Universidad Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

EL IMPACTO DE LA ADENOMIOSIS EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y EN LOS RESULTADOS DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO.

Autor

Rafael Trinchant Mellado

Directores

Juan Antonio García-Velasco
Antonio Requena Miranda

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2025

©2025 Rafael Trinchant Mellado
Algunos derechos reservados
Este documento se distribuye bajo la licencia
“Atribución 4.0 Internacional” de Creative Commons,
disponible en https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es

Agradecimientos

Esta tesis es para M porque, sin ti, esto no habría salido. Gracias por quererme tanto y tan bien. Eres un férreo apoyo, en lo personal y en lo profesional. Por todo lo que nos queda por vivir.

En esta vida hay que ser agradecido.

Antonio y Juancho, os lo voy a estar eternamente por haberme brindado la oportunidad de poder brillar. Este mundo, el de la medicina reproductiva, es tremendamente apasionante y lo sería un poco menos sin todas vuestras contribuciones.

Quiero agradecer tanto y todo a mi súper equipo de laboratorio. Difícilmente puede conseguirse una conjunción de personas y profesionales que formen este único parterre de flores y cactus. La orquestra perfectamente sincronizada que me ha animado a ser mejor profesional día a día, ayudándonos a dar todo por y para nuestras pacientes. Cuidándonos en los mejores y en los peores momentos. Gracias Chaymaá, Lucía, Neus, Silvia, Tania y Carmen por enseñarme tanto y dejaros compartir conmigo, dentro y fuera del laboratorio. Sois personas que atesoraré de manera perenne. Gràcies, Ana, per tots els riures, per estimar-me sense mesura i per tota la paciència que has tingut amb mi. He crescut molt al teu costat. Eskerrik asko, Amaia, por ayudarme día a día a ser la mejor versión de embriólogo que podría soñar. Gracias por la confianza plena en mí, en que podría sacar adelante tantos proyectos distintos a la vez. Nunca dudaste de que podría hacerlo. Durante estos años has sido el faro de Alejandría que ha iluminado mi trayectoria profesional.

A mis chicas preferidas de la PhD Society: Elena, Mónica y Anna. Conmigo ya estamos las cuatro. Sois uno de los mayores tesoros que tengo como persona. Tremenda suerte el habernos encontrado allá, por un Hospital de Bellvitge, un septiembre del 2013. Todo lo que hemos vivido y compartido se queda corto comparado con lo que vendrá.

Gracis, Ainhoa, per la teva generositat constant. Perque crec que ets una de les persones amb més amor a dins que conec. Gràcies per estimar-me tant, tant, tant. Gracias, Laura. Eres la mejor persona que podría desear para acompañar a Ainhoa a lo largo de sus muchas aventuras y peripecias vitales. I moltes gràcies, Cati, per cuidar-les tant. Ets fantàstica.

Gràcies, Marga i Antònia, pels moments i la constància. Ens tenim i ens tendrem. A mis chicas del instituto: Laura, Elena, Anna y Veronika. Vaya. Vaya, vaya. Hemos nacido con suerte por habernos conocido.

Gracias a Concha, Papá y Vicky por ser la familia que cualquier persona querría tener. Me tocó la lotería con vosotros a mi lado. Gracias también a Calabaza, a Carolina, a Gea y a Vega.

Gràcies a *tu*, també, per arribar i quedar-te.

Índice

1. **Introducción 14**

1.1 Etiología y patogenia de la adenomiosis 14

1.2. El ambiente uterino en la adenomiosis 17

1.3. Clínica y diagnóstico de las pacientes con adenomiosis..... 22

1.4. Adenomiosis e infertilidad 27

1.5. Adenomiosis, obstetricia y resultados perinatales..... 30

2. Hipótesis y objetivos 34

3. Metodología 36

3.1. Identificación de las pacientes diagnosticadas de adenomiosis y descripción de protocolos estandarizados..... 39

4. Resultados 45

4.1. Resultados clínicos, obstétricos y perinatales utilizando un modelo de recepción de ovocitos de donante 45

4.2. Resultados clínicos, obstétricos y perinatales utilizando pacientes en un programa de PGT-A..... 51

4.3. Resultados clínicos, obstétricos y perinatales utilizando pacientes con tratamiento de inseminación artificial. 58

5. Discusión 61

6. Conclusiones..... 81

7. Bibliografía 83

Listado de abreviaturas

βhCG - Gonadotropina coriónica humana beta

BPC - Buenas Prácticas Clínicas

CE - Comunidad Europea

COX2 - Ciclooxigenasa 2

E2 – Estradiol

EMT - Transición epitelio-mesénquima (Epithelial-Mesenchymal Transition)

FIV - Fecundación in vitro

FSH - Hormona foliculoestimulante

GDPR - Reglamento General de Protección de Datos (General Data Protection Regulation)

GnRH - Hormona liberadora de gonadotropina

HOXA10 - Homeobox A10

IC - Intervalo de confianza

ICSI - Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IEM – Interfaz endometrial-miometrial

IMC - Índice de masa corporal (también BMI en inglés)

IVI - Instituto Valenciano de Infertilidad

IVE – Interrupción voluntaria del embarazo

JZ – Zona de unión (Junction zone)

LIF - Factor inhibidor de la leucemia

MRI - Imagen por resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging)

MUSA - Morfología uterina y evaluación de la adenomiosis (Morphological Uterine Sonographic Assessment)

OR - Razón de probabilidades (odds ratio)

P4 – Progesterona

PGE2 - Prostaglandina E2

PGT-A - Prueba genética preimplantacional para aneuploidías

PPROM - Ruptura prematura de membranas pretérmino

RCIU - Retraso del crecimiento intrauterino

SET - Transferencia de un único embrión

SIVIS - Programa de gestión de historias clínicas del IVI

StAR - Proteína reguladora aguda esteroidogénica (Steroidogenic Acute Regulatory protein)

TIAR - Tissue injury and repair

TVUS - Ecografía transvaginal (Transvaginal Ultrasound)

UCIN - Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

SET - Transferencia de un único embrión

PRP – Plasma Rico en Plaquetas

PRGF – Plasma Rico en Factores de Crecimiento (Plasma Rich in Growth Factors)

1. Introducción

1.1 Etiología y patogenia de la adenomiosis

La adenomiosis es un trastorno uterino benigno crónico que se caracteriza, esencialmente, por la **presencia de glándulas endometriales en el tejido miometrial**. Esta enfermedad, de la que actualmente se conoce poco sobre su fisiopatología y patogénesis, presenta algunas similaridades con la endometriosis; por ejemplo, la presencia de tejido endometrial ectópico estrógeno dependiente, aunque la localización difiere entre ambas enfermedades. Así, a la adenomiosis se la conoce también con el nombre de "endometriosis interna", término acuñado en el 1860 por el patólogo Carl von Rokitansky (Khan *et al.*, 2022).

Se han propuesto varias teorías sobre la etiología de la adenomiosis, entre las cuales se incluyen la presencia de **procesos metaplásicos** (García-Solares *et al.*, 2018). Se ha sugerido que las lesiones adenomióticas pueden originarse de forma independiente a través de la metaplasia de remanentes müllerianos pluripotentes embrionarios; estos restos, que forman parte de los conductos müllerianos embrionarios, podrían diferenciarse en tejido endometrial. La teoría propuesta sugiere que los cambios metaplásicos que se producen en estos remanentes de la pared uterina adulta, potencialmente conducirían a la formación de tejido endometrial ectópico, dando lugar a lesiones adenomióticas (Ferenczy and Ferenczy, 1998). La teoría de la metaplasia mülleriana se ve respaldada por la presencia de adenomiosis hallada en la pared uterina rudimentaria de pacientes con síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser (Hoo *et al.*, 2016).

Aparte de la teoría de la metaplasia, existe la posibilidad de que se desarrolle **adenomiosis *de novo*** mediante la migración de células madre progenitoras endometriales a la pared uterina durante la menstruación (Zhai *et al.*, 2020). Estas células, incluidas las progenitoras epiteliales endometriales y las células madre mesenquimales, pueden diferenciarse en células epiteliales y estromales endometriales (Gargett *et al.*, 2009). Además, en histerectomías se han identificado pequeñas poblaciones de estas células madre con actividad clonal en unidades

formadoras de colonias de células endometriales (Chan *et al.*, 2004). Se sugiere que estas células madre, que residen en la capa basal endometrial dentro de nichos celulares, desempeñan un papel en la reparación cíclica de la funcionalidad endometrial tras la menstruación (Schwab *et al.*, 2005). Según esta teoría, se hipotetiza que las células madre procedentes de la menstruación retrógrada podrían depositarse en el útero y diferenciarse en parches endometriales dentro del miometrio, contribuyendo a la adenomiosis *de novo* (Schwab *et al.*, 2005). Además, la diferenciación anormal de las células madre mesenquimales también puede conducir a la hiperplasia de las células musculares lisas del miometrio, lo que sugiere vías bidireccionales a través de las cuales las progenitoras endometriales y las células madre mesenquimales pueden causar adenomiosis (Vannuccini *et al.*, 2017).

La **invaginación de células endometriales** hacia las paredes uterinas puede considerarse una tercera hipótesis que podría explicar el origen de la adenomiosis, basándose en el estado de **hiperestrogenismo local** que se encuentra en los úteros adenomióticos.

El origen de esta elevación en las concentraciones de estrógenos se debe a un aumento de la aromatización local, como consecuencia del incremento en los niveles de la enzima P450 aromatasa y de la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR), y a la reducción del metabolismo estrogénico en el endometrio eutópico y ectópico de las pacientes con adenomiosis (Kitawaki *et al.*, 1997; Guo, 2020). Se ha descrito una menor expresión de 17-β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17-β HSD2), hormona involucrada en el metabolismo estrogénico, en el endometrio eutópico y ectópico de las pacientes con adenomiosis, en comparación con los controles (Mehasseb *et al.*, 2011). Así pues, el aumento de la biosíntesis y la disminución del metabolismo del E2 contribuyen a un entorno hiperestrogénico local, lo que sugiere un papel clave de esta hormona en el desarrollo de la enfermedad. Además, los niveles elevados de estrógenos, resultantes de la conversión de andrógenos, conducen a la proliferación celular. Existen numerosos genes implicados en la reparación tisular y la inflamación, incluidos el ERα, ERβ y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) cuya expresión es anormalmente alta.

En este punto, es importante destacar que el hiperestrogenismo local provoca **peristaltismo uterino**. El estrés mecánico de la actividad uterina mediada por la concentración anormalmente elevada de estrógenos y promovida por la oxitocina, puede causar **microtraumatismos tisulares**, afectando estructuras cruciales como la interfaz endometrial-miometrial (IEM), descrita como una pieza clave en la patogénesis de la adenomiosis (Kunz *et al.*, 2006). Debido a este agresivo estrés mecánico, se activa el proceso de *tissue injury and repair* (TIAR) estableciendo así un bucle de retroalimentación y de autolesión continuado, que a su vez induce más hiperperistaltismo e **inflamación** (García-Solares *et al.*, 2018) (Figura 1). Esto se debe a que la lesión en la *junction zone* (JZ; del inglés "*zona de unión*") conduce a un proceso inflamatorio derivado de una expresión elevada de IL-1β; el aumento en los niveles de IL1-β, afectan a su vez a la expresión del gen COX-2, responsable de la producción de prostaglandina E2 (PGE2).

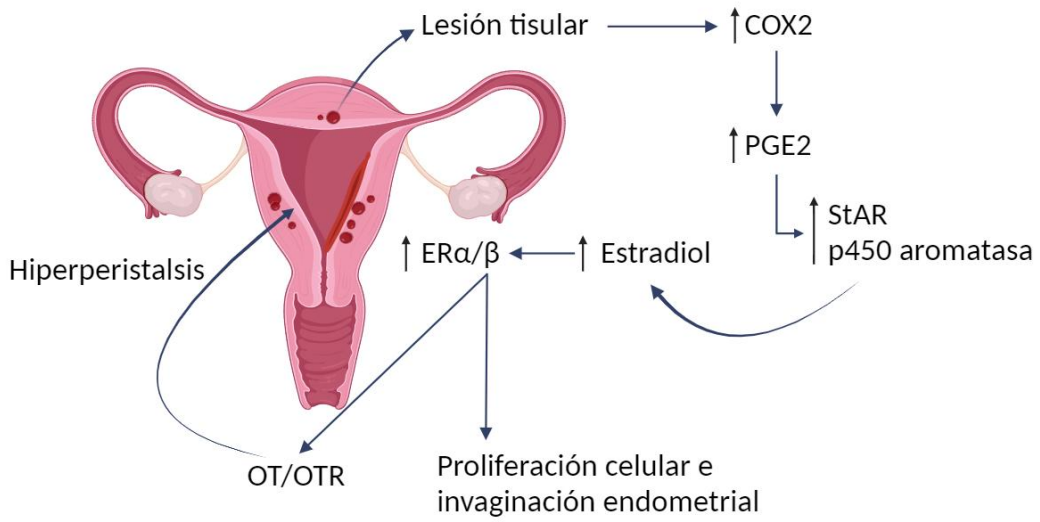

Figura 1. Bucle de retroalimentación de las lesiones adenomióticas en TIAR. *Una lesión tisular provocaría inflamación mediante una elevación de COX2 y PGE2, que a su vez incrementarían los niveles de estradiol locales a través de StAR y la enzima aromatasa. El estado hiperestrogénico provocaría una peristalsis exacerbada en el útero que provocaría nuevas lesiones tisulares.*

Fuente propia

Todo este proceso implica una mayor expresión de la enzima aromatasa P450 y de la proteína StAR, con el consiguiente aumento en la producción de estradiol y la activación de la cascada patológica que hemos descrito anteriormente. En resumen, según esta teoría, el estrés mecánico persistente debido al hiperperistaltismo provoca

microtraumatismos, la activación focal del sistema TIAR, el aumento de la inflamación y la producción local de estradiol (García-Solares *et al.*, 2018).

Según la teoría de la invaginación, sería este hiperperistaltismo crónico en la JZ lo que alteraría las fibras musculares y provocaría la invaginación de la capa basal del endometrio hacia el miometrio, mediante procesos de **transición epitelial-mesenquimal** (EMT) (García-Solares *et al.*, 2018; Khan *et al.*, 2022). Este proceso se vería facilitado por la disrupción mecánica de la IEM, que además, sugeriría que la adenomiosis tiene una etiopatogenia distinta a la de la endometriosis (Guo, 2020). Hay que destacar que esta teoría concuerda con hallazgos epidemiológicos que sugieren que factores como la multiparidad y la cirugía uterina aumentan el riesgo de adenomiosis al alterar la JZ. De esta forma, la migración y la invasión celular serían procesos clave en la aparición y progreso de la adenomiosis, un escenario que recuerda al que podemos encontrar con la endometriosis (Bulun *et al.*, 2021).

1.2. El ambiente uterino en la adenomiosis

En mujeres sin adenomiosis, durante el transcurso de la fase folicular del ciclo menstrual, se observa un incremento progresivo en los niveles de estrógeno, lo cual repercute en un aumento gradual de la frecuencia de contracciones que se originan en el cuello uterino y se desplazan hacia el fondo uterino. En contraste, durante la fase lútea, se evidencia una disminución en la frecuencia contráctil, con contracciones que se desplazan desde el istmo hasta la porción inferior de la cavidad uterina. Este proceso conduce a un estado de "quiescencia relativa" en la región fúndica del útero, generando un entorno propicio que facilita el proceso de implantación embrionaria (Kunz *et al.*, 2006).

De manera interesante, se ha descrito que los miocitos presentes en los úteros con adenomiosis presentan diferencias estructurales notables en comparación con aquellos en los úteros normales. En particular, la JZ muestra signos de **hipertrofia celular y nuclear**, así como una configuración nuclear y mitocondrial atípica (Mehasseb *et al.*, 2010). Además, se observa la presencia significativa de cuerpos de mielina y otras anomalías en la JZ en úteros adenomióticos (Mehasseb *et al.*, 2010). Estos hallazgos sugieren que las anomalías ultraestructurales identificadas podrían

desencadenar alteraciones en el ciclo normal del calcio en los miocitos afectados. Esta perturbación, a su vez, podría conllevar a la pérdida de la contracción rítmica normal en el tejido muscular uterino, siendo una de las causas del estado de hiperestaltismo que encontramos (Tasuku Harada *et al.*, 2016).

La JZ desempeña un papel crucial en la regulación de las **contracciones uterinas** a lo largo del ciclo menstrual. Esta actividad también facilita el transporte de espermatozoides hacia las trompas uterinas durante la ovulación y contribuye a la expulsión endometrial de manera anterógrada durante la fase menstrual. Es de destacar que posibles anomalías en la JZ, que se manifiesten con un peristaltismo uterino exacerbado, podrían tener implicaciones significativas en la alteración del proceso tanto del proceso de la implantación embrionaria como de la fecundación (Kunz *et al.*, 2006; Bellver and Simón, 2018).

Además del constante estrés mecánico e hiperestaltismo, los úteros adenomióticos presentan una respuesta **inflamatoria anómala**. Se ha descrito que las pacientes que padecen formas severas de adenomiosis presentan una concentración más elevada de macrófagos estromales y células *natural killer* que pacientes sin la enfermedad (Tremellen and Russell, 2012; Gnecco *et al.*, 2020). Los niveles anormales de estos tipos celulares podrían producir un **ambiente embriotóxico** al secretar citoquinas como el TNF y la IL-1, además de especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (Agarwal *et al.*, 2005; Tremellen and Russell, 2012). Otros estudios in vitro sugieren que la propia adenomiosis induce la producción de IL-6 por parte de los macrófagos, pudiendo promover un estadio proinflamatorio local (Yang *et al.*, 2006). También se ha descrito que el endometrio de las pacientes adenomióticas muestran un perfil oxidativo más elevado (Ota *et al.*, 2000) que podría contribuir a los propios mecanismos patológicos de la enfermedad. En ciclos menstruales de mujeres que no presentan adenomiosis, los niveles de las enzimas óxido nítrico sintasa, xantina oxidasa y superóxido dismutasa fluctúan de manera fisiológica en las diferentes fases del ciclo. No obstante, este cambio en la concentración de estas enzimas no se da en las mujeres con adenomiosis, sino que se encuentran sobreexpresadas (Ota *et al.*, 1999). Los niveles anormales de radicales libres intrauterinos podrían ser una de las causas que contribuyen a la infertilidad que subyace en las mujeres con adenomiosis. Este

microambiente que acompaña a la adenomiosis podría resultar tóxico tanto para embriones como para gametos, el cual potencialmente afectaría a la implantación embrionaria temprana y a los procesos fisiológicos que la acompañan.

