podría profundizar obteniendo resultados de mayor impacto en el campo de endometriosis e infertilidad realizando estudios prospectivos con un periodo de estudio mayor de 2 años.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Coroleu Lletget B, de la Fuente Bitaine L, Álvarez C, Segura C, Ricciarelli E, Puente JM, et al. Endometriosis y reproducción. En: Guías Clínicas SEF. Madrid: Sociedad Española de Fertilidad; 2021. p. 1–18.
2. Durón González R, Bolaños Morera P. Endometriosis. Med Leg Costa Rica [Internet]. 13 de noviembre 2020 ;35(1). Disponible en: www.binasss.sa.cr/ojssalud/index.php/mlcr/article/view/83
3. Carrillo Torres P, Martínez Zamora MA, Carmona Herrera F. Endometriosis. Un largo camino. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2021 48(4):100686. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-endometriosis-un-largo-camino-S0210573X21000459>
4. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M, et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. Fertil Steril [Internet]. 2023;119(5):746–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.006>
5. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. Endocr Rev 2019; 40:1048–79. 2.
6. Gomes Da Broi M, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility [Internet]. U.S.National Library of Medicine; 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091056/>
7. Bulun SE. Endometriosis caused by retrograde menstruation: now demonstrated by DNA evidence. Fertil Steril 2022; 118:535–6.
8. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022; 13:1020827. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
9. Tapmeier TT, Rahmioglu N, Lin J, De Leo B, Obendorf M, Raveendran M, et al. El receptor 1 del neuropéptido S es un objetivo de tratamiento no hormonal en la endometriosis. Sci Transl Med [Internet]. 2021;13(608). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abd6469>
10. Coroleu Lletget B, de la Fuente Bitaine L, Álvarez C, Segura C, Ricciarelli E, Puente JM, et al. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. In: Guías Clínicas SEF. Madrid: Sociedad Española de Fertilidad; 2021. p. 22–67.

11. de Ziegler D, Pirtea P, Carbonnel M, Poulain M, Cicinelli E, Bulletti C, et al. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;33(1):47–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.001>
12. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2010;27(8):441–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>
13. Goyri E, Kohls G, Garcia-Velasco J. IVF stimulation protocols and outcomes in women with endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2024;92(102429):102429. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102429>
14. Tan Z, Gong X, Wang CC, Zhang T, Huang J. Diminished ovarian reserve in endometriosis: Insights from in vitro, in vivo, and human studies A systematic review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(21):15967. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242115967>
15. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Estudio de la pareja con disfunción reproductiva. Guía n.º 1. Madrid: SEF; 2017.
16. SEGO. *Documento de consenso: diagnóstico y prevención de la disfunción reproductiva*. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO); 2017
17. Michau A, El Hachem H, Galey J, Le Parco S, Perdigao S, Guthauser B, et al. Predictive factors for pregnancy after controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A retrospective analysis of 4146 cycles. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* [Internet]. 2019;48(10):811–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.05.006>
18. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of endometriosis in the infertile patient. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2017;35(1):31–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597125>
19. Somigliana E, Li Piani L, Paffoni A, Salmeri N, Orsi M, Benaglia L, et al. Endometriosis and IVF treatment outcomes: unpacking the process. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2023;21(1):107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-023-01157-8>
20. Latif S, Khanjani S, Saridogan E. Endometriosis and in vitro fertilization. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2024;60(8):1358. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina60081358>
21. Invernici D, Reschini M, Benaglia L, Somigliana E, Galati G, La Vecchia I, et al. of endometriosis on IVF efficacy: qualitative and quantitative assessment of ovarian