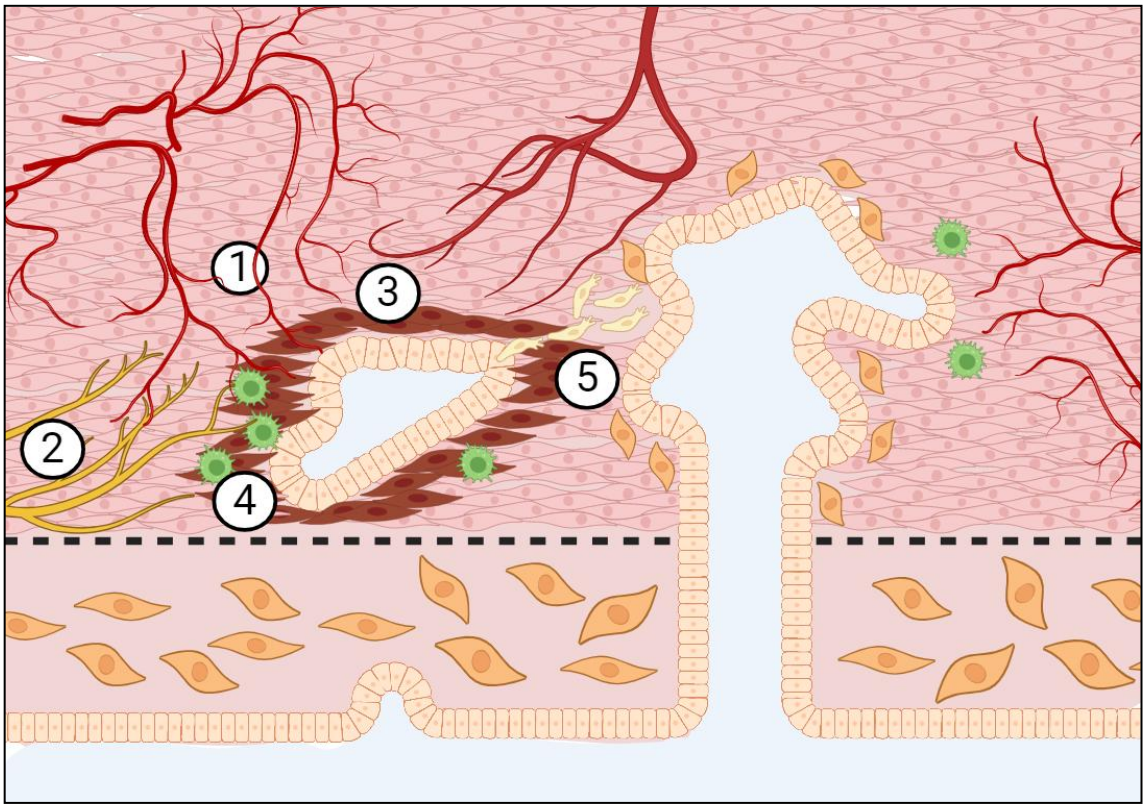

Figura 2. Lesión de adenomiosis en el útero.
1) Incremento de la vascularización local.
2) Innervación sensorial aumentada
3) Hipertrofia de los miocitos circundantes a la lesión
4) Macrófagos activados localmente
5) EMT de células endometriales hacia las paredes del miometrio

Adaptado de Gnecco *et al.* 2020

Como se ha mencionado anteriormente, el metabolismo del endometrio es también anómalo en las pacientes que presentan signos de adenomiosis. La aromatasa P450 se encuentra hiperexpresada en endometrios adenomióticos, parámetro que se ha asociado a una reducción de las tasas de nacidos vivos tras ciclos de fecundación in vitro (FIV) (Brosens, 2004). Además, los procesos de aromatización de andrógenos a estrógenos ocurren de manera exacerbada tanto en endometrio ectópico como eutópico de úteros adenomióticos, proceso que no ocurre en el endometrio de mujeres sin adenomiosis (Kitawaki *et al.*, 1997). Por otro lado, la progesterona (P4) es una hormona que contrarresta los efectos mitogénicos atribuibles a los estrógenos. Sin

embargo, el **efecto de la P4 está disminuido en la adenomiosis** debido a una hipermetilación del promotor del receptor B de P4 (PR-B), lo que contribuye a un desarrollo anormal del endometrio en estas pacientes (Nie *et al.*, 2010; Mehasseb *et al.*, 2011). Hay algunos autores que han sugerido que la resistencia endometrial a los niveles séricos de P4 es un punto fisiológico clave en la adenomiosis (Cozzolino *et al.*, 2023). Además, esto provoca una sobreexpresión del ER-α, ya que una de las principales funciones de la progesterona es inhibir la expresión de este receptor estrogénico en el endometrio. La disrupción de los efectos fisiológicos que ejercen los estrógenos y los progestágenos comprometen los procesos de implantación embrionaria sin lugar a duda, por lo que las alteraciones en tanto en los niveles como en los receptores de estas hormonas influyen en gran medida en la consecución de un embarazo.

Además, la falta de respuesta a los estímulos hormonales en mujeres con adenomiosis podría atribuirse en parte a la rigidez del útero. La presencia de una reacción inflamatoria variable en el tejido muscular del útero, que conlleva la acumulación de fibras de colágeno y otros elementos fibrosos, puede resultar en **fibrosis y rigidez** progresiva del miometrio con el tiempo (Khan *et al.*, 2022)

Es de destacar que también existen estudios que han demostrado una **menor expresión endometrial de moléculas de adhesión** implicadas en estadios tempranos del diálogo embrionario-materno. Se ha descrito que las pacientes con adenomiosis tienen una expresión anormal de las proteínas osteopontina y su ligando, la integrina β3, en biopsias de tejido endometrial eutópico (Tasuku Harada *et al.*, 2016). Estas proteínas tienen un papel clave durante la implantación embrionaria, pudiendo mediar la invasión del trofoblasto en el útero materno, y su expresión es máxima durante el periodo óptimo de receptividad endometrial (Berneau *et al.*, 2019). Otro elemento vinculado a la receptividad endometrial es el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el cual se encuentra presente durante la ventana de implantación. El LIF se ha descrito como una citoquina crucial para el éxito del proceso de implantación embrionaria (Takahashi *et al.*, 2008). Asimismo, se observan alteraciones en la producción de LIF en el endometrio adenomiótico, lo que podría contribuir a la modificación de la receptividad uterina (Xiao *et al.*, 2010).

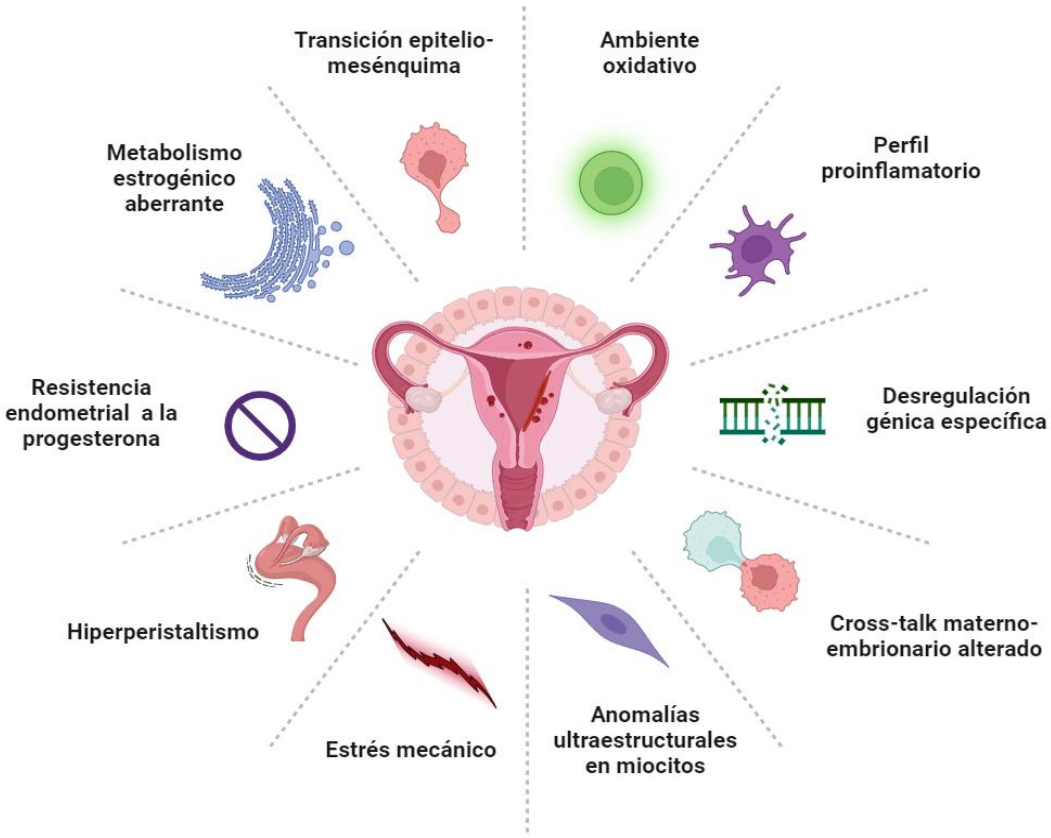

Figura 3. Las características distintivas del ambiente uterino en la adenomiosis. Procesos celulares, genéticos, metabólicos y estructurales que caracterizan al útero adenomiótico.

Fuente propia

También se ha descrito una actividad desregulada de genes implicados en el desarrollo embrionario-uterino posterior en úteros que presentan adenomiosis. El gen HOXA10, crucial para el desarrollo embrionario uterino y su crecimiento en estadios tempranos (Taylor, 2000), podría estar vinculado a alteraciones en la implantación en mujeres con adenomiosis. Su expresión es esencial para la receptividad endometrial y se encuentra significativamente disminuida en el estroma endometrial de mujeres con adenomiosis en comparación con controles fértiles (Fischer *et al.*, 2011). Esta disminución podría sugerir una posible conexión entre la regulación alterada de HOXA10 y la disminución de la receptividad endometrial en adenomiosis. La discrepancia en su expresión entre mujeres con adenomiosis y controles fértiles también podría apuntar a posibles implicaciones en la patogénesis de esta enfermedad.

Finalmente, las mutaciones encontradas en el gen **KRAS**, tanto en el epitelio endometrial como en el tejido adenomiótico de pacientes con esta patología, sugieren que las islas adenomioticas podrían originarse en la capa basal del endometrio (Bulun *et al.*, 2021). La mutación en KRAS se ha convertido en un tema clave en la

investigación reciente dado que las células endometriósicas y adenomióticas comparten esta mutación, lo que podría sugerir un origen común para ambas. Entre todas las mutaciones descritas, la de KRAS destaca por su relevancia, ya que su activación constante parece favorecer la expansión de células ectópicas, contribuyendo al mantenimiento de las islas adenomióticas y promoviendo procesos proinflamatorios (Bulun *et al.*, 2021).

1.3. Clínica y diagnóstico de las pacientes con adenomiosis

Históricamente, la adenomiosis se ha considerado un diagnóstico histopatológico realizado tras una histerectomía, practicada clásicamente en mujeres perimenopáusicas con hemorragia uterina anormal o dolor pélvico. Los síntomas clínicos más característicos de la adenomiosis es el **dolor pélvico**, el cual puede llegar a ser incapacitante, **el sangrado uterino anormal** y la **infertilidad** (Figura 4). Hoy esta enfermedad se diagnostica cada vez más en mujeres en edad reproductiva mediante ecografía o resonancia magnética nuclear. Esto es también debido a una mayor consciencia sobre los signos uterinos de la adenomiosis por parte de los clínicos y por una mejor comprensión de la patología. Sin embargo, el proceso de diagnóstico de la adenomiosis es difícil y sigue habiendo controversias sobre los criterios diagnósticos a utilizar en la clínica (Chapron *et al.*, 2020).

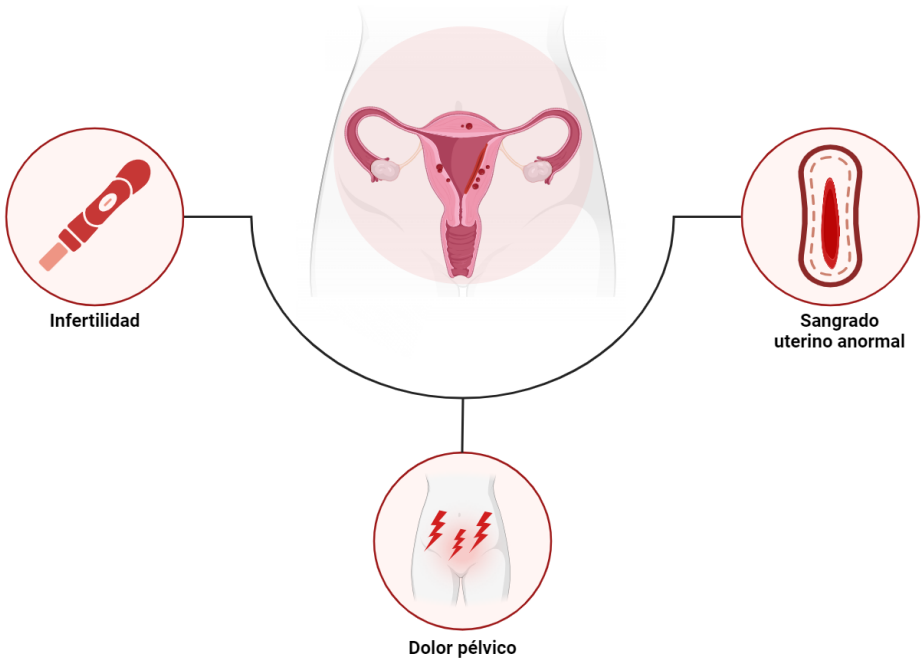

Figura 4. Los signos clínicos de la adenomiosis. La adenomiosis está caracterizada por dolor pélvico, sangrado uterino anormal e infertilidad.

Fuente propia

A pesar de que un tercio de las mujeres diagnosticadas de adenomiosis son asintomáticas, esta patología es una de las principales causas de sangrado uterino anormal; el 50% de las mujeres con sintomatología experimentan menorragia, el 30% dismenorrea y el 20% metrorragia (Tasuku Harada *et al.*, 2016; Gitas et al., 2022). El sangrado anormal puede deberse a un **aumento del volumen uterino**, a un aumento de la **vascularización**, al **peristaltismo exacerbado** y/o a un **aumento de la producción de estrógenos y prostaglandinas** (Vannuccini *et al.*, 2017). Además, esta patología también puede coexistir con otros trastornos ginecológicos como miomas o endometriosis que contribuyen a la sintomatología general. Se ha descrito que en el 15-57% de los casos, los miomas uterinos y la adenomiosis coexisten en un mismo útero y las mujeres con ambas afecciones tienen más probabilidades de experimentar dolor pélvico (Ates *et al.*, 2016). Por ello, es complejo asumir que la clínica de las pacientes adenomióticas se debe exclusivamente a esta patología *per se* o, por el contrario, la comorbilidad contribuye al cuadro clínico general. Como hemos comentado anteriormente, la adenomiosis correlaciona con la presencia de endometriosis; de hecho, hay estudios que han demostrado que la prevalencia de endometriosis en pacientes diagnosticadas de adenomiosis puede ser tan alta como un 80% (Maheshwari *et al.*, 2012; Chapron *et al.*, 2020).

Clásicamente, la adenomiosis ha sido asociada a la edad, ya que se describió que el 70-80% de las mujeres diagnosticadas de adenomiosis tiene entre 40-50 años, mientras que el 5-25% de los casos se diagnostican en mujeres menores de 39 años (Garcia and Isaacson, 2011). No obstante, evidencias más recientes han descrito casos de adenomiosis en **pacientes mucho más jóvenes** (Vannuccini *et al.*, 2024). En mujeres diagnosticadas con adenomiosis, se observa un notable agrandamiento del cuerpo uterino, llegando incluso a presentar una morfología globular en las formas más severas de la enfermedad. Este aumento de tamaño puede manifestarse de manera **difusa** en todo el órgano, con la posibilidad de que predomine de manera asimétrica en una pared uterina concreta, típicamente la posterior (Ferenczy, 1998). Alternativamente, el agrandamiento puede adoptar una forma más **focal**, dando lugar a la formación de nódulos intramurales con contornos poco definidos. Este agrandamiento uterino en pacientes con adenomiosis está principalmente asociado a

la hiperplasia e hipertrofia de las fibras musculares lisas del miometrio, las cuales acompañan a la presencia de los focos adenomióticos.

La ecografía se ha convertido en la técnica de primera línea en la exploración de la paciente ginecológica, ya que está fácilmente disponible en el ámbito ambulatorio, es relativamente menos costosa que otras técnicas de imagen, y permite un examen dinámico. En el ámbito diagnóstico de la adenomiosis, se ha recurrido a diversos criterios ecográficos obtenidos principalmente mediante ecografía transvaginal (TVUS) 2D y 3D, con el fin de establecer con precisión la presencia de esta condición. Entre estos criterios, se destaca el incremento en las dimensiones del útero como un indicador relevante, además de la asimetría evidente en el grosor de la pared uterina tanto en su cara anterior como posterior. La identificación de áreas miometriales heterogéneas, la detección de regiones anecoicas en el miometrio, comúnmente denominadas quistes miometriales, y la observación de estrías ecogénicas en la subcapa endometrial, así como nódulos ecogénicos subendometriales, se han reconocido como elementos significativos en la evaluación ecográfica de la adenomiosis (Graziano *et al.*, 2015; Chapron *et al.*, 2020). Además, la presencia de una interfaz endometrio-miometrio irregular, junto con la mala definición y el engrosamiento de la JZ constituyen igualmente aspectos de interés en la identificación de esta patología (Cozzolino *et al.*, 2022).

Un indicador ecográfico distintivo vinculado a la adenomiosis es el denominado **"signo de interrogación"**, caracterizado por una configuración especial del útero. En este caso, el cuello uterino se proyecta anteriormente hacia la vejiga, seguido por una flexión hacia atrás del cuerpo uterino, dando lugar a una morfología endometrial que se asemeja a un signo de interrogación. La identificación de esta configuración única permite establecer el diagnóstico de adenomiosis con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 75% (Graziano *et al.*, 2015).

Estos indicadores subrayan la utilidad de la TVUS como **herramienta diagnóstica precisa** para la detección de la adenomiosis. Además, los signos adenomióticos característicos como islotes hiperecogénicos, quistes miometriales y líneas o yemas subendometriales pueden diagnosticarse mediante ecografía transvaginal con una sensibilidad del 83,4% y una especificidad del 63,9% (Bazot *et al.*, 2001; Garcia and

Isaacson, 2011)., la patología puede estar presente en aproximadamente el 20-25% de las mujeres en contextos de clínica ginecológica, incluyendo aquellas con ciclos de FIV en curso (Vercellini *et al.*, 2006; Naftalin *et al.*, 2012; Puente *et al.*, 2016).

Asimismo, se ha descrito una asociación entre la adenomiosis y la presencia de alteraciones en el ciclo menstrual, evidenciándose que a medida que aumentaba el número de características adenomióticas identificadas mediante ecografía también aumentaba el dolor percibido por las pacientes durante la menstruación (Naftalin *et al.*, 2016); de la misma manera, se ha correlacionado la severidad de la adenomiosis con la presencia de menorragia en una cohorte de mujeres premenopáusicas (Naftalin *et al.*, 2014).

Con el objetivo de facilitar y estandarizar a nivel internacional el diagnóstico de la adenomiosis, se propuso el sistema de **evaluación *Morphologic Uterine Sonographic Assessment*** (MUSA) (Van den Bosch *et al.*, 2015). El sistema MUSA provee una exhaustiva lista de características ecográficas, tanto en modalidad 2D como 3D, asociadas a la adenomiosis. El procedimiento ecográfico inicial debe iniciarse con una exploración en 2D, que incluya mediciones específicas del útero, destacando particularmente las dimensiones de las paredes uterinas en vista sagital, con especial énfasis en las regiones anterior y posterior. La identificación de asimetrías en el grosor de estas paredes uterinas se considera una característica ecográfica 2D sugestiva de adenomiosis. Además, la presencia de un útero globular agrandado con una forma de contorno regular también puede indicar la posible presencia de adenomiosis. La evaluación de la apariencia miometrial debe incluir la identificación de quistes intramiometriales, islas hiperecoicas, sombras en forma de abanico y líneas subendometriales ecogénicas (Van den Bosch *et al.*, 2015).

Específicamente, la invasión de las glándulas endometriales en el tejido subendometrial induce una **reacción hiperplásica** que se manifiesta como estrías lineales ecogénicas, las cuales se despliegan en abanico desde la capa endometrial. Estas últimas características pueden ser interpretadas como un posible indicio de alteración en la JZ (Van den Bosch *et al.*, 2015; Chapron *et al.*, 2020). De hecho, la presencia de dos o más características sonográficas específicas son sugestivas de adenomiosis y pueden utilizarse para su diagnóstico (Dueholm, 2017). Recientemente

se ha sugerido que se deben tener en cuenta siete factores a la hora de examinar y describir un útero con adenomiosis mediante ecografía: presencia, localización, diferenciación (focal/difusa), aspecto (quístico/no quístico), afectación de la capa uterina, y extensión y tamaño de la lesión (Figura 5) (Van Den Bosch *et al.*, 2019). Aún así, todavía no se ha llegado a un consenso internacional para estandarizar el diagnóstico de la adenomiosis mediante ecografía.

Además, la adenomiosis también puede surgir en **formas focales** de agregados nodulares circunscritos de músculo liso, glándulas endometriales y estroma, conocidos como adenomiomas, o presentarse como una masa polipoide dentro de la cavidad endometrial (Bergeron *et al.*, 2006). Sin embargo, las diferencias biológicas entre la adenomiosis (difusa) y el adenomioma (adenomiosis focal) son aún hoy poco conocidas. Asimismo, existe una asociación entre el número de embarazos previos y la adenomiosis y se hipotetiza que la cirugía uterina o la cesárea podrían desencadenar la invasión endometrial hacia la zona de unión uterina y el miometrio (Vercellini *et al.*, 2006; Benagiano *et al.*, 2015; Vannuccini and Petraglia, 2019). Estos hallazgos concuerdan con la teoría de la invaginación de células endometriales con procesos EMT tras la activación del mecanismo TIAR. Por ello, basándose en estos hallazgos, hay autores que han sugerido que la adenomiosis debida a causas iatrogénicas puede tener una patogenia diferente de las descritas para la endometriosis (Vannuccini and Petraglia, 2019; Guo, 2020).

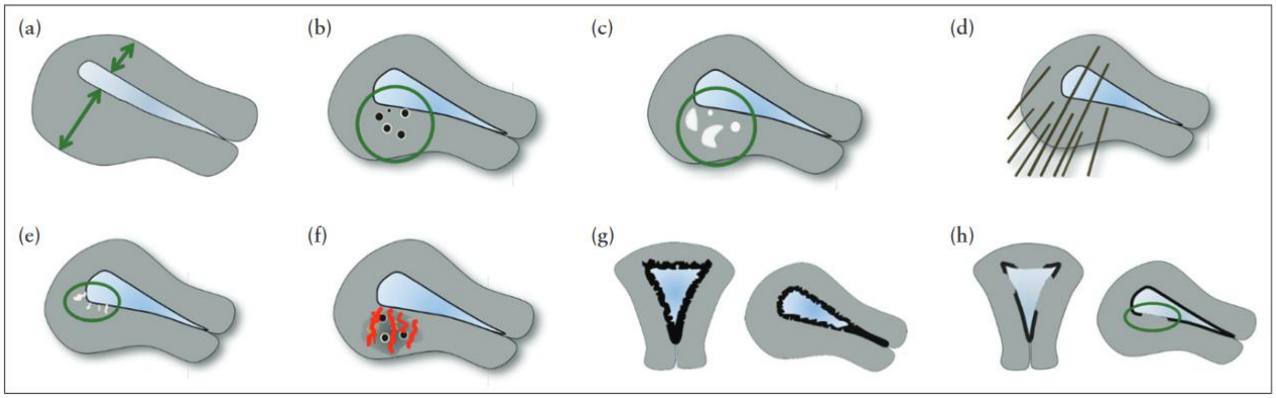

Figura 5. Los signos ecográficos sugestivos de adenomiosis según los criterios MUSA. Engrosamiento asimétrico (a), quistes miometriales (b), islas hiperecogénicas (c), sombreado en forma de abanico (d), líneas subendometriales ecogénicas (e), vascularidad translesional (f), zona de unión irregular (g) y zona de unión interrumpida (h).

Tomado de Van den Bosch, T. et al. 2015.

1.4. Adenomiosis e infertilidad

Junto con el dolor pélvico crónico y el sangrado uterino anómalo, la infertilidad es el tercer signo clínico característico que acompaña a la adenomiosis. Existen pocos trabajos que aborden la infertilidad asociada a la adenomiosis en el contexto de la concepción natural. En una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2014, se describió la asociación entre la endometriosis infiltrante profunda y la adenomiosis en relación con la concepción natural. Los investigadores observaron que, en comparación con mujeres sometidas a cirugía por endometriosis profunda pero sin adenomiosis, la presencia de **adenomiosis reducía significativamente la probabilidad de embarazo clínico**, situándola en un 11,8% (Vercellini *et al.*, 2014a). Estos resultados concuerdan con una revisión sistemática posterior donde nuevamente se demostró, en este caso, que la presencia de adenomiosis estaba asociada con una tasa de embarazo del 15,3% (Dueholm, 2017). Estos resultados vislumbran el impacto que tiene la adenomiosis en el contexto de la concepción natural.

Es importante tener en cuenta que la adenomiosis es una enfermedad que históricamente se ha diagnosticado de manera frecuente en mujeres de edad más avanzada. Se ha mencionado anteriormente que, según la bibliografía existente, cerca de un 70% de las mujeres diagnosticadas con adenomiosis se encuentran por encima de los 40 años. En la literatura está bien descrito el impacto detrimental que tiene la edad en la función reproductiva de la mujer, comprometiendo principalmente tanto la reserva ovárica como la competencia ovocitaria. Se han descrito numerosos factores, que abarcan desde el deterioro de la cohesión cromosómica, el daño del ADN y la disfunción mitocondrial hasta el acortamiento de los telómeros, las mutaciones genéticas y las alteraciones en el metabolismo de las proteínas y en el microambiente estromal del ovario, los cuales ejercen influencia tanto en la cantidad como en la calidad de la reserva ovárica (Park *et al.*, 2021).

Principalmente, la dotación cromosómica de los ovocitos se ve afectada de manera importante a medida que aumenta la edad de la mujer y, en consecuencia, de los embriones que se generan (Franasiak *et al.*, 2014; Cimadomo *et al.*, 2018). Esto es debido a alteraciones en los procesos meióticos, los cuales están implicados

directamente en la generación de embriones con un número anormal de cromosomas (Jones, 2008). Salvo contadas excepciones, los embriones con alteraciones cromosómicas numéricas autosómicas tienen escasas probabilidades de culminar en un embarazo con un recién nacido vivo. De hecho, en el contexto de la medicina reproductiva, un reciente estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y ciego describió un 0% de tasa de recién nacido vivo tras 102 transferencias de embriones aneuploides diagnosticados en un programa de screening genético preimplantacional de aneuploidías (Tiegs *et al.*, 2021).

La adenomiosis también se ha relacionado con **resultados clínicos pobres en pacientes sometidas a ciclos de FIV** (Maubon et al., 2010; Youm et al., 2011; Ballester et al., 2012; Salim et al., 2012; Thalluri and Tremellen, 2012; Sharma et al., 2019; Trinchant et al., 2022). En un estudio prospectivo multicéntrico se observó que la única característica adenomiótica asociada con la dismenorrea fue la alteración de la unión endometrial-miometrial, que también es determinante a la hora de describir un peor pronóstico reproductivo *per se* (Mavrelos *et al.*, 2017). Además, se observó que la gravedad de la adenomiosis, expresada como una puntuación que representa la acumulación de características ecográficas, se asocia con un aumento de las probabilidades de fracaso de un ciclo de FIV, independientemente de la edad y la reserva ovárica. Los hallazgos ecográficos estudiados fueron las estrías endometriales, quistes miometriales, grosor asimétrico, sombreado paralelo, adenomioma, unión endometrial-miometrial irregular e islas endometriales. Además, cuando las mujeres presentaron cuatro o más características de adenomiosis en la exploración, las probabilidades de embarazo se redujeron a la mitad (Mavrelos *et al.*, 2017). Sin embargo, hay que destacar que las mujeres con adenomiosis incluidas en el estudio eran significativamente mayores que las que tenían úteros normales y la asociación entre la presencia de cualquier signo adenomiótico y embarazo clínico tras FIV era débil.

Las conclusiones sobre el verdadero impacto de esta patología en los ciclos de FIV son contradictorias. Hay otros estudios que no han descrito un efecto perjudicial de la adenomiosis en los resultados de pacientes sometidas a técnicas de reproducción

asistida (Chiang *et al.*, 1999; Mijatovic *et al.*, 2010; Costello *et al.*, 2011; Benaglia *et al.*, 2014; Higgins *et al.*, 2021; Tingting Liang *et al.*, 2022). Varios metaanálisis abarcan la fertilidad y los resultados clínicos de las técnicas de reproducción asistida de pacientes diagnosticadas de adenomiosis (Vercellini *et al.*, 2014b; Younes and Tulandi, 2017; Horton *et al.*, 2019; Cozzolino *et al.*, 2022) sin embargo, la heterogeneidad cuantitativa entre los estudios incluidos es alta y los resultados de las contribuciones son contradictorios. Por ejemplo, el metaanálisis de Horton *et al*, tan solo incluye 7 estudios que evalúan el impacto de la adenomiosis en las tasas de embarazo en ciclos de FIV, siendo el OR=0.57, 95%CI [0.43,0.76]. El mismo metaanálisis, para evaluar el impacto que tiene esta patología en la tasa de recién nacido vivo, incluye 5 estudios y un total de 335 casos comparados con 1355 controles, siendo el OR=0.57, 95%CI [0.43,0.76].

En estos trabajos de revisión, el resultado principal estudiado es la tasa de embarazo clínico después de un ciclo de FIV. La conclusión mayoritaria es que la adenomiosis tiene un impacto negativo en los resultados de las técnicas de reproducción asistida. Otras medidas secundarias estudiadas son la tasa de implantación, el embarazo en curso, el nacido vivo y el aborto espontáneo, todas ellas afectadas negativamente por la adenomiosis. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos incluidos en el metaanálisis extraen conclusiones de grupos que tenían importantes covariables sin corregir, como diferencias significativas en la edad (Costello *et al.*, 2011) o la presencia de endometriosis (Mijatovic *et al.*, 2010; Ballester *et al.*, 2012; Salim *et al.*, 2012; Benaglia *et al.*, 2014) que potencialmente compromete la calidad de los ovocitos y, por tanto, a la implantación y la tasa de embarazo. Por lo tanto, la mayoría de los estudios incluyeron ovocitos autólogos en ciclos de FIV en los que, además, la endometriosis estaba presente junto con la adenomiosis. Además, hay otros estudios que ofrecen información sobre si la naturaleza de la adenomiosis, focal o difusa, afecta a los resultados clínicos en los ciclos de FIV (Benaglia *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2016; Scala *et al.*, 2018) mostrando que la adenomiosis difusa tiene un efecto más perjudicial que la naturaleza focal. Sin embargo, estas conclusiones también se contradicen con los resultados expuestos por otros autores, que no encuentran diferencias en cuanto a las

tasas de embarazo o aborto según la naturaleza de la adenomiosis (Tamura *et al.*, 2017).

1.5. Adenomiosis, obstetricia y resultados perinatales

La presente revisión de la literatura y el metaanálisis realizado por Horton et al. (2019) junto con otros estudios relevantes resalta la asociación significativa entre la adenomiosis y diversos resultados adversos en el embarazo y el parto. Se ha descrito que las mujeres diagnosticadas de adenomiosis tienen mayor riesgo de **sufrir aborto clínico y complicaciones obstétricas** como preeclampsia, parto prematuro, rotura prematura de membranas pretérmino, bajo peso al nacer y neonatos pequeños para la edad gestacional (Juang *et al.*, 2007; Mochimaru *et al.*, 2015; Scala *et al.*, 2018; Cozzolino *et al.*, 2019; Buggio *et al.*, 2021; Harada *et al.*, 2022; Tingting Liang *et al.*, 2022). Sin embargo, la bibliografía relativa a este tema en un contexto de reproducción asistida es todavía escasa. Los estudios analizados proporcionan evidencia consistente sobre el impacto negativo de esta condición en los resultados obstétricos y perinatales.

Hay estudios que han asociado la presencia de adenomiosis con **un riesgo elevado de parto prematuro y ruptura prematura de membranas** (PPROM) (Juang *et al.*, 2007; Mochimaru *et al.*, 2015). Juang *et al*. llevaron a cabo un estudio retrospectivo de cohorte que incluyó a 104 mujeres con partos prematuros y 208 mujeres con partos a término. Encontraron una tasa de parto prematuro del 28.8% y una tasa de PPROM del 8.7% en mujeres con adenomiosis, casi duplicando el riesgo en comparación con mujeres sin esta condición. Mochimaru *et al*. también realizaron un estudio retrospectivo en el Centro Perinatal para Maternidad y Neonatos de la Universidad de la Ciudad de Yokohama, examinando a 36 mujeres con adenomiosis y comparándolas con 144 mujeres sin anomalías uterinas. Describieron una tasa de parto prematuro del 41.7% y una tasa de PPROM del 19.4%, en comparación con el 12.5% y 4.2%, respectivamente, en el grupo control.

Los estudios también revelan una alta incidencia de **restricción de crecimiento intrauterino** (RCIU) y presentación fetal anormal en mujeres con adenomiosis. Mochimaru et al. encontraron una prevalencia del 33.3% de RCIU en el grupo con adenomiosis frente al 10.4% en el grupo control. Asimismo, la presentación fetal

anormal fue significativamente más común en mujeres con adenomiosis (27.8% vs 8.3%). Un estudio observacional prospectivo que incluyó a mujeres con adenomiosis y endometriosis concomitante, encontrando que la adenomiosis aumenta significativamente el riesgo de RCIU y presentación fetal anormal (Scala *et al.*, 2018). En este estudio, el 25% de las mujeres con adenomiosis presentaron RCIU en comparación con el 10% en mujeres sin presencia de esta patología. Estos resultados son consistentes con los descritos por Buggio et al. (2021), quienes también destacaron el aumento de la RCIU y la presentación fetal anormal en mujeres con adenomiosis y endometriosis concomitante.

La adenomiosis también se ha asociado con un mayor riesgo de **preeclampsia** y otras complicaciones obstétricas. Buggio et al. (2021) llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis que evaluaron la asociación entre la adenomiosis y los resultados obstétricos. Los hallazgos indicaron un riesgo ocho veces mayor de preeclampsia en mujeres con adenomiosis. Además, sus análisis mostraron un aumento significativo en las tasas de aborto espontáneo, con un riesgo triplicado en comparación con mujeres sin adenomiosis.

En una revisión de la literatura japonesa que incluyó 8 estudios, 6 de ellos retrospectivos y 2 prospectivos, también concluyó que la adenomiosis está asociada a resultados obstétricos y perinatales adversos (Harada *et al.*, 2022). Además, Horton et al. (2019) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis que corroboraron los hallazgos de estudios individuales. Concluyeron que la adenomiosis aumenta significativamente el riesgo de aborto clínico (OR 3.40, 95% IC: 1.41–8.65), el riesgo de parto prematuro (OR 2.74, 95% IC: 1.89–3.97), de que el neonato sea pequeño para la edad gestacional (OR 3.90, 95% IC: 2.10–7.25), de parto por cesárea (OR 2.62, CI 1.00–6.89) y de preeclampsia (OR 7.87, 95% IC: 1.26–49.20).

Vannuccini et al. (2016) destacaron que las alteraciones hormonales y la inflamación crónica en mujeres con adenomiosis pueden llevar a defectos en la placentación, lo que a su vez aumenta el riesgo de complicaciones como el parto prematuro y la preeclampsia.

En resumen, la adenomiosis se asocia con un aumento significativo en el riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales, incluyendo parto prematuro, PPROM, RCIU,

presentación fetal anormal y preeclampsia. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una gestión cuidadosa y personalizada de las pacientes con adenomiosis para mejorar tanto los resultados maternos como los perinatales. Una atención interdisciplinaria es esencial para abordar las complejidades de esta patología y ayudar a paliar el impacto que tiene sobre los resultados obstétricos y perinatales.

2. Hipótesis y objetivos

El primer objetivo de este trabajo es describir el impacto que tiene la adenomiosis en las tasas de implantación y de recién nacido vivo en pacientes de FIV en un modelo de paciente receptora de donación de ovocitos. Además, como objetivos secundarios, se estudiarán los resultados obstétricos y perinatales en las cohortes de pacientes incluidas.

El segundo objetivo del cual consta la tesis doctoral es utilizar un modelo de embrión euploide en pacientes de ciclos de PGT-A para estudiar el impacto que tiene la adenomiosis en la tasa de implantación y de recién nacido vivo en esta población. Como objetivos secundarios, se describirán los resultados de los ciclos de fecundación in vitro y también los resultados obstétricos y perinatales.

Por último, el tercer objetivo de la tesis es describir cómo impacta la adenomiosis en pacientes jóvenes al evaluar las tasas de éxito de tratamientos de inseminación artificial.

Otros objetivos secundarios de la tesis incluyen estudiar si la naturaleza focal o difusa de la adenomiosis tiene un impacto deferencial en los resultados reproductivos en pacientes de medicina reproductiva para cada uno de los modelos de estudio propuestos.

3. Metodología

Para la consecución de estos estudios multicéntricos, transversales y analíticos se solicitó la exportación de datos pseudonimizados del programa de gestión de historias clínicas del IVI -SIVIS-. La estructuración de la base de datos se realizó definiendo las variables específicas destinadas a ser analizadas en línea con los objetivos predefinidos. Toda la información necesaria fue recopilada en una base de datos con formato Excel.

En aras de salvaguardar la privacidad de los participantes, los datos de este estudio fueron pseudoanonimizados. Para ello, se estableció una separación técnica y funcional entre el investigador y el extractor de datos, cumpliendo con las disposiciones establecidas en la Disposición Adicional 17ª. 2 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Para ello también se tuvo en cuenta la aplicación del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, conocido como el Reglamento General de Protección de Datos (GDPR).

En consonancia con las normativas éticas y científicas internacionalmente reconocidas, se implementaron las "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC), adoptadas en la Unión Europea en julio de 1996. Dichas prácticas fueron exigidas por las Directivas 2001/20 / CE, Directiva 2001/83 / CE, 2005/28 / CE y el Reglamento 536/2014, asegurando la calidad ética y científica en la planificación, ejecución, registro y comunicación de ensayos clínicos con seres humanos.

Previo al análisis estadístico, se llevó a cabo un análisis exploratorio de datos para evaluar minuciosamente la calidad de la información extraída, asegurando así la robustez y fiabilidad de los resultados.

El compromiso ético de este Proyecto de Investigación se reflejó en su adhesión a los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, las Normas de Buena Práctica Clínica, la Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, así como los requisitos de la Ley española 14/2007 en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Dada la naturaleza analítica y retrospectiva de los distintos estudios que se incluyen dentro de esta tesis, no se clasificó ninguno como ensayo clínico. La gestión de datos personales se ajustó estrictamente al Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, que reguló el tratamiento de datos personales y la libre circulación de estos datos.

En virtud de la amplitud temporal y el elevado tamaño muestral abarcado por este estudio, se consideró altamente complejo obtener consentimientos informados de todos los participantes. La exigencia de consentimiento individual podría haber obstaculizado significativamente la realización de los estudios, siendo además todos ellos de naturaleza retrospectiva. Por ello, los distintos manuscritos de los protocolos de investigación fueron sometidos a la evaluación de un Comité de Ética de la Investigación externo y competente. El comité en cuestión fue el Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta del Hierro de Madrid, con los protocolos internos de los trabajos aquí presentes siendo CEI PI 102/24 y CEI PI 229/20.