- response and embryo development. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2022;45(2):275–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.04.010>
22. Hurtado De Mendoza M, Cuadros J, Arroyo G, Ten J, Pons M, Prados F, González B, Múgica A, Rives N, Cuevas I, Figueroa M, Cuadros M, Calderón G, Moragas M, Torelló M, Vilches M, Busquets A, De Los Santos M. Evaluación morfológica del estadio de mórula al de blastocisto. D+4, D+5 y D+6. *Cuadernos de Embriología Clínica: Criterios de Valoración Morfológicos de oocitos, Preembriones Tempranos y blastocistos humanos propuestos por Asebir* [Internet]. Octubre del 2015.3ª ed. Madrid: GÓBALO Gráfica. Disponible en: <https://revista.asebir.com/riterios-de-valoracion-morfologicos-de-oocitos-preembriones-tempranos-y-blastocistos-humanos-propuestos-por-asebir/>
23. American Pregnancy Association. Gonadotropina Coriónica Humana (GCH): La Hormona del Embarazo [Internet]. 2021. Disponible en: <https://americanpregnancy.org/es/getting-pregnant/hcg-levels/>
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6): e143–6.
25. CDC. Acerca del índice de masa corporal para adultos [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/adult_bmi/index.html
26. Daniilidis A, Grigoriadis G, Kalaitzopoulos DR, Angioni S, Kalkan Ü, Crestani A, et al. Surgical management of ovarian endometrioma: Impact on ovarian reserve parameters and reproductive outcomes. *J Clin Med*. 2023;12(16):5324. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/16/5324>
27. Gómez R, Abad A, Tamarit S, Pellicer A. Impact of unilateral and bilateral ovarian endometriomas on ovarian reserve: A prospective clinical study. *Fertil Steril*. 2019;112(6):996–1004. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.032
28. Tan Z, Gong X, Wang CC, Zhang T, Huang J. Diminished ovarian reserve in endometriosis: Insights from in vitro, in vivo, and human studies—A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:15967. doi:10.3389/fendo.2023.15967
29. Boujenah J, Santulli P, Mathieu-d'Argent E, Decanter C, Chauffour C, Poncelet P. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [Internet]. 2018;46(3):331–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468718918300539?via%3Dihub>

30. Ingilizova G, Kostov I, Kovachev E, Necheva V, Slavov S. Preimplantation embryo quality in patients with low ovarian reserve: Study of 72 IVF/ICSI treatment cycles. *C R Acad Bulg Sci*. 2020;73(8):1145–1151. doi:10.7546/CRABS.2020.08.1
31. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018; 9:327. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00327>
32. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *J Reprod Fertil* [Internet]. 2021;162(2): R19–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/REP-21-0022>
33. Cheung CT, Nguyen T-V, Le Cam A, Patinote A, Journot L, Reynes C, et al. What makes a bad egg? Egg transcriptome reveals dysregulation of translational machinery and novel fertility genes important for fertilization. *BMC Genomics* [Internet]. 2019;20(1):584. Disponible en: <https://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-019-5930-8>
34. Pinto S, Pereira SC, Rocha A, Barros A, Alves MG, Oliveira PF. Sperm-borne miR-34c-5p and miR-191-3p as markers for sperm motility and embryo developmental competence. *Andrology* [Internet]. 2025;13(3):519–30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.13698>
35. Cajachagua-Torres KN, El Marroun H, Reiss IKM, Jaddoe VWV. Maternal preconception and pregnancy tobacco and cannabis use in relation to placental developmental markers: A population-based study. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2022;110:70–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623822000478?via%3Dihub>
36. V Layoun V, Ohnona A, Tolosa JE. Pregnancy outcomes associated with use of tobacco and marijuana. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 [citado el 18 de abril de 2025];65(2):376–87. Disponible en: https://journals.lww.com/clinicalobgyn/abstract/2022/06000/pregnancy_outcomes_a_ssociated_with_use_of_tobacco.18.aspx
37. Henry L, Vervier J, Boucher A, Brichant G, Gaspard O, Labied S, et al. Oocyte cryopreservation in patients with endometriosis: Current knowledge and number needed to treat. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(15):4559. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/15/4559>