Las variables identificadas del SiviS para llevar a cabo el trabajo fueron expuestas en cada uno de los tres protocolos que engloba este trabajo. El listado de variables fue exportado en formato Excel para cada una de las cohortes de pacientes definidas en los siguientes tres apartados. La lista de variables utilizadas en el trabajo es la siguiente:

Variables dependientes

Código	Tipología	Descripción
LB	Numérica discreta	Nacido vivo
CP	Dicotómica (1,0)	Gestación clínica definida como la presencia de uno o más sacos y latido cardíaco fetal
AB	Dicotómica (0,1)	Aborto clínico tras la confirmación ecográfica de CP
bhCG	Dicotómica (0,1)	Resultado de la prueba de embarazo en sangre materna
Abw	Categórica ordinal	Semana gestacional en la que se diagnostica el aborto clínico
CS	Categórica nominal	Tipo de parto (eutócico/cesárea)
NICU	Dicotómica (0,1)	Estancia en UCI neonatos

DW	Categórica ordinal	Semana gestacional del parto
BG	Numérica continua	Peso al nacer (g)
BS	Numérica continua	Tamaño al nacer (g)

Variables de exposición

Código	Tipología	Descripción
PGT	Dicotómica (0,1)	Paciente en ciclo de PGT-A
Ovodon	Dicotómica (0,1)	Paciente en ciclo de ovodonación
IA	Dicotómica (0,1)	Paciente en ciclo de inseminación artificial
PRP	Dicotómica (0,1)	Paciente en tratamiento con PRP

Variables de control

Código	Tipología	Descripción
ID_PATIENT	Campo clave	Identificador anónimo de la paciente
ID_PRO_TTO	Campo clave	Identificador anónimo del protocolo
FI	Numérica continua	Fecha de inicio tratamiento
FT	Numérica continua	Fecha de transferencia embrionaria
TTO	Categórica nominal	Tipo de tratamiento
BMI	Numérica continua	Índice de masa corporal
PATIENT_AGE	Numérica discreta	Edad de la paciente
SMK	Dicotómica (0,1)	Hábito fumador
Nat	Categórica nominal	Naturaleza de la adenomiosis
MF	Categórica nominal	Factor masculino
ENDO	Dicotómica (0,1)	Presencia de endometriosis
ENDOs	Categórica ordinal	Estadio de la endometriosis (I-IV)
SD	Dicotómica (0,1)	Semen de donante
PrevGS	Numérica discreta	Abortos previos
PrevD	Numérica discreta	Partos previous
SURG	Dicotómica (0,1)	Cirugía uterine previa
Ph	Categórica nominal	Intervención farmacológica

3.1. Identificación de las pacientes diagnosticadas de adenomiosis y descripción de protocolos estandarizados.

Para todos los estudios que se contemplan en este trabajo, los casos consistían en mujeres diagnosticadas de adenomiosis focal o difusa mediante TVUS, ya fuese en 2D o 3D. La adenomiosis difusa se diagnosticó cuando se detectó una unión endometrial-miometrial irregular, aumento del volumen uterino, heterogeneidad miometrial mal definida, presencia de quistes miometriales redondos anecoicos, islas hiperecoicas, sombras en forma de abanico y/o líneas subendometriales ecogénicas (Brosens *et al.*, 1995; Bazot *et al.*, 2001; Naftalin *et al.*, 2012; Van den Bosch *et al.*, 2015; Dueholm, 2017). Se consideró que la paciente sufría adenomiosis cuando había presencia de uno o más signos específicos. El diagnóstico de adenomiosis focal se evaluó cuando se observaron focos únicos con características adenomióticas. Todas aquellas pacientes sin un diagnóstico claro y sugestivo de adenomiosis fueron excluidas del estudio.

Para el estudio que se corresponde al Objetivo #1, se incluyeron mujeres sometidas a ciclos de FIV con donación de óvulos con o sin diagnóstico de adenomiosis en cualquiera de las clínicas IVI de España entre enero de 2018 y diciembre de 2019. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Ciclos de FIV/ICSI, transferencia -en fresco- de un único embrión (SET) en estadio de blastocisto en día 5 y seguimiento disponible hasta el final del embarazo. Se excluyeron del estudio las pacientes con presencia de miomas, endometriosis severa (estadios III-IV), malformaciones uterinas y/o aquellas sometidas a cirugías uterinas previas (miomectomías únicas o múltiples, adhesiólisis, adenomiomectomía focal y/o por endometriosis). Se excluyeron aquellas pacientes con gestaciones gemelares tras SET. Aquellas pacientes cuyo diagnóstico de adenomiosis no era claro se excluyeron del estudio.

La estimulación de la donante y la preparación del endometrio receptor siguieron protocolos estandarizados descritos en otros trabajos (Fabris et al., 2017). La estimulación de las donantes de ovocitos incluyó la toma de una píldora anticonceptiva oral entre 12 y 16 días, comenzando el día 1 ó 2 del ciclo previo. Las donantes iniciaron la administración de FSH recombinante, 150 o 225 UI de Gonal-F® (Merck SL) u Ovaleap® (Theramex, España) en función del índice de masa corporal y el recuento de

folículos antrales, tras un periodo de lavado de 5 días después de la última píldora anticonceptiva. Cuando un folículo alcanzó un diámetro medio de 13 mm, se administraron dosis diarias de 0,25 mg de antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) (Cetrotide®; Merck Serono, España). Para desencadenar la maduración final de los ovocitos, se administró una dosis única de 0,2 de agonista de la GnRh (Decapeptyl®; Ipsen Pharma, España) cuando al menos tres folículos tenían un diámetro de 17 mm. La punción folicular y captación de ovocitos se realizó bajo sedación 36 h después.

El protocolo de preparación endometrial de las receptoras fue el siguiente: a las mujeres con función ovárica se les redujo la regulación en la fase lútea con una dosis única *depot* de un agonista de la GnRH (Decapeptyl® 3,75 mg; Ipsen Pharma, España o Gonapeptyl® 3,75 mg; Ferring, España). Después de la menstruación, las mujeres recibieron una dosis diaria inicial de 2 mg de valerato de estradiol oral (Progynova®; Schering-Plough, España o Meriestra®; Novartis Farmaceutica, España) que se aumentó gradualmente hasta 6 mg. El grosor endometrial y el estradiol sérico se determinaron 10-15 días después del inicio del valerato de estradiol. La administración vaginal de progesterona micronizada (800 mg/día) se inició al día siguiente de la donación y microinyección de ovocitos.

Los embriones fueron cultivados en condiciones de hipoxia, manteniendo un 5% de O2, y al 6% de CO2 de acuerdo con los protocolos normalizados de trabajo y condiciones estandarizadas de FIV de los laboratorios IVI. El cultivo se mantuvo durante 5 días hasta la formación del blastocito, cuando se clasificaron los embriones mediante los criterios ASEBIR de valoración morfológica y posteriormente se transfirió el mejor evaluado de la cohorte de embriones de las pacientes, mientras que los embriones restantes fueron vitrificados.

En el caso de las pacientes en programa de PGT-A, cohorte que encontramos en el estudio del Objetivo #2 de la tesis, los embriones fueron biopsiados en estadio de blastocito y las biopsias de trofoectodermo fueron analizadas por Next Generation Sequencing en JUNO Genetics, Oxford. La congelación y descongelación de embriones siguió el protocolo de Kitazato, *Kitazato Corporation*, Japón, usando el dispositivo Cryotop®. En el caso de las pacientes del programa de PGT-A, los embriones se

descongelaron al menos 3h previas a la transferencia embrionaria y se evaluó su supervivencia.

En el marco de esta segunda investigación retrospectiva, se incorporaron mujeres que habían sido sometidas a ciclos de Fecundación In Vitro (FIV) en un programa de diagnóstico genético preimplantacional y que contaban con el diagnóstico de adenomiosis focal o difusa en alguna de las clínicas IVI de España durante el periodo comprendido entre enero de 2016 y junio 2023. Los criterios de inclusión aplicados fueron los siguientes: pacientes en programas de ciclos de criotransferencia, transferencia de un único embrión con diagnóstico previo de euploidía y disponibilidad de seguimiento hasta la conclusión del embarazo. Se excluyeron aquellas pacientes que tuvieron una gestación gemelar tras SET. Aquellas pacientes cuyo diagnóstico de adenomiosis no era claro se excluyeron del estudio. El protocolo de preparación endometrial de las pacientes en el programa de PGT-A incluidas fue idéntico al descrito en la metodología del primer estudio.

Los controles no expuestos eran mujeres cuya evaluación ecográfica del útero no presentaba observaciones compatibles con adenomiosis. Estas pacientes se emparejaron retrospectivamente por periodo de estudio, edad e IMC con los casos en una proporción 1:1 mediante pareamiento por puntaje de propensión.

Para realizar el estudio del Objetivo #3, se incluyeron mujeres con adenomiosis que hubieran sido pacientes de medicina reproductiva con indicación de inseminación artificial. El periodo de estudio fue del año 2006 a 2022 y las clínicas partícipes fueron los centros de IVI España. Los controles fueron mujeres sin adenomiosis que también se emparejaron retrospectivamente por periodo de estudio, edad, origen del semen (donante/propio) e IMC con los casos en una proporción 1:1 mediante pareamiento por puntaje de propensión. Aquellas pacientes cuyo diagnóstico de adenomiosis no era claro se excluyeron del estudio.

La estimulación ovárica para la IA sigue protocolos estandarizados y comienza con una ecografía basal entre los días 1-3 del ciclo para verificar el reposo ovárico. Se utiliza FSH a dosis de 50-75 UI de Gonal-F® (Merck SL) u Ovaleap® (Theramex, España), ajustadas según talla, peso, edad y reserva ovárica de la paciente. El objetivo es desarrollar 1-2 folículos para minimizar el riesgo de embarazos múltiples, con

monitorización estricta mediante ecografías. Cuando el folículo alcanza un tamaño de 17-20 mm y el grosor endometrial es ≥7 mm, se induce la ovulación con βhCG recombinante (250 µg, Ovitrelle®, Merck SL). La IA se programó entre 32-36 horas después de la administración.

Para establecer la terminología adecuada para los resultados medidos en cada uno de los estudios, se utilizó el *International Glossary on Infertility and Fertility Care* (Zegers-Hochschild *et al.*, 2017). En todos los casos el embarazo o embarazo bioquímico se definió como una prueba positiva de βhCG en suero (>10 mIU/mL) después de 8-12 días después del SET. La implantación se definió como la presencia de un saco gestacional mediante ecografía TVUS y latidos cardíacos fetales positivos a partir de la sexta semana gestacional. El aborto bioquímico se describió como la ausencia de saco gestacional durante la sexta semana gestacional o posterior tras una prueba positiva de βhCG en suero. El aborto clínico se corresponde a la pérdida gestacional tras el hallazgo de saco gestacional y latido cardíaco fetal posterior a la sexta semana de embarazo.

La evaluación del embarazo y de los resultados perinatales incluyó el nacimiento con vida del neonato, el modo de parto (vaginal frente a cesárea), la edad gestacional en el momento del parto, la talla y el peso del recién nacido, la incidencia de bajo peso al nacer (peso del recién nacido <2500 g), el nacimiento prematuro (nacimiento <37 semanas de gestación) y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Se buscaron datos retrospectivamente en los historiales clínicos y obstétricos, incluida la información de seguimiento del embarazo. Si faltaba información o era incoherente, se contactó con las pacientes para obtener aclaraciones.

El tamaño de la muestra se validó fijando los errores de tipo I y II en 0,05 y 0,20, respectivamente. Sobre esta base, el número de mujeres a incluir en los estudios debía ser superior a N=102 en ambos grupos considerando una disminución del 40% en la tasa de recién nacidos vivos de las mujeres afectadas de adenomiosis (Younes and Tulandi, 2017). El valor p <0,05 se consideró estadísticamente significativo.

El procesado de los datos se realizó con RStudio (Boston, MA, EE.UU.), un desarrollo integrado para secuencias de comandos R. Para el análisis de los datos se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado, exacta de Fisher, t de Student y no paramétrica de Wilcoxon.

La principal medida de resultado para validar el número adecuado de pacientes incluidas en el análisis fue la variable tasa de nacidos vivos por transferencia. Las odds ratio (OR) crudas de las variables se calcularon mediante la prueba exacta de Fisher para la asociación de datos nominales en tablas de frecuencia. Los datos se ajustaron a un modelo de regresión múltiple para obtener OD ajustadas por covariables.

4. Resultados

4.1. Resultados clínicos, obstétricos y perinatales utilizando un modelo de recepción de ovocitos de donante

En este estudio se incluyeron un total de 179 mujeres diagnosticadas de adenomiosis focal o difusa y 3128 controles. Los resultados correspondientes a este apartado pueden encontrarse publicados en la revista indexada en *Journal Citation Reports International Journal of Gynecology & Obstetrics* (Trinchant *et al.*, 2022).

Las características basales de los casos y los controles se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Características generales de casos y controles

Características	**Adenomiosis** **n= 179**	**Controles** **n= 3128**	**p**
Edad (años)	42.6 [42.1-43.2]	41.3 [41.2-41.5]	<0.001
IMC	23.7 [22.5-25]	25.29 [21.9-28.6]	NS
Fumadora	29 (16.2%)	487 (15.6%)	NS
Años de infertilidad	4.0 [3.5-4.4]	4.6 [2.6-6.5]	NS
Infertilidad			
Primaria	126 (70.4%)	2455 (78.5%)	
Secundaria	53 (29.6%)	673 (21.5%)	<0.05
Antecedentes obstétricos*	81 (45.3%)	1002 (32%)	<0.001

* Referido a partos previos, cesáreas, abortos y/o interrupción voluntaria del embarazo.

Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

Tabla II. Indicación principal para realizar un ciclo de FIV con ovodonación en las pacientes incluidas en el estudio.

Características	Adenomiosis n= 179	Controles n= 3128	p
Edad materna avanzada	161 (90%)	2543 (81%)	<0.05
Baja reserva ovárica	18 (10%)	214 (7%)	NS
Fallo ovárico precoz	-	87 (3%)	-
Iatrogénica	-	11 (0.3%)	-
Anomalía genética	-	43 (1.3%)	-
Desconocido	-	230 (7.4%)	-
Mixto (+ factor masculino)	21 (12%)	303 (10%)	NS

Los datos se presentan con la Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante test exacto de Fisher

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad, los partos previos, las cesáreas previas, los abortos previos y la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) previa. La infertilidad secundaria fue mayor en el grupo de mujeres diagnosticadas de adenomiosis de forma estadísticamente significativa. La etiología de la infertilidad se describe en la Tabla II, siendo la edad materna avanzada (EMA) la causa más frecuente de ciclos de FIV con donante de ovocitos en ambos grupos. Observamos diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo, implantación y nacidos vivos entre los dos grupos de estudio (Tabla III). Se consiguieron 67 nacidos vivos tras SET en fresco en el grupo de casos frente a 1560 en el grupo control, siendo la OR cruda de 0,60 (IC 95%: 0,43-0,83). Las incidencias de cesárea, parto prematuro, neonato con bajo peso e ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fueron similares entre ambos grupos de estudio. Las medias de talla y peso del neonato no difirieron entre las mujeres diagnosticadas de adenomiosis y el grupo control.

Tabla III. Resultados de FIV y obstétricos

	Adenomiosis	**Controles**	**OR [95% CI]**	**p**
	n= 179	**n= 3128**		
Gestación[a]	90 (50%)	2108 (67%)	0.489 [0.36-0.67]	<0.001
Implantación[b]	82 (46%)	1869 (60%)	0.57 [0.41-0.78]	<0.001
Aborto clínico[b]	15 (18 %)	309 (16%)	1.13 [0.59-2.03]	NS
Recién nacido vivo[c]	67 (37%)	1560 (50%)	0.6 [0.43-0.83]	<0.05
Parto[c]				
Vaginal	31 (46%)	702 (45%)	1.02 [0.61-1.72]	NS
Cesárea	36 (54%)	858 (55%)	0.97 [0.58-1.65]	NS
Semana gestacional[c]	38.93 (38.37-39.50)	38.69 (38.59-38.81)	-	NS
Parto prematuro[c]				
<37 semanas	4 (6%)	152 (10%)	0.57 [0.15-1.59]	NS
<32 semanas	1(1%)	21 (1%)	1.09 [0.02-7.01]	NS
Peso al nacer[c]				
Peso (g)	3206 (3064-3350)	3183 (3153-3213)	-	NS
Peso <2500	6 (9%)	145 (9%)	0.94 [0.61-1.45]	NS
Tamaño (cm)[c]	49.24 (48.6-49.9)	49.74 (49.6-49.9)	-	NS
Admisiones en UCIN[c]	6 (9%)	111 (7%)	1.26 [0.43-3.0]	NS

Los resultados se muestran en tasas crudas.

Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

[a]Definida tras un test positivo en sangre de βhCG 8-12 días tras la transferencia embrionaria.

[b]Número de sacos gestacionales observados mediante TVUS dividido por el número de embriones transferidos.

[C]Referido a recién nacidos vivos (67 en casos y 1560 en controles).

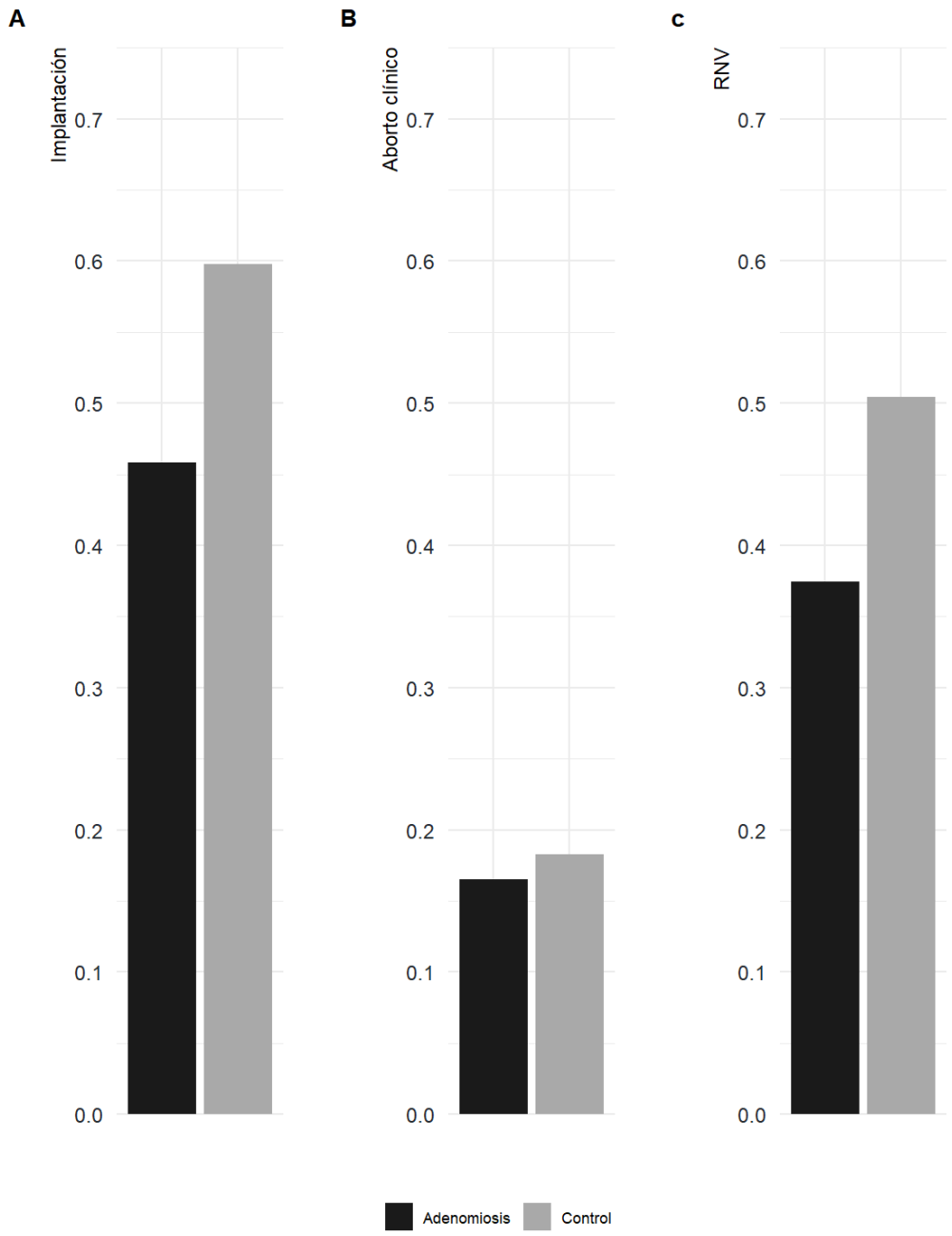

Figura 6. Tasas de implantación, aborto clínico y RNV según el diagnóstico de adenomiosis en pacientes en un programa de ovodonación. *Las pacientes con adenomiosis n=179 tienen una tasa de implantación del 46%, y del 37% de RNV respectivamente, mientras que las controles n=3128 presentan unas tasas de implantación del 60% y de RNV del 50%*

Se ajustaron los datos a un modelo de regresión logística múltiple que tenía en cuenta las principales variables definidas en la Tabla III. El OR ajustado al comparar la tasa de implantación entre pacientes sin y con adenomiosis fue de 0.43, 95%CI: (0.24-0.77), p-valor<0.05, y el OR ajustado para la tasa de RNV entre casos y controles fue de 0.36, 95%CI: (0.18-0.69), p-valor<0.05. El análisis pot-hoc con estratificación de las mujeres

diagnosticadas de adenomiosis focal (n=24) o difusa(n=155) no mostró diferencias en los resultados de la FIV, obstétricos y perinatales entre los dos grupos de estudio (Tabla IV). Sin embargo, se observaron diferencias en el peso al nacer de los recién nacidos entre los grupos de estudio con adenomiosis focal y difusa.

Tabla IV. Resultados de FIV y obstétricos según la naturaleza de la adenomiosis

	Focal	**Difusa**	**OR [95% CI]**	**p**
	n= 24	**n= 155**		
Gestación[a]	12 (50%)	78 (50%)	0.987 (0.38-2.57)	NS
Implantación[b]	10 (41%)	72 (46%)	0.824 (0.31-2.14)	NS
Aborto clínico[b]	3 (30%)	12 (17%)	2.12 (0.31-11.10)	NS
Recién nacido vivo[c]	7 (29%)	60 (39%)	0.63 (0.21-1.73)	NS
Parto[c]				
Vaginal	2 (29%)	29 (47%)	0.44 [0.04-2.99]	NS
Cesárea	5 (71%)	31 (52%)	2.24 [0.33-25.25]	NS
Semana gestacional[c]	38.85 [35.9-41.9]	38.95 [38.4-39.5]	-	NS
Parto prematuro[c]				
<37 semanas	1 (14%)	3 (5%)	3.14 [0.05-47.18]	NS
<32 semanas	-	1 (2%)	-	NS
Peso al nacer[c]				
Peso (g)	3683 (3334-4032)	3156 (3006-3306)	-	<0.05
Peso <2500	-	6 (1%)	-	NS
Tamaño (cm)[c]	49.92 (47.4-52.4)	49.24 (48.6-49.9)	-	NS
Admisiones en UCIN[c]	-	6 (1%)	-	NS

Los resultados se muestran en tasas crudas.

Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

[a]Definida tras un test positivo en sangre de βhCG 8-12 días tras la transferencia embrionaria.

[b]Número de sacos gestacionales observados mediante TVUS dividido por el número de embriones transferidos.

[C]Referido a recién nacidos vivos (7 en adenomiosis focal y 60 en adenomiosis difusa).

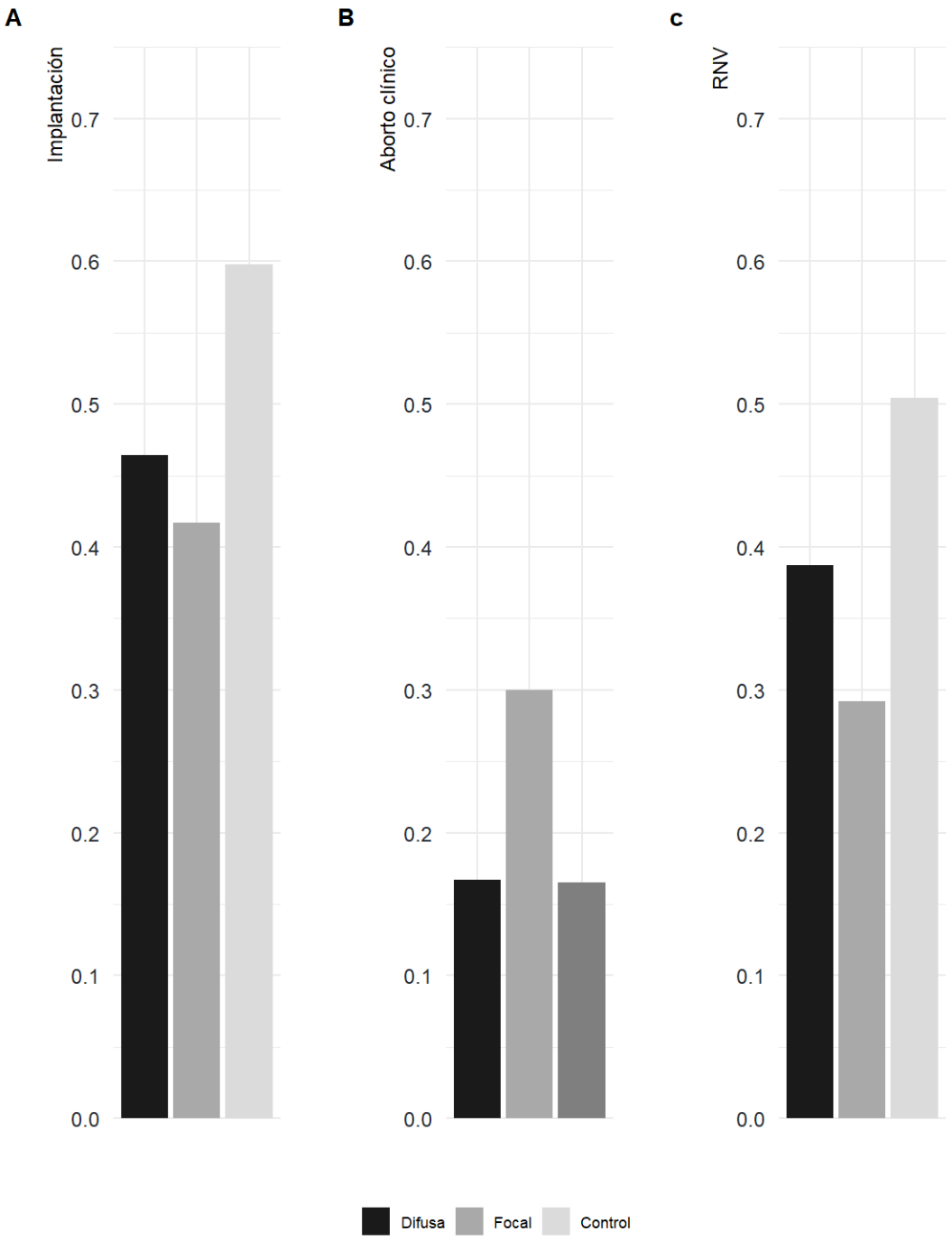

Figura 7. Tasas de implantación, aborto clínico y RNV según la naturaleza de la adenomiosis en pacientes en un programa de ovodonación. Las pacientes con adenomiosis difusa n=155 tienen una tasa de implantación del 46%, y del 39% de RNV, mientras que las pacientes con adenomiosis focal n=24 presentan unas tasas de implantación del 41% y de RNV del 29%.

4.2. Resultados clínicos, obstétricos y perinatales utilizando pacientes en un programa de PGT-A

Para este análisis se reclutaron retrospectivamente 228 pacientes diagnosticadas de adenomiosis focal o difusa y se emparejaron con 228 pacientes controles. Todas ellas estaban en programa de PGT-A por indicación clínica, por lo que todos los embriones transferidos tenían diagnóstico de euploidía. Los resultados correspondientes a este apartado pueden encontrarse publicados en la revista indexada en *Journal Citation Reports International Journal of Gynecology & Obstetrics* (Trinchant *et al.*, 2024).

Las características generales de las pacientes pueden encontrarse en la Tabla VI. La tasa de embarazo de las pacientes control fue significativamente más alta que la observada en las pacientes adenomióticas (55% vs 67%, OR=1.68 95%CI: (1.13-2.50), p-valor <0.05) (Tabla VII). Al comparar ambos grupos encontramos también una disminución significativa de la tasa de implantación (45% vs 60%, OR=1.79 95%CI: (1.22-2.65), p-valor <0.05). Además, las pacientes adenomióticas mostraban una tasa de aborto clínico estadísticamente más alta que las pacientes control (46% vs 15%, OR=0.21 95%CI: 0.11-0.39), p-valor <0.05). La tasa de RNV por transferencia fue estadísticamente significativa más baja en las pacientes adenomióticas (25% vs 47%, OR: 2.71 95%CI: (1.79-4.13), p-valor <0.05). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar el modo de parto, el peso y tamaño del neonato o el ingreso en la UCI. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la semana gestacional del parto, aunque sí que se encontró una frecuencia más alta de neonatos nacidos antes de la semana 37 en las pacientes adenomióticas comparadas con el grupo control (20% vs 1%, OR=0.2 (0.05-0.67), p-valor <0.05).

Tabla VI. Características generales de casos y controles

Características	Adenomiosis n= 228	Controles n= 228	p
Edad (años)	39.32 [38.8-39.9]	38.90 [38.48-39.36]	NS
IMC	23.58 [23.3-23.9]	23.64 [23.2-24.1]	NS
Fumadora	36 (15.9%)	37 (16.7%)	NS
Años de infertilidad	3.06 [2.8-3.3]	3.16 [2.7-3.5]	NS
Infertilidad			
Primaria	177 (76.7%)	184 (80.7%)	
Secundaria	51 (22.3%)	44 (19.3)	NS

Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

Tabla VII. Resultados de FIV y obstétricos en tratamientos de PGT-A

	Adenomiosis n= 228	Controles n= 228	OR [95% CI]	p
Gestación[a]	125 (55%)	153 (67%)	1.68 (1.13-2.50)	<0.05
Implantación[b]	103 (45%)	136 (60%)	1.79 (1.22-2.65)	<0.05
Aborto clínico[b]	47 (46%)	20 (15%)	0.21 (0.11-0.39)	<0.05
Recién nacido vivo[c]	56 (25%)	107 (47%)	2.71 (1.79-4.13)	<0.05
Parto[c]				
Vaginal	31 (55%)	61 (58%)	1.09 (0.54-2.20)	NS
Cesárea	25 (45%)	45 (42%)	0.9 (0.44-1.82)	NS
Semana gestacional[c]	38.51 [37.9-39.1]	39.50 [38.5-40.5]	-	NS
Parto prematuro[c]				
<37 semanas	11 (20%)	5 (1%)	0.2 (0.05-0.67)	<0.05
Peso al nacer[c]				
Peso (g)	3114 (2948-3280)	3294 (3201-3388)	-	NS
Peso <2500	6 (11%)	5 (5%)	0.41 (0.1.-1.70)	NS
Tamaño (cm)[c]	50.56 (49.6-51.4)	50.15 (49.6-50.6)	-	NS
Admisiones en UCIN[c]	5 (9%)	6 (6%)	0.61 (0.15-2.67)	NS

Los resultados se muestran en tasas crudas. Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%). La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

[a]Definida tras un test positivo en sangre de βhCG 8-12 días tras la transferencia embrionaria.

[b]Número de sacos gestacionales observados mediante TVUS dividido por el número de embriones transferidos.

[C]Referido a recién nacidos vivos (56 en casos y 107 en controles).

Al ajustar los datos a un modelo de regresión logística múltiple corrigiendo por las variables de las pacientes que se correspondían a la edad, el IMC, el hábito tabáquico, presencia de endometriosis, presencia de miomas, partos y cesáreas previas, vemos que las pacientes diagnosticadas de adenomiosis tienen una tasa más baja de implantación y RNV que las pacientes controles. La tasa de implantación tiene un OR ajustado = 1.91 95%CI: (1.29-2.83), p-valor<0.05) al comparar pacientes con y sin adenomiosis. El OR ajustado de aborto clínico para el grupo control era de 0.19 95%CI: (0.09-0.36), p-valor<0.05, no obstante, la variable "Edad" también resultó estadísticamente significativa para este modelo. Sin embargo, el OR ajustado para RNV al comparar las pacientes controles con casos fue de 2.88 95%CI: (1.90-4.38), p-valor<0.05, siendo el diagnóstico de adenomiosis la única variable estadísticamente significativa del modelo.

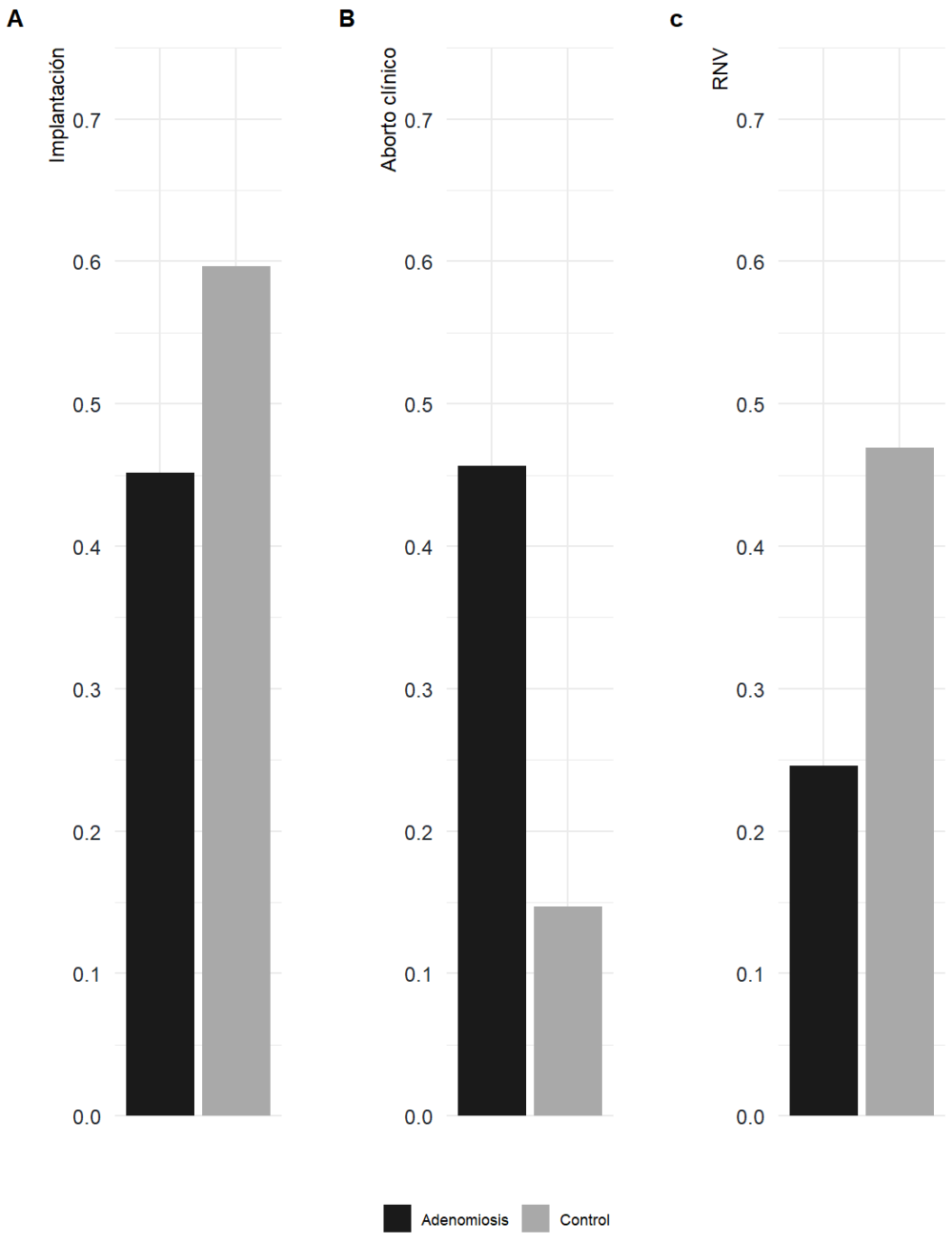

Figura 8. Tasas de implantación, aborto clínico y RNV según el diagnóstico de adenomiosis en pacientes en un programa de PGT-A*. Las pacientes con adenomiosis n=228 tienen una tasa de implantación del 46%, y del 25% de RNV, mientras que las controles n=228 presentan unas tasas de implantación del 60% y de RNV del 47%.*

Se realizó un subanálisis en el cual se dividieron las anteriores 228 pacientes con diagnóstico de adenomiosis según la naturaleza de la enfermedad, focal o difusa. Sesenta y dos pacientes estaban diagnosticadas de adenomiosis focal y 166 con adenomiosis difusa. Al realizar la estadística inferencial no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados por grupo de estudio, salvo en la tasa de RNV, que era más baja en aquellas pacientes con adenomiosis focal al compararla con la de las pacientes con adenomiosis difusa (15% vs 29%, OR=0.42 95%CI:(0.17-0.95), p-valor<0.05) (Tabla VIII).

Tabla VIII. Resultados de FIV y obstétricos según la naturaleza de la adenomiosis

Characteristics	**Focal**	**Difusa**	**OR [95% CI]**	**p**
	n= 62	**n= 166**		
Gestación[a]	29 (49%)	97 (59%)	0.626 (0.33-1.17)	NS
Implantación[b]	23 (37%)	81 (49%)	0.627 (0.33-1.18)	NS
Aborto clínico[b]	14 (61%)	33 (41%)	2.24 (0.79-6.63)	NS
Recién nacido vivo[c]	9 (15%)	47 (28%)	0.422 (0.17-0.95)	<0.05
Parto[c]				
Vaginal	6 (66%)	25 (58%)	1.74 (0.32-12.05)	NS
Cesárea	3 (33%)	23 (48%)	0.57 (0.08-3.08)	NS
Semana gestacional[c]	38 [35.9-40]	38.34 [37.5-39.2]	-	NS
Parto prematuro[c]				
<37 semanas	2 (22%)	9 (19%)	1.20 (0.10-7.96)	NS
Peso al nacer[c]				
Peso (g)	3068 [2380-3756]	3121 [2948-3756]	-	NS
Peso <2500	1 (11%)	5 (11%)	1.05 (0.02-11.45)	NS
Tamaño (cm)[c]	51.50 [47.3-55.6]	50.43 [49.5-51.4]	-	NS
Admisiones en UCIN[c]	1 (11%)	4 (8%)	1.37 (0.03-16.48)	NS

Los resultados se muestran en tasas crudas.

Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

[a]Definida tras un test positivo en sangre de βhCG 8-12 días tras la transferencia embrionaria.

[b]Número de sacos gestacionales observados mediante TVUS dividido por el número de embriones transferidos.

[C]Referido a recién nacidos vivos (9 en adenomiosis focal y 48 en adenomiosis difusa).

Se ajustaron los datos a un modelo de regresión logística múltiple corrigiendo por numerosas variables de las pacientes como la edad, el IMC, el hábito tabáquico, presencia de endometriosis, presencia de miomas, partos y cesáreas previas, vemos que las pacientes diagnosticadas de adenomiosis focal tienen una tasa más baja de implantación y RNV que las pacientes con diagnóstico de adenomiosis difusa. El OR ajustado para la tasa de implantación es de 0.41 95%CI (0.17-0.94), p-valor<0.05 al comprar pacientes con diagnóstico de adenomiosis focal con las pacientes con adenomiosis difusa. El OR ajustado para la tasa de RNV es de 0.298 95%CI:(0.10-0.87), p-valor <0.05.

Finalmente, se hizo un último modelo de regresión logística múltiple corrigiendo por las mismas variables anteriores y separando la adenomiosis según su naturaleza y comparándola con las pacientes control. Para el modelo que incluía solamente pacientes con adenomiosis difusa, el OR ajustado para la tasa de implantación fue de 1.66 95%CI: (1.08-2.54), p-valor<0.05, y el OR ajustado para la tasa de RNV fue de 2.33 95%CI: (1.49-3.66), p-valor<0.05. Para el modelo que incluía solamente pacientes con adenomiosis focal, el OR ajustado para la tasa de implantación fue de 2.84 95%CI: (1.53-5.28), p-valor<0.05, y el OR ajustado para la tasa de RNV fue de 5.98 95%CI: (2.69-13.27), p-valor<0.05.

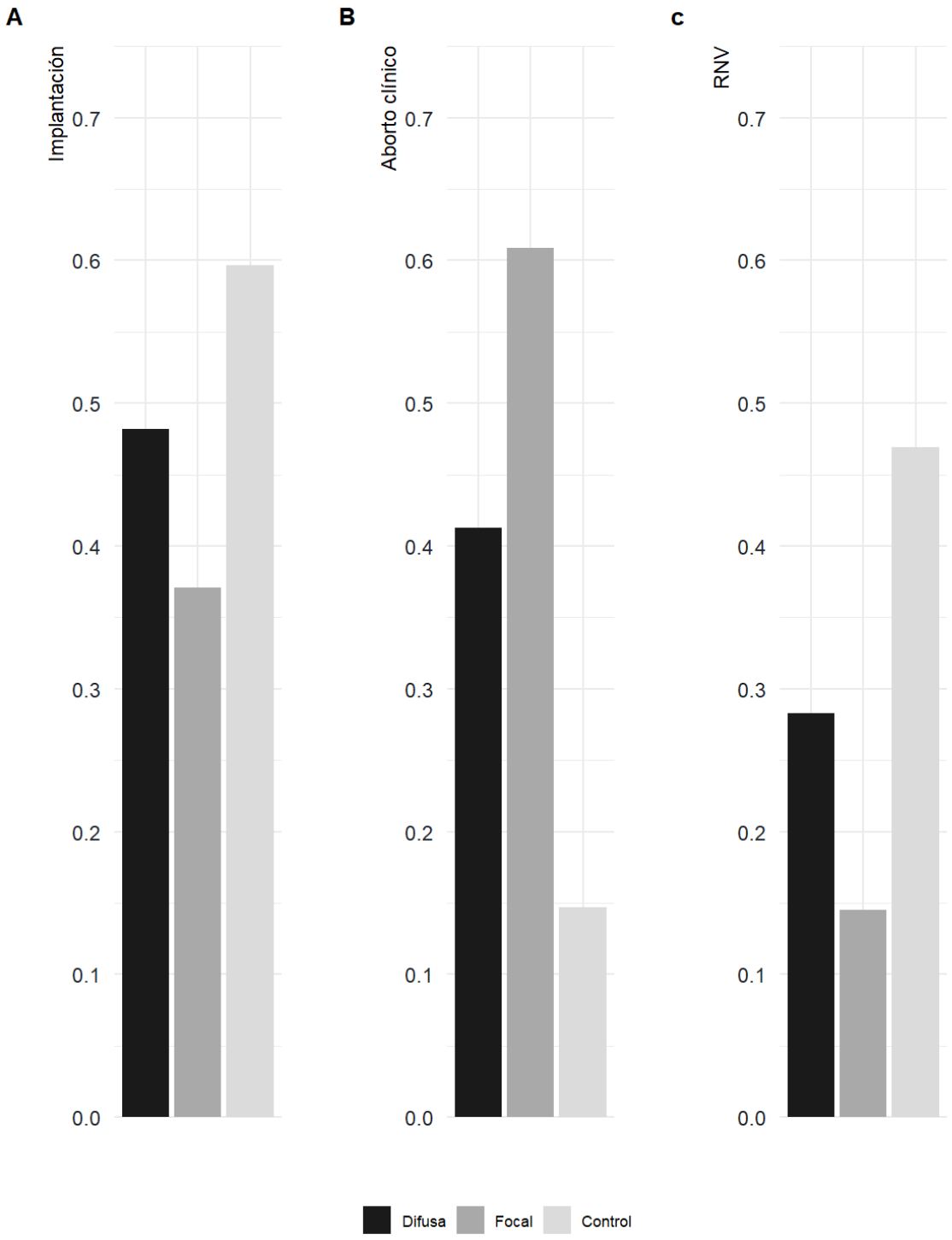

Figura 9. Tasas de implantación, aborto clínico y RNV según la naturaleza de la adenomiosis en pacientes en un programa de PGT-A. Las pacientes con adenomiosis difusa n=166 tienen una tasa de implantación del 49%, y de 28% de RNV, mientras que las pacientes con adenomiosis focal n=62 presentan unas tasas de implantación del 37% y de RNV de 15%

4.3. Resultados clínicos, obstétricos y perinatales utilizando pacientes con tratamiento de inseminación artificial.

Para este análisis se reclutaron retrospectivamente 99 pacientes diagnosticadas de adenomiosis y se emparejaron con 99 pacientes controles. Todas ellas tenían indicación clínica de realizar una inseminación artificial con semen propio o de donante. En la tabla X podemos ver las características generales de las pacientes incluidas en el análisis.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en las tasas de gestación, ni de recién nacido ni en resultados obstétricos ni perinatales en ambos grupos de estudio.

Tabla IX. Características generales de casos y controles en ciclos de inseminación artificial

Características	**Adenomiosis**	**Controles**	**p**
	n= 99	**n= 99**	
Edad (años)	35.62 [34.8-36.5]	35.63 [34.8-36.5]	NS
IMC	22.64 [22-23.3]	22.62 [22-23.3]	NS
Fumadora	20 (20.2%)	22 (22.2%)	NS
Años de infertilidad	1.63 [1.2-2]	1.45 [1.2-1.7]	NS
Origen del semen			
Donante	40 (40.4%)	43 (43.4%)	NS

Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

Al ajustar los datos a un modelo de regresión logística múltiple y donde RNV fue la variable dependiente, se vio que la única variable de estudio que tenía un impacto en la tasa de RNV fue la edad de la paciente y utilizar semen de donante. Los coeficientes para estas variables fueron de β_2=-0.19, siendo el OR ajustado de 0.83 95% CI: (0.73-0.94), p-valor<0.05 y β_4=1.26, OR ajustado de 3.51 95% CI: (1.18-10.46), p-valor<0.05.

Tabla X. Resultados las IA y obstétricos en ciclos de inseminación artificial

	Adenomiosis	**Controles**	**OR [95% CI]**	**p**
	n= 99	**n= 99**		
Gestación[a]	18 (18.2%)	20 (20.2%)	1.13 [0.53-2.47]	NS
Gestación clínica[b]	15 (15.2%)	20 (20.2%)	1.41 [0.64-3.20]	NS
Aborto clínico[b]	6 (40%)	9 (45%)	1.22 [0.26-5.94]	NS
Recién nacido vivo[c]	8 (8.1%)	10 (10.1%)	1.27 [0.43-3.90]	NS
Parto[c]				
Vaginal	8 (100%)	8 (80%)		NS
Cesárea	-	2 (20%)		NS
Semana gestacional[c]	39.62 [28.5-40.7]	39.25 [38.6-39.8]	-	NS
Peso al nacer[c]				
Peso (g)	3458 [3095-3822]	3409 [3227-3590]	-	NS
Tamaño (cm)[c]	49.60 [47.9-51.3]	50.47 [48.3-52.7]	-	NS

Los resultados se muestran en tasas crudas.

Los datos se presentan como la Media [95% CI] o Frecuencia (%)

La estadística inferencial se realizó mediante Student T-test o test exacto de Fisher.

[a]Definida tras un test positivo en sangre de βhCG 8-12 días tras la transferencia embrionaria.

[b]Número de sacos gestacionales observados mediante TVUS tras la IA.

[C]Referido a recién nacidos vivos (8 en casos y 10 en controles).

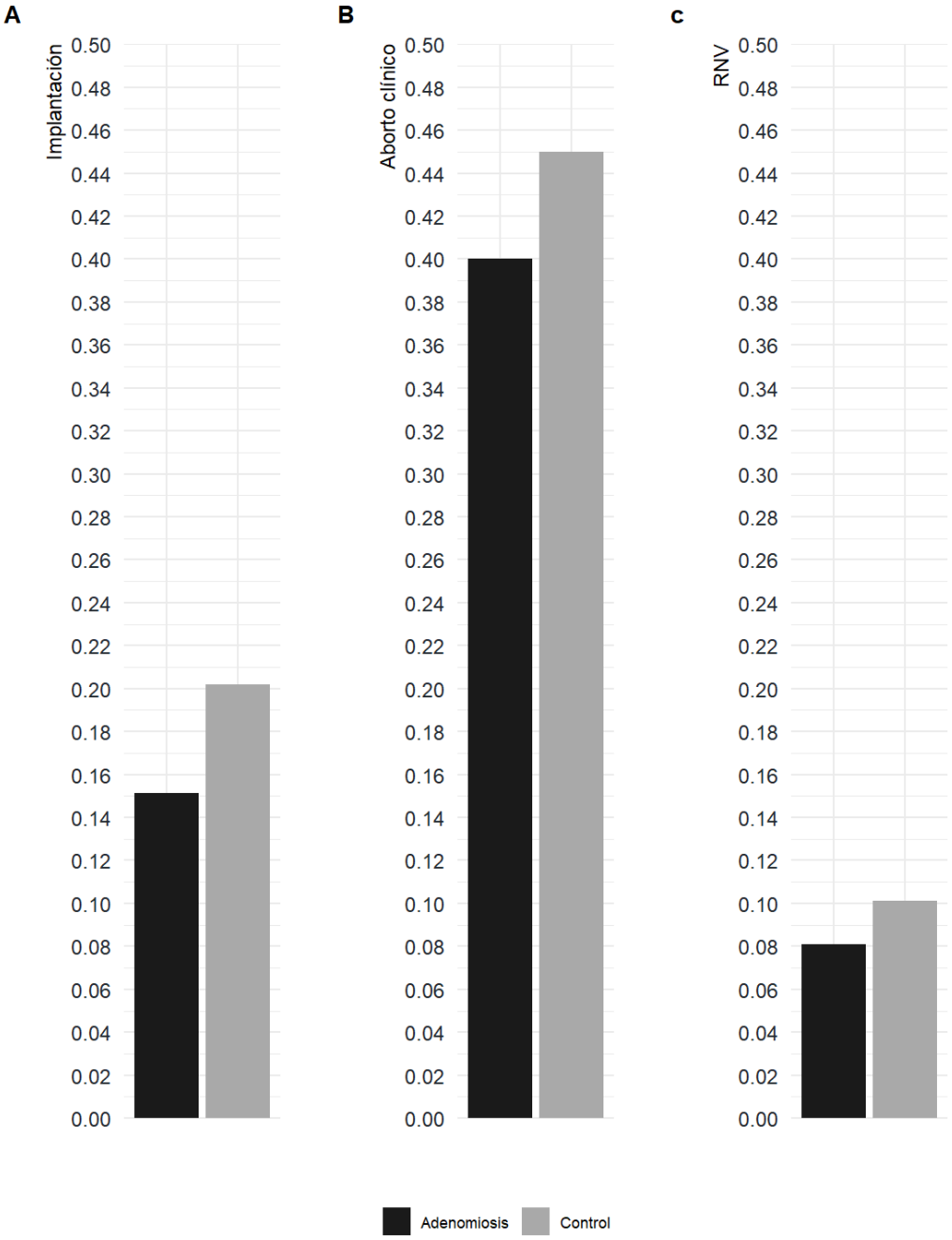

Figura 10. Tasas de gestación clínica, aborto clínico y RNV según el diagnóstico de adenomiosis en pacientes en un programa de IA. Las pacientes con adenomiosis n=99 tienen una tasa de implantación del 15%, y del 8% de RNV, mientras que las controles n=99 presentan unas tasas de implantación del 20% y de RNV de 10%.

5. Discusión

La adenomiosis es un trastorno **uterino crónico y benigno** caracterizado esencialmente por la **presencia de glándulas endometriales en el tejido miometrial**. En mujeres diagnosticadas con adenomiosis, se observa un notable agrandamiento del cuerpo uterino, que incluso puede presentar una morfología globular en las formas más graves de la enfermedad. Este aumento del volumen puede manifestarse de manera **difusa** en todo el órgano, con la posibilidad de un predominio asimétrico en una pared uterina particular, típicamente la pared uterina posterior (Van den Bosch *et al.*, 2015). Por otro lado, la adenomiosis puede adoptar una forma más **focal**, resultando en la formación de nódulos intramurales con contornos mal definidos. Junto con el dolor **pélvico crónico** y el **sangrado uterino anormal**, la **infertilidad** es el tercer signo clínico característico que acompaña a la adenomiosis debido a un entorno uterino anormal y un transporte útero-tubárico aberrante, causado por un aumento de la peristalsis arrítmica (Vannuccini *et al.*, 2017); juntos, estos últimos dos factores pueden alterar el transporte de esperma y la implantación del embrión (Tasuku Harada *et al.*, 2016). Se ha descrito que hasta el 25% de las mujeres que acuden a una consulta ginecológica, incluidas aquellas con ciclos de fecundación in vitro (FIV) en curso, presentan características uterinas adenomióticas (Vercellini *et al.*, 2006; Puente *et al.*, 2016). Además, grupos previos habían descrito que hasta el 70% de las mujeres diagnosticadas con adenomiosis tienen más de 40 años (Garcia and Isaacson, 2011). No obstante, datos más recientes sugieren que la adenomiosis también puede diagnosticarse con precisión mediante ecografía transvaginal (TVUS) en pacientes más jóvenes (Vannuccini and Petraglia, 2019; Vannuccini *et al.*, 2024).

Los resultados que hemos obtenido en el marco de los estudios elaborados y que constituyen el cuerpo de esta tesis sugieren que la adenomiosis tiene un **impacto significativo** en la tasa de recién nacido vivo en ciclos de FIV. De hecho, utilizando el modelo de ovodonación, hemos descrito una disminución importante en la tasa de nacidos vivos después de un SET en mujeres diagnosticadas con adenomiosis en comparación con los controles, siendo la OR cruda de 0.6, 95%CI: (0.43-0.83), cuyo valor desciende al 0.36, 95%CI: (0.18-0.69), p-valor<0.05 al ajustarse a un modelo de

regresión múltiple y corregir por potenciales covariables.

Las diferencias significativas encontradas en este modelo con respecto a la tasa de implantación y nacidos vivos por transferencia de embrión están en concordancia con las principales conclusiones alcanzadas en las tres revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis existentes que abordan este controvertido tema (Vercellini *et al.*, 2014b; Younes and Tulandi, 2017; Horton *et al.*, 2019; Cozzolino *et al.*, 2022). Sin embargo, la heterogeneidad cualitativa entre los estudios incluidos en estas revisiones sistemáticas ha sido alta. Estas revisiones incluyen numerosos estudios retrospectivos que no pudieron encontrar una asociación estadísticamente significativa entre la adenomiosis y una disminución en la tasa de implantación (Mijatovic *et al.*, 2010; Costello *et al.*, 2011; Martínez-Conejero *et al.*, 2011; Yan *et al.*, 2014). Además, dos estudios de naturaleza prospectiva no demostraron diferencias significativas en la implantación de embriones en mujeres diagnosticadas con adenomiosis mediante TVUS en comparación con controles (Salim *et al.*, 2012; Benaglia *et al.*, 2014). Esta discrepancia entre resultados puede ser dada debido a las dificultades y falta de criterios estandarizados para diagnosticar la adenomiosis, presencia de comorbilidades u otras covariables importantes sin corregir.

Además, nuestros datos en este primer modelo sugieren que el impacto que tiene la adenomiosis en la tasa de recién nacido vivo, en el contexto del modelo de ovodonación, puede explicarse mayormente por una **importante reducción en la tasa de implantación** tras SET al comparar ambos grupos de estudio, siendo la OR ajustada de 0.43, 95%CI: (0.24-0.77), p-valor<0.05. Esta conclusión coincide con la de otros autores que previamente habían sugerido que el presumible impacto que tiene la adenomiosis en la reproducción humana se debe a **alteraciones en los procesos que acompañan a la implantación embrionaria** y a un diálogo molecular entre el embrión y el endometrio materno alterado (Maubon *et al.*, 2010; Youm *et al.*, 2011; Ballester *et al.*, 2012; Thalluri and Tremellen, 2012).

Existen varios estudios que han asociado la presencia de adenomiosis con un riesgo incrementado de **pérdida gestacional** (Chiang *et al.*, 1999; Costello *et al.*, 2011; Youm *et al.*, 2011; Salim *et al.*, 2012; Sharma *et al.*, 2019). Según las revisiones sistemáticas existentes, la adenomiosis está asociada con un riesgo duplicado de aborto clínico en

un contexto de FIV (Vercellini *et al.*, 2014b; Younes and Tulandi, 2017; Horton *et al.*, 2019; Cozzolino *et al.*, 2022). No obstante, con los resultados que hemos obtenido en este primer estudio **no encontramos una asociación causal**, ya que describimos una OR de 1.13, 95%CI: (0.59-2.03), que tampoco es significativa al ajustar por posibles covariables. Son varios los autores que en el pasado tampoco lograron encontrar una asociación estadísticamente significativa entre la adenomiosis y el aborto en un contexto de FIV (Mijatovic *et al.*, 2010; Thalluri and Tremellen, 2012; Benaglia *et al.*, 2014; Yan *et al.*, 2014; Mavrelos *et al.*, 2017). Sin embargo, existe otro trabajo que aborda esta cuestión con datos obtenidos mediante ciclos de donación de ovocitos y es el realizado por Martínez-Conejero et al. (2011). Este grupo sí que describe un riesgo de aborto duplicado en mujeres con adenomiosis en comparación con controles.

El estudio que presentamos es uno de los pocos existentes en la bibliografía que utilizan el modelo de receptora de ovocitos de donante para estudiar el comportamiento de la adenomiosis. A destacar, recientemente se ha publicado un trabajo prospectivo liderado por el grupo de Cozzolino en el que también se utiliza un modelo de ovodonación en paciente adenomiótica para estudiar cómo se comporta la patología en este tipo de tratamiento. En este ensayo prospectivo llevado a cabo en un único centro, se reclutaron 114 casos y se emparejaron con 114 controles y se describe que, pese a que la tasa de implantación no se ve perjudicada por la presencia de adenomiosis, el riesgo de aborto clínico es dos veces más alto en mujeres que presentan la patología (Cozzolino *et al.*, 2024). Es de mencionar que, pese a la tendencia descrita en el artículo, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recién nacido vivo, probablemente debido al tamaño muestral. Sin embargo, el estudio está diseñado para describir cómo afecta la adenomiosis a la implantación y se calcula el tamaño muestral respecto a esta premisa. Por ello, el poder estadístico es bajo a la hora de asumir conclusiones que implican procesos más allá de la implantación, como el aborto clínico o la tasa de recién nacido vivo. No obstante, los resultados del estudio de Cozzolino coinciden con los obtenidos en el 2011 por Martínez-Conejero. Así pues, ambos estudios citados incluyeron receptoras de ovodonación y han descrito que las diferencias en la tasa de recién

nacido vivo en pacientes con adenomiosis son atribuibles a un **aumento en la probabilidad de aborto clínico** y no necesariamente por una disminución en la tasa de implantación (Martínez-Conejero *et al.*, 2011). Existen discrepancias entre los resultados que presentan Martínez-Conejero y Cozzolino con los que hemos obtenido nosotros. No obstante, debido a la naturaleza observacional de la metodología, es posible que la coexistencia de otras variables no consideradas y las diferencias en tamaños muestrales puedan explicar las diferencias descritas.

Además, es importante mencionar que la asociación significativa encontrada en nuestro grupo de casos con respecto al diagnóstico de adenomiosis y el aumento de la edad media, parto anterior, cesárea, abortos espontáneos e interrupción voluntaria del embarazo no es sorprendente. También se ha descrito que hasta el 80% de las mujeres diagnosticadas con adenomiosis se encuentran en su cuarta y quinta década de vida (Garcia and Isaacson, 2011). Por lo tanto, también parece lógico que un mayor porcentaje de mujeres diagnosticadas con adenomiosis en este estudio se sometieran a un ciclo de ovodonación debido a infertilidad secundaria.

Existe poca bibliografía que dé información sobre si la naturaleza de la adenomiosis, ya sea focal o difusa, afecta los resultados clínicos en los ciclos de FIV (Benaglia *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2016; Scala *et al.*, 2018; Cozzolino *et al.*, 2024). Salvo el estudio presentado por Cozzolino et al., el único que utiliza un modelo de ovodonación, el resto de los autores mencionados describen que la adenomiosis difusa tiene un efecto más perjudicial que la naturaleza focal de la patología en cuanto a resultados reproductivos. Sin embargo, estos hallazgos también son objetados por otros grupos, quienes no encuentran diferencias en las tasas de embarazo o aborto según la naturaleza de la adenomiosis (Tamura *et al.*, 2017). Por ello, la bibliografía actual que aborda esta cuestión es escasa y heterogénea y justifica que en nuestro modelo se haga una estratificación de las pacientes para esclarecer si la naturaleza de la patología tiene un componente inherente que predisponga a peores resultados en medicina reproductiva.

No obstante, con respecto a las pacientes de **ovodonación no encontramos diferencias significativas** en los resultados clínicos de ciclos de ovodonación entre la adenomiosis focal y difusa. Sin embargo, las diferencias observadas en la tasa de recién

nacido vivo, pueden indicar una tendencia que, de haber sido el tamaño muestral superior, tal vez habría llegado a la relevancia estadística. La tasa de recién nacido vivo para la adenomiosis difusa fue del 39% comparada con el 29% en las pacientes que presentaban la patología en la forma focal. Es importante recalcar que nuestro tamaño muestral es muy reducido para extraer conclusiones sólidas sobre lo mencionado, además de que carece de potencia estadística suficiente ya que este subanálisis fue un objetivo secundario del estudio.

Por otro lado, también en lo que se refiere a resultados clínicos de ciclos de FIV, el segundo estudio planteado nos aporta unos datos que se encuentran en la misma línea y conclusiones que lo descrito hasta ahora. En este segundo trabajo utilizamos pacientes con **indicación de PGTA** en su ciclo de FIV, por lo que los embriones transferidos tenían diagnóstico de euploidía. Este escenario nos permite corregir por la mayoría de las variables asociadas típicamente al fallo de implantación, además de aislar el componente uterino y su verdadera contribución al impacto de la adenomiosis en los ciclos de medicina reproductiva. La importancia de analizar los ciclos de diagnóstico genético preimplantacional deriva de que el cálculo actual de la incidencia del fallo de implantación se realiza en base a la transferencia de embriones euploides (Gill P et al 2024), y de que la transferencia de embriones aneuploides no desemboca en una gestación con recién nacido vivo (Tiegs *et al.*, 2021). Es interesante destacar que, hasta la fecha y según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el pronóstico reproductivo de pacientes con adenomiosis sometidas a un tratamiento de PGT-A, controlando por la constitución cromosómica del embrión y utilizando una cohorte suficientemente grande como para obtener un buen poder estadístico.

En este segundo modelo describimos un importante aumento en los nacimientos vivos tras SET de embrión euploide en mujeres sin diagnóstico de adenomiosis en comparación con los casos (OR ajustado = 2.88, IC 95%: 1.90-4.38, valor p<0.05). Este hallazgo puede explicarse por un aumento en la **tasa de implantación embrionaria** en las mujeres sin diagnóstico patológico (OR ajustado = 1.91, IC 95%: 1.29-2.83, valor p<0.05) y por una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de adenomiosis y aborto clínico (Trinchant *et al.*, 2024). Estos resultados son **acordes a los obtenidos previamente** en el modelo de receptoras de ovocitos donados y sostienen

las conclusiones previamente mencionadas, dado que en ambos modelos encontramos una importante reducción en la tasa de implantación (Trinchant *et al.*, 2022). En los dos estudios la tasa de implantación tras SET se ve reducida de manera importante y, por ende, también la tasa de recién nacido vivo. Si bien, encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de aborto entre los casos y controles en este segundo modelo, dado que las pacientes diagnosticadas con adenomiosis tienen hasta 5 veces más probabilidades de sufrir un aborto clínico que aquellas que no presentan la patología (el OR ajustado de aborto clínico para el grupo control era de 0.19 95%CI: (0.09-0.36), p-valor<0.05).

Sin embargo, al ajustar los datos a un modelo de regresión logística múltiple, este incremento en el riesgo de aborto clínico estaba asociado tanto la **edad de la paciente** como a la presencia de adenomiosis. Por lo tanto, con los datos obtenidos en este estudio, no podemos excluir que la edad de la paciente sea también un factor a tener en cuenta a la hora de analizar las diferencias descritas en la tasa de aborto clínico. Por ello, sugerimos que la adenomiosis tiene un **impacto deletéreo en la decidualización y procesos peri-implantatorios**, pero no necesariamente predispone a un riesgo incrementado de aborto clínico *per se*. No obstante, es de destacar que en el grupo de pacientes diagnosticadas con adenomiosis, la tasa de aborto asciende a un 46% (47/103), comparada con un 15% (20/136) en las pacientes control. Creemos que esta tasa es **considerablemente alta** siendo embriones euploides. Es posible que las variables edad y adenomiosis estén camuflando potenciales covariables que estén actuando como factores de confusión, como otras comorbilidades e incrementen el riesgo de aborto en esta cohorte de pacientes. Otra posibilidad es que los signos y gravedad de la adenomiosis difiriesen entre los grupos de pacientes de PGT-A y ovodonación, y estas diferencias no han podido ser contempladas en el estudio debido a la naturaleza retrospectiva del ensayo. Otra explicación plausible aplicable al modelo de PGT-A sería que el efecto deletéreo de la adenomiosis sobre los procesos peri-implantatorios podrían verse agravados con al incrementar la edad de la paciente, contribuyendo a tasas más altas de aborto clínico. Finalmente, tampoco podemos descartar que este incremento en la tasa de aborto clínico pueda deberse a factores intrínsecos a la calidad ovocitaria de las pacientes que van más allá de la propia

constitución cromosómica de los embriones. Esto podría ser debido a que el microambiente folicular que encontramos en las pacientes afectas de adenomiosis, la cual coexiste a menudo con endometriosis, probablemente diste del que podemos encontrar en las donantes de ovocitos. Todas las explicaciones dadas anteriormente, junto con esta última, podrían contribuir, de manera aislada o sinérgica, a la diferencia observada en las tasas de aborto clínico en ambos grupos.

Se ha descrito que la adenomiosis se considera un factor uterino y su impacto en la tasa de nacidos vivos está presumiblemente relacionado con el deterioro de los mecanismos de implantación, lo que afecta a la fertilidad de las mujeres diagnosticadas con esta patología (Campo *et al.*, 2012; Benagiano *et al.*, 2015; Tasuku Harada *et al.*, 2016). Los úteros adenomióticos expresan una **peristalsis exacerbada** que podría afectar a la implantación del embrión (Kunz *et al.*, 2006; Guo, 2020), una **respuesta inflamatoria anómala** (Tremellen and Russell, 2012) y **un metabolismo endometrial aberrante** (Kitawaki *et al.*, 1997), estando este último asociado con tasas reducidas de nacidos vivos (Brosens, 2004). Además, el endometrio de las pacientes con adenomiosis muestra un **perfil oxidativo** más alto que puede contribuir al deterioro general de la fertilidad (Ota *et al.*, 2000). Los endometrios de los úteros adenomióticos se caracterizan por desarrollar **resistencia a la progesterona**, y hay autores que defienden que este proceso es una piedra angular en el abordaje de las pacientes que presentan esta patología (Cozzolino *et al.*, 2023). Además, estudios previos han descrito una disminución en la expresión endometrial de moléculas de adhesión y marcadores involucrados en la interacción materno-embrionaria temprana así como de genes involucrados en el **desarrollo embrionario-uterino posterior** (Fischer *et al.*, 2011; Tasuku Harada *et al.*, 2016). Por lo tanto, el ambiente uterino de las mujeres con adenomiosis es clave al considerar y comprender el potencial reducido de implantación.

Con lo descrito anteriormente, nuestros datos se encuentran alineados con el marco teórico y empírico sobre el potencial efecto de la adenomiosis en los resultados clínicos de los tratamientos de Reproducción Asistida. Tanto en el modelo de ovodonación como en el de pacientes en ciclos de PGT-A hemos descrito un **importante efecto deletéreo** de la adenomiosis en los estadios tempranos de la

implantación y del diálogo molecular entre el embrión y endometrio materno. Esto nos podría sugerir que son los primeros procesos de **invasión del trofoblasto al endometrio materno y decidualización temprana** aquellos que se ven principalmente afectados por la presencia de esta patología.

Por otro lado, en este modelo de transferencia de un solo embrión euploide también hemos analizado si la naturaleza difusa o focal se comporta de diferente manera en pacientes con ciclos de PGT-A. Como se ha mencionado anteriormente, hay pocos estudios previos que hayan explorado las características de la adenomiosis, ya sea difusa o focal, y sus efectos en la medicina reproductiva.

En este estudio describimos que aquellas pacientes diagnosticadas con adenomiosis focal, en comparación con las pacientes diagnosticadas con adenomiosis difusa, muestran una **menor tasa de nacimientos vivo**s por transferencia de un único embrión euploide (OR ajustado = 0.298, IC 95%: 0.10-0.87, valor p<0.05). Estos resultados pueden explicarse por una menor tasa de implantación (OR ajustado = 0.41, IC 95%: 0.17-0.94, valor p<0.05) ya que las diferencias encontradas en el aborto clínico entre los grupos, aunque evidentes, no fueron estadísticamente significativas. Por lo tanto, según nuestros datos, la adenomiosis focal tiene un impacto más perjudicial en los resultados reproductivos en los ciclos de FIV después de la transferencia de un único embrión euploide. Estas conclusiones coinciden con los datos descritos previamente en el modelo de receptoras de ovodonación, aunque en este primer modelo no fueran estadísticamente significativos. Además, hay otros autores que han descrito resultados similares en cuanto a la naturaleza de la adenomiosis y resultados reproductivos (Cozzolino *et al.*, 2024). Sin embargo, dado que el estudio no estaba diseñado para tener el poder estadístico necesario para analizar estos subgrupos, las conclusiones extraídas deber ser interpretadas con cautela.

No obstante, son interesantes también las conclusiones extraídas al ajustar los datos a unos modelos de regresión múltiple teniendo en cuenta la adenomiosis según su naturaleza y comparándola con las pacientes control. En el modelo que incluía únicamente a pacientes control comparadas con pacientes con adenomiosis difusa, el OR ajustado para la tasa de implantación fue de 1.66 (IC 95%: 1.08-2.54, p-valor<0.05) y el OR ajustado para la tasa de nacidos vivos fue de 2.33 (IC 95%: 1.49-3.66, p-

valor<0.05). En el modelo que incluía solo a pacientes control con pacientes con adenomiosis focal, el OR ajustado para la tasa de implantación fue de 2.84 (IC 95%: 1.53-5.28, p-valor<0.05) y el OR ajustado para la tasa de nacidos vivos fue de 5.98 (IC 95%: 2.69-13.27, p-valor<0.05). Por lo tanto, tanto la **adenomiosis difusa** como la **adenomiosis focal** son entidades que afectan de **manera negativa e independiente** a la tasa de implantación y, por ende, a la tasa de recién nacidos vivos tras la transferencia de embriones euploides.

Nuestros datos podrían sugerir que la naturaleza de la adenomiosis debe ser considerada y diferenciada, y que esta enfermedad no debe tratarse como una única patología. Un quiste adenomiótico focal podría ser más agresivo al alterar de manera **más severa** la interfaz entre el endometrio y el miometrio, lo que podría llevar a complicaciones durante los procesos de decidualización y la placentación en casos de adenomiosis focal en comparación con la difusa. Esto sería especialmente relevante en casos donde la decidualización ocurre en **proximidad al islote adenomiótico**. Esta idea podría explicar las diferencias encontradas en cuanto a resultados clínicos en ciclos de PGT-A al diferenciar la adenomiosis según su naturaleza, dado que describimos que la adenomiosis en su naturaleza focal tiene un impacto más deletéreo en el éxito reproductivo comparado con la adenomiosis difusa. No obstante, no podemos excluir que las diferencias observadas podrían deberse a criterios desiguales al evaluar la gravedad de la adenomiosis o por las comorbilidades que podrían estar presentes en esta cohorte específica. Es importante destacar que, en este análisis de subgrupos, el tamaño de la muestra es limitado y esto debe tenerse en cuenta respecto a las conclusiones obtenidas.

En este punto, es interesante destacar las conclusiones obtenidas por el grupo de Bourdon *et al*., quienes realizaron el diagnóstico de la adenomiosis mediante resonancia magnética. Las conclusiones obtenidas describieron que un tercio de la población de estudio con adenomiosis cursaba con infertilidad, y que la mayoría de estas pacientes presentaban adenomiosis focal (Bourdon *et al.*, 2020). Los autores de este estudio sugieren que, aunque la endometriosis asociada puede estar presente tanto en las formas focales como difusas de la adenomiosis, la presencia del fenotipo focal se asocia más frecuentemente con formas severas de endometriosis,

especialmente con lesiones de endometriosis profunda infiltrante. De hecho, en esta población de estudio, se observó endometriosis asociada en el 96.3% de las mujeres con lesiones de adenomiosis focal solo en el miometrio externo, y en el 61.5% de las mujeres con lesiones de adenomiosis difusa. Los autores sugieren que, dado que la endometriosis es un factor de riesgo conocido de infertilidad, puede ser difícil separar el papel de cada enfermedad en la infertilidad de las pacientes. Sin embargo, concluyen que la **adenomiosis focal permaneció asociada independientemente con la infertilidad primaria** en un análisis multivariable que tuvo en cuenta la presencia de endometriosis.

Por otro lado, nosotros sugerimos que la histórica asociación entre la endometriosis y la infertilidad ha sido influenciada por la **presencia no diagnosticada de adenomiosis**. La endometriosis, por sí sola, ha sido tradicionalmente vinculada con una disminución en la calidad ovocitaria, con estudios que muestran alteraciones morfológicas y moleculares en los ovocitos, así como presencia de procesos inflamatorios en el microambiente folicular (Taylor *et al.*, 2021; Giulia Bonavina *et al.*, 2022). Sin embargo, aunque estas alteraciones pueden afectar la calidad ovocitaria, la evidencia reciente sugiere que, cuando se controlan factores como la edad y la reserva ovárica, los resultados de TRA en mujeres con endometriosis pueden ser comparables a los de mujeres sin esta patología (Ata and Somigliana, 2024). Esto sugiere que los resultados subóptimos en ciclos de FIV atribuidos exclusivamente a la endometriosis podrían estar, en muchos casos, más relacionados con la coexistencia de adenomiosis (Trinchant and García-Velasco, 2024). Al no aislar la endometriosis de la adenomiosis en muchos estudios previos, es plausible que el impacto de esta última haya sido subestimado en términos de su contribución a los fallos reproductivos.

En resumen, podríamos sugerir que la adenomiosis, acompañada o no por endometriosis y ya sea como una entidad difusa o focal, debe ser considerada como un factor uterino que presenta un **impacto importante** en los diferentes resultados en un contexto de FIV. Un entorno uterino aberrante vinculado a esta condición puede predisponer a estas personas a fallos tempranos de implantación y podría afectar los procesos posteriores de decidualización y placentación, lo que puede contribuir a un **mayor riesgo de aborto clínico**. Además, estas conclusiones podrían tenerse en cuenta

a la hora de analizar los resultados de los estudios previamente publicados, los cuales hablan de la adenomiosis como entidad única, sin diferenciar la naturaleza de esta. Puede que la heterogeneidad en los datos y conclusiones que se extraen de los metaanálisis existentes pueda deberse a esta falta de diferenciación entre adenomiosis focal y difusa, teniendo en cuenta que, con nuestros datos, las pacientes con adenomiosis focal presentan un peor pronóstico reproductivo.

En cuanto a los resultados obtenidos en el marco de las **inseminaciones artificiales** (IA), se utilizó una metodología similar a la descrita en el modelo de paciente en PGT-A. Se identificaron 99 pacientes infértiles con indicación de IA, ya fuera de donante o de cónyuge, y se emparejaron en una proporción 1:1 con pacientes control mediante un puntaje de propensión que consideró múltiples variables demográficas. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el impacto de la adenomiosis en el contexto de la IA, dado que los estudios previos se han centrado exclusivamente en pacientes en ciclos de FIV.

En este modelo, no logramos reproducir las conclusiones extraídas de los otros dos estudios que componen el cuerpo de esta tesis. Las diferencias encontradas en las tasas de gestación clínica para casos versus controles (18.2% vs 20.2%, respectivamente), de aborto clínico (40% vs 45%, respectivamente) y de recién nacido vivo por ciclo (8.1% vs 10.1%, respectivamente) **no fueron estadísticamente significativas**. Aunque se observó una tendencia, las conclusiones de este último estudio deben analizarse con cautela.

En primer lugar, las diferencias en cuanto a éxito reproductivo en el contexto de las inseminaciones son mucho más sutiles que las que se pueden encontrar en ciclos de FIV, especialmente en modelos de ovodonación y PGT-A, cuyas tasas de implantación oscilan alrededor del 60% por transferencia de un único embrión (SET). Por ello, bajo esta premisa, para lograr una significancia y un poder estadístico suficiente, hubiéramos necesitado al menos 349 pacientes por grupo, muestra que no disponemos en el caso de las pacientes diagnosticadas con adenomiosis en ciclos de IA en todas las clínicas IVIRMA en España dentro del marco temporal comprendido en los criterios de inclusión.

No obstante, creemos que es interesante comparar el éxito de los tratamientos a la

hora de estudiar la adenomiosis. El impacto en el éxito reproductivo que tiene la adenomiosis en el contexto de la IA podría haber pasado desapercibido de no haber sido estudiado utilizando modelos in vitro. Sin embargo, creemos que este modelo es necesario para seguir sentando las bases clínicas sobre cómo afecta la adenomiosis a los ciclos de medicina reproductiva y a la reproducción humana en general.

La importancia de este estudio radica no solo en su innovación al abordar un área poco explorada, sino también en su potencial para proporcionar datos valiosos que puedan influir en las prácticas clínicas futuras. Puesto que cada vez es más frecuente diagnosticar la adenomiosis en **pacientes jóvenes** debido a que se tiene más **consciencia de la patología** y más conocimiento sobre la enfermedad, también será más frecuente encontrar esta patología en los ciclos de IA y es necesario saber cómo se comporta o cómo poder abordarla en este contexto.

En resumen, aunque los resultados preliminares no mostraron diferencias significativas en las tasas de éxito reproductivo en pacientes con adenomiosis sometidas a IA, la complejidad y sutileza de esta patología requieren una investigación más exhaustiva. El diseño de estudios prospectivos y multicéntricos, utilizando criterios diagnósticos rigurosos como los criterios MUSA y tecnologías avanzadas de imagen, es esencial para avanzar en nuestro conocimiento y manejo de la adenomiosis en el contexto de la reproducción asistida.

En cuanto a resultados **obstétricos y perinatales**, con nuestros datos **no podemos concluir que la adenomiosis tenga un impacto deletéreo en la gestación tardía, parto y características del neonato.** Los estudios que evalúan el impacto de la adenomiosis en los resultados perinatales son escasos y los datos son limitados, sin embargo, una revisión sistemática cubre esta asociación (Horton et al., 2019). Aún así, solo el trabajo de Yan et al. (2014), de los cinco estudios que componen el metaanálisis, incluye pacientes en un contexto de FIV (Juang *et al.*, 2007; Yan *et al.*, 2014; Mochimaru *et al.*, 2015; Hashimoto *et al.*, 2018). Por el contrario, hay otros dos estudios retrospectivos multicéntricos japoneses que no encuentran una asociación entre la adenomiosis y el aborto clínico, el parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal, la muerte neonatal y otras complicaciones obstétricas (Tamura *et al.*, 2017, 2018).

Ninguno de los estudios observacionales incluidos en esta tesis demostró una **relación**

causal entre la adenomiosis y **tipo de parto**, el **parto prematuro**, el **bajo peso al nacer** y el **tamaño** y **la admisión a la UCIN**. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la **semana gestacional de parto**, aunque se observó una mayor frecuencia de neonatos nacidos antes de las 37 semanas en pacientes con adenomiosis en ciclo de PGTA en comparación con el grupo control (20% vs. 1%; OR=0.2 (0.05-0.67), valor p <0.05). Esta diferencia no se encontró en el modelo de ovodonación (6% en casos vs. 10% en controles).

No obstante, para expandir y contextualizar aún más estos resultados, es importante considerar varios factores clave en el análisis. Primero, el modo de parto, que puede incluir partos vaginales y cesáreas, es una variable crítica que puede influir en los resultados perinatales y neonatales. La ausencia de diferencias significativas en este aspecto sugiere que la adenomiosis **no necesariamente afecta la decisión clínica sobre cómo se lleva a cabo el parto.**

En segundo lugar, el peso y el tamaño neonatal son indicadores importantes de la salud del recién nacido. Estos parámetros pueden verse influidos por múltiples factores, incluyendo la salud materna, la nutrición y la presencia de complicaciones durante el embarazo. El hecho de que no se observaran diferencias significativas en estos indicadores entre los dos grupos podría sugerir **que la adenomiosis no tiene un impacto notable en el crecimiento fetal hasta el momento del nacimiento**.

La admisión en la UCIN es otro resultado crítico que se evalúa en estudios perinatales. Esta medida generalmente se utiliza para evaluar la necesidad de cuidados intensivos para neonatos que presentan complicaciones al nacer. La falta de diferencias significativas en la admisión en la UCIN entre los dos grupos indica que la adenomiosis no parece aumentar el riesgo de complicaciones neonatales graves que requieran cuidados intensivos. Esto es un hallazgo positivo que sugiere que, a pesar de la presencia de adenomiosis, estos recién nacidos vivos **no suelen precisar cuidados médicos intensivos inmediatamente después del nacimiento.**

En cuanto a la semana gestacional de parto, es un indicador fundamental del tiempo de gestación completado por el feto. Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto, el hallazgo de una mayor frecuencia de nacimientos antes de las 37 semanas en

pacientes con adenomiosis es notable para el modelo de PGTA. Esta diferencia, aunque no se tradujo en una significancia estadística en la semana gestacional promedio, muestra **una tendencia importante**. La proporción de neonatos nacidos prematuros (antes de las 37 semanas) fue significativamente mayor en el grupo de adenomiosis (20%) en comparación con el grupo control (1%). Este resultado se cuantificó con un OR de 0.2 (IC 95%: 0.05-0.67) y un valor p-valor<0.05, lo que indica una fuerte asociación estadística.

Además, el nacimiento prematuro es un factor de riesgo crítico para múltiples complicaciones neonatales, incluyendo problemas respiratorios, dificultades alimenticias, y mayor susceptibilidad a infecciones. Por lo tanto, la mayor frecuencia de nacimientos prematuros en el grupo de adenomiosis podría indicar **la necesidad de monitorización** y manejo prenatal más intensivo para estas pacientes. Identificar y gestionar los factores que pueden contribuir al parto prematuro es crucial para mejorar los resultados perinatales en esta población. Además, es importante considerar que la adenomiosis, una condición en la cual el tejido endometrial crece dentro del músculo uterino puede influir en el ambiente intrauterino. Esta alteración puede afectar la función uterina, potencialmente contribuyendo a un aumento en la tasa de nacimientos prematuros. La investigación futura debería centrarse en comprender mejor cómo la adenomiosis afecta la fisiología uterina y en desarrollar estrategias para mitigar estos riesgos.

En resumen, aunque no se encontraron diferencias significativas en el modo de parto, peso y tamaño neonatal, o la admisión en la UCIN, sí que encontramos una mayor **frecuencia de nacimientos antes de las 37 semanas** en pacientes con adenomiosis del grupo de pacientes con tratamiento de PGT-A. Esto podría ser un hallazgo importante que estaría acorde a lo descrito en la bibliografía. Este resultado destacaría la necesidad de un seguimiento y cuidado prenatal más detallado en mujeres con adenomiosis para prevenir el parto prematuro y mejorar los resultados tanto maternos como neonatales. No obstante, estos resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta que esta diferencia descrita no la encontramos en el modelo de ovodonación. Además, ninguno de los dos estudios estaba diseñado para obtener conclusiones férreas sobre los resultados obstétricos y perinatales de las pacientes en ciclos de

medicina reproductiva, lo cual también puede explicar que entre ambos modelos se haya encontrado esta discrepancia en cuanto a resultados obstétricos. También, esta interpretación puede estar limitada por la incompleta recogida de información en el parto, debido tanto a la dificultad burocrática como al hecho son las pacientes quienes remiten esta información a las clínicas de medicina reproductiva. Aun así, la comprensión y el manejo de la adenomiosis requiere un enfoque multifacético, que incluya tanto la investigación continua como la aplicación de intervenciones clínicas basadas en evidencia. Es concluyente que se necesitan estudios longitudinales de cohortes grandes para arrojar más luz sobre este tema fascinante pero contradictorio.

Los mecanismos exactos por los cuales la adenomiosis causa complicaciones obstétricas aún **no se conocen completamente**. Una de las principales razones de esta falta de conocimiento es la ausencia de información derivada de biopsias del útero recogidas inmediatamente antes y después del parto. Estas muestras serían esenciales para estudiar los cambios histológicos y moleculares que ocurren en el tejido uterino en presencia de adenomiosis durante el embarazo. Sin esta información, es difícil establecer una relación directa entre la adenomiosis y las complicaciones obstétricas específicas (Harada *et al.*, 2022).

Pocos estudios han abordado la fisiopatología de los embarazos complicados por adenomiosis. Se ha propuesto que los posibles mecanismos que impiden la implantación del embrión y la formación de la placenta en pacientes infértiles con adenomiosis podrían dar lugar a complicaciones obstétricas más allá de la mitad del embarazo. Aunque no se ha confirmado si estos mecanismos son responsables de las complicaciones obstétricas tardías, se presume que los mismos procesos patológicos que causan fallos en la implantación y problemas en las primeras etapas del embarazo también pueden contribuir a resultados adversos más adelante en la gestación.

Uno de los factores clave implicados en los problemas de implantación en mujeres con adenomiosis son los **cambios inmunológicos aberrantes** en el endometrio eutópico (Vannuccini *et al.*, 2016). En mujeres con adenomiosis, el tejido endometrial dentro del miometrio puede mostrar respuestas inmunológicas anormales que dificultan la implantación del embrión. Bourdon et al. en su revisión sistemática señalaron que hay numerosas células inmunológicas y factores solubles presentes tanto en los tejidos

endometriales eutópicos como ectópicos. Entre estas células se encuentran los macrófagos, las células asesinas naturales uterinas (uNK), las moléculas del complejo de histocompatibilidad (HLA) y los linfocitos T, todos los cuales están potencialmente involucrados en las vías inmuno-inflamatorias que podrían interferir con la implantación y el desarrollo temprano del embrión (Bourdon *et al.*, 2021), lo que podría desembocar, ulteriormente, en placentaciones anómalas y complicaciones obstétricas posteriores.

Un mecanismo propuesto para el fallo de la implantación que lleva a complicaciones obstétricas es la interacción de estos cambios inmunológicos con aberraciones hormonales esteroideas, **particularmente la resistencia a la progesterona** (Cozzolino *et al.*, 2023). La progesterona es una hormona crucial para la preparación del endometrio para la implantación y el mantenimiento del embarazo temprano. En mujeres con adenomiosis, se ha observado que el endometrio muestra una respuesta reducida a la progesterona, una condición conocida como resistencia a la progesterona. Esta resistencia hormonal puede alterar significativamente el ambiente uterino, **dificultando la decidualización** del endometrio y la **correcta implantación del embrión.**

Además de los efectos inmunológicos y hormonales, se ha sugerido que la adenomiosis puede afectar la función uterina de otras maneras. Por ejemplo, la presencia de tejido endometrial dentro del miometrio puede **alterar la arquitectura y la contractilidad** del útero, lo que podría afectar la capacidad del útero para soportar un embarazo. Estos cambios estructurales pueden contribuir a complicaciones como el parto prematuro, la restricción del crecimiento intrauterino y el aumento del riesgo de aborto espontáneo.

En resumen, aunque se ha avanzado en la comprensión de algunos aspectos de la adenomiosis y su impacto en los resultados del embarazo, aún quedan muchas preguntas por responder. La investigación futura debería centrarse en estudios que utilicen biopsias uterinas obtenidas antes y después del parto para proporcionar una visión más detallada de los cambios histológicos y moleculares asociados con la adenomiosis durante el embarazo. Además, es esencial seguir explorando los mecanismos inmunológicos y hormonales que subyacen a esta condición para

desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas que puedan mejorar los resultados reproductivos y obstétricos en mujeres con adenomiosis.

Por otro lado, tampoco hemos logrado establecer que la naturaleza de la adenomiosis, focal o difusa, tenga un **impacto diferencial** en los resultados obstétricos y perinatales en ciclos de FIV. Aun así, creemos que el bajo número de observaciones explica las diferencias encontradas entre las medias de peso al nacer entre la adenomiosis difusa y focal en el modelo de ovodonación, lo que puede explicarse por la presencia de un solo valor atípico.

En el cuerpo de esta tesis se han utilizado tres modelos para evaluar el impacto de la adenomiosis en los resultados de las TRA. Los modelos utilizados para estudiar esta patología tienen varias **fortalezas y limitaciones** que deben ser contempladas. Inicialmente incluimos a mujeres sometidas a ciclos de FIV con **donación de óvulos**, corrigiendo así los **posibles componentes ovocitarios relacionados con la edad** que pueden actuar como una covariable que aportara confusión en los resultados principales. Además, en este estudio retrospectivo, se transfirió en todos los casos un **único embrión** en estadio de **blastocito**, controlando así las posibles variables que afectan la implantación, la tasa de nacidos vivos y abortos, así como los resultados obstétricos y perinatales.

No obstante, algunas **características basales** entre los dos grupos de estudio diferían, como la edad media, la cesárea previa, los partos anteriores, los embarazos anteriores y los abortos espontáneos anteriores. Aunque las diferencias encontradas en la edad media son sutiles en un contexto de FIV con donación de óvulos, no podemos excluir las posibles implicaciones de las otras variables descritas con respecto a la implantación del embrión. De igual manera, los modelos de regresión logística múltiple contribuyeron a corregir por potenciales covariables. Posteriormente aplicamos el modelo de regresión en pacientes con **ciclo de PGTA**, lo que nos permitía corregir por el estado cromosómico del embrión, siendo el principal factor a tener en cuenta y *patrón oro* en los estudios de fallo de implantación.

A pesar de la gran cohorte de casos presentados y los criterios robustos de inclusión y exclusión, la naturaleza observacional de estos estudios predispone a varias limitaciones. Primero, la adenomiosis es una condición compleja para la cual se

pueden usar uno o más criterios ecográficos y sintomáticos para evaluar el diagnóstico. Además, nuestra cohorte de casos fue diagnosticada mediante TVUS, que depende enteramente del operador. Aunque los registros de historias y datos clínicos de los casos en este estudio fueron examinados minuciosamente para evaluar completamente el diagnóstico de adenomiosis, los registros clínicos inadecuados pueden aumentar el riesgo de sesgo. Es importante destacar que los pacientes con marcadores ambiguos de la enfermedad fueron excluidos del estudio debido a su potencial de clasificación errónea. Además, el análisis de subgrupos entre la naturaleza focal y difusa de la adenomiosis carece de potencia estadística suficiente debido al tamaño de muestra reducido después de la estratificación, especialmente en el grupo de adenomiosis focal.

Finalmente, es necesario señalar que nuestros datos solo se pueden **extrapolar** a ciclos de FIV con **donación de óvulos** y ciclos de FIV con indicación de **PGTA**. Se necesitan futuros estudios que corrijan diferentes factores de confusión para aumentar aún más el conocimiento y los datos sobre la asociación entre la adenomiosis y los resultados reproductivos, ya sea en un contexto de FIV o de concepción natural.

Es importante destacar la **prevalencia** de la adenomiosis en ciclos de ovodonación en IVI. Este primer modelo presentado se basa en los datos obtenidos de los ciclos de receptoras ovocitos de donante. En este estudio, se incluyeron un total de 3307 pacientes receptoras de ovodonación, dado que uno de los criterios de inclusión abarcaba a todas las pacientes que recibieron este tipo de tratamiento entre enero de 2018 y diciembre de 2019. Este estudio se caracteriza por presentar el mayor tamaño muestral total, debido a la significativa cantidad de mujeres en el grupo control. Esta metodología es distinta a los estudios posteriores dado que los casos se emparejaron 1:1 con los controles.

La prevalencia estimada de mujeres con adenomiosis se sitúa entre el 20-25% en contextos ginecológicos, según diversos estudios (Naftalin *et al.*, 2012; Vercellini *et al.*, 2014b; Puente *et al.*, 2016). En este sentido, sería razonable esperar al menos unas 650 mujeres diagnosticadas con adenomiosis dentro del periodo temporal delimitado y para el tratamiento de ovodonación, teniendo en cuenta que se incluyeron en el estudio a un total de 3307 pacientes. Este supuesto se ve respaldado por el hecho de

que la adenomiosis es una patología históricamente asociada a la cuarta y quinta década de vida. A pesar de ello, la prevalencia de adenomiosis en nuestra cohorte es de apenas el **5.4%,** lo cual es significativamente menor que lo descrito en la literatura. No obstante, es importante incidir en que la adenomiosis se asocia a otras patologías que habían sido excluidas del estudio, como estadios avanzados de endometriosis o miomas. Por otro lado, el segundo estudio, basado en el modelo de transferencia de embrión euploide, y el tercero, enfocado en pacientes en un contexto de IA, no permiten analizar la prevalencia de adenomiosis respecto al total de tratamientos debido a la metodología utilizada. No obstante, es importante destacar que, durante el marco temporal que abarca el segundo trabajo de esta tesis, de enero de 2016 a junio de 2023, se incluyeron en el estudio solo 228 pacientes adenomióticas que tuvieron una transferencia de un embrión con diagnóstico de PGT-A. Este dato es particularmente relevante si consideramos que en todas las clínicas españolas pertenecientes al grupo IVI en España, solo durante el año 2022, se transfirieron más de **4000 embriones euploides.**

Por lo tanto, nuestros datos podrían indicar que la adenomiosis se esté **infradiagnosticando en nuestras consultas**. Por otro lado, también podría significar que las pacientes diagnosticadas e incluidas en los tres proyectos presentaban signos uterinos claros de la patología. A pesar de esto, la baja prevalencia de adenomiosis diagnosticada en nuestro grupo, que **dista significativamente del 20-25%** descrito en la literatura, plantea importantes consideraciones. Este fenómeno puede deberse a la complejidad de la condición de adenomiosis, para la cual se pueden utilizar múltiples criterios ecográficos y sintomáticos para su evaluación. Todas nuestras pacientes fueron evaluadas mediante ecografía transvaginal en 2D o 3D, y el diagnóstico puede estar fuertemente influido por el criterio del operador. Además, la adición de diferentes criterios ecográficos utilizados para diagnosticar la adenomiosis parece complicar los resultados diagnósticos de la FIV (Mavrelos *et al.*, 2017). Por consiguiente, es lógico suponer que la gravedad de la enfermedad juega un papel crucial en el deterioro de la fertilidad, lo que podría explicar los resultados obtenidos en nuestros estudios, suponiendo que eran casos donde la adenomiosis **pudiera estar presente de manera obvia.**

En conclusión, la baja prevalencia de adenomiosis diagnosticada en nuestra muestra, en contraste con las cifras esperadas basadas en la literatura, sugiere la necesidad de un mayor escrutinio y unificación de los criterios diagnósticos para esta patología. Esto no solo mejoraría la precisión diagnóstica, sino que también podría proporcionar una comprensión más clara del impacto real de la adenomiosis en los resultados de los tratamientos de fertilidad, y en última instancia, en la salud obstétrica y perinatal de las mujeres infértiles.

Como apunte y potencial enfoque terapéutico futuro, la medicina regenerativa representa una vía prometedora para abordar los desafíos terapéuticos de la adenomiosis, especialmente mediante el uso del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y el Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF). Ambos tratamientos han demostrado su capacidad para promover la regeneración tisular y reducir la inflamación, lo que los convierte en enfoques interesantes en el tratamiento de esta patología. Las propiedades curativas del PRP y el PRGF han sido exploradas en campos como la odontología, la oftalmología y más recientemente en la medicina reproductiva, donde se han observado mejoras en el grosor endometrial y las tasas de implantación embrionaria (Nazari *et al.*, 2016, 2020; Tandulwadkar *et al.*, 2017; Eftekhar *et al.*, 2018; Rageh *et al.*, 2020; Bakhsh *et al.*, 2022; Russell *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022; Serdarogullari *et al.*, 2024). Aunque los estudios específicos sobre el uso del PRGF en la adenomiosis son inexistentes, sus efectos antiinflamatorios y regenerativos podrían ofrecer un enfoque terapéutico viable para mejorar el entorno uterino, reduciendo la inflamación y modulando el microambiente hormonal, lo que potencialmente beneficiaría tanto la sintomatología como los resultados reproductivos (Anitua *et al.*, 2016, 2021).

En resumen, los tres proyectos incluidos en esta tesis proporcionan una base sólida para entender el impacto de la adenomiosis en la fertilidad y los resultados reproductivos. Sin embargo, la variabilidad en la prevalencia descrita y los desafíos en el diagnóstico subrayan la necesidad de criterios diagnósticos estandarizados y enfoques terapéuticos personalizados. Solo a través de un abordaje riguroso y basado en evidencia podremos mejorar significativamente los resultados para las mujeres con adenomiosis que buscan tratamiento de fertilidad.

6. Conclusiones

1) La adenomiosis tiene un impacto negativo en las tasas de recién nacido vivo utilizando un modelo de ovodonación.

2) La adenomiosis tiene un impacto negativo en las tasas de recién nacido vivo utilizando un modelo de paciente en programa de PGT-A.

3) El efecto presumible de la adenomiosis radica en una tasa de implantación embrionaria más baja de lo normal.

4) No podemos concluir que la adenomiosis *per se* incremente las probabilidades de sufrir un aborto clínico tras la confirmación de gestación clínica en los modelos estudiados.

5) No hemos conseguido relacionar la presencia de adenomiosis con resultados obstétricos y perinatales adversos, aunque este hallazgo podría estar limitado por la naturaleza de los datos.

6) La naturaleza focal de la adenomiosis podría predisponer a peores resultados reproductivos en ciclos de medicina reproductiva.

7) No se ha establecido asociación entre la presencia de adenomiosis y resultados desfavorables en ciclos de inseminación artificial.

7. Bibliografía

Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective. *Reproductive BioMedicine Online* 2005;**11**:641–650.

Anitua E, De La Fuente M, Ferrando M, Quintana F, Larreategui Z, Matorras R, Orive G. Biological effects of plasma rich in growth factors (PRGF) on human endometrial fibroblasts. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016;**206**:125–130.

Anitua E, Pino A, Aspe L, Martínez M, García A, Goñi F, Troya M. Anti-inflammatory effect of different PRGF formulations on cutaneous surface. *Journal of Tissue Viability* 2021;**30**:183–189.

Ata B, Somigliana E. Endometriosis, staging, infertility, and assisted reproductive technology: time for a rethink. *Reproductive BioMedicine Online* 2024;103943.

Ates S, Ozcan P, Aydin S, Karaca N. Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2016;**42**:307–312.

Bakhsh AS, Maleki N, Sadeghi MR, SadeghiTabar A, Tavakoli M, Zafardoust S, Karimi A, Askari S, Jouhari S, Mohammadzadeh A. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma in women with repeated implantation failure undergoing assisted reproduction. *JBRA Assisted Reproduction* [Internet] 2022;**26**:.

Ballester M, Argent EM d', Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Emile Daraï, Daraï E. Cumulative pregnancy rate after ICSI–IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. *Human Reproduction* 2012;**27**:1