11. ANEXOS

ANEXO 1: SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

	Tipo de variable	Categorías o unidades	Aclaraciones en caso de que sean necesarias
Variables PRINCIPALES			
Baja reserva ovárica (infertilidad)	Cualitativa dicotómica	SI/NO	La reserva ovárica se medirá a través de la hormona antimülleriana (AMH) en sangre o mediante conteo de folículos ováricos en la ecografía transvaginal. Se considera baja reserva ovárica presentar menos de 5 folículos por cada ovario y AMH menor de 1,1 (13,14)
Endometriosis ovárica	Variable dicotómica	SI/NO	
Variables SECUNDARIAS			
Variables sociodemográficas			
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	
Variables clínicas			
Antecedente de anticonceptivos orales (ACO)	Cualitativa dicotómica	SI/NO	En caso afirmativo se recogerá durante cuánto tiempo se han tomado convirtiéndola en una variable cuantitativa discreta (recogida el uso de meses)
Antecedentes gineco-obstétricos	Cualitativa politómica	<ul style="list-style-type: none"> - Gestación previa - Abortos previos - Cirugía ginecológica - Historial de cáncer ginecológicos - Menarquia: Se recogerá edad de menarquia (variable cuantitativa discreta) y se realizará posteriormente una categorización en menarquia precoz, normal o tardía (variable cualitativa ordinal). <p>Se considera menarquia precoz a aquella que ocurre antes de los 10 años (<10 años), menarquia normal la que ocurre entre los 10-15 año (≥ 10 años y < 15 años menarquia tardía la que se da después de los 15 años (≥15 años) (22)</p>	

IMC	Cuantitativa continua		Se medirá por recogida de talla y peso de la mujer mediante la siguiente fórmula matemática (23) IMC= peso (kg) / [estatura (m)] ²
Tabaquismo	Cualitativa ordinal	Fumadora /Nunca fumadora/Exfumadora	
Otras			
Posición del endometrioma	Cualitativa dicotómica	Unilateral/bilateral	Todas las endometriosis estudiadas serán de ovario
Tamaño del endometrioma	Cualitativa continua	Se miden en cm	Después de la recogida del tamaño se van a clasificar en ≤3 cm o > 3 cm (12)
Número medio de abortos bioquímicos	Cuantitativa discreta	0,1,2,3...	
Gestación clínica	Cualitativa dicotómica	SI/NO	Es la gestación que se ve a partir de la ecografía.
Gestación bioquímica	Cualitativa dicotómica	SI/NO	Es la que se mide con bhCG. Se considera positiva (embarazo y gestación bioquímica) cuando la bhCG > 5mUI/mL . Los niveles de bhCG se miden a los 11 días después de la concepción mediante un análisis de sangre y por una prueba de embarazo en orina a los 12-14 días después de la concepción (23).
Calidad embrionaria	Cualitativa ordinal	A, B, C y D	La calidad embrionaria se evalúa mediante criterios ASEBIR (asociación para estudio de la biología de la reproducción). Se clasifican los embriones dependiendo de su calidad. Es una escala de la A a la D, en la que la A son embriones con calidad embrionaria óptima y los de grado D son embriones no viables A: Excelente calidad B: Buena calidad

			<p>C: Calidad media D: Calidad mala</p> <p>Después de recoger la calidad del embrión se reclasificarán entre embriones de buena calidad (A o B) y embriones de mala calidad (C o D) (22).</p>
Tipo de técnica de reproducción asistida	Cualitativa dicotómica	FIV (fecundación in vitro) o IA (inseminación artificial)	Las pacientes que han precisados de ambas técnicas realizando primero IA y después FIV entrarán dentro de la variable FIV
Número medio de ciclos de reproducción asistida	Cuantitativa discreta		

ANEXO 2: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



TFG048-24_HUQM

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Prevalencia de baja reserva ovárica en mujeres con endometriosis ovárica que acuden a consulta de reproducción asistida: Tipos de tratamiento, calidad embrionaria y ciclos de reproducción durante un seguimiento de 2 años".

Documentos con versiones:

PROTOCOLO Versión 1.0, 29 de Junio de 2024

Investigador Principal: MARTA FUENTES CARRASCO

Servicio: Ginecología

Centro: Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

Estudiante:

- MAITANE GARCIA DE VICUÑA. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Ética de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 13/08/2024

Dr. Javier Bécares Martínez
Presidente CEImFJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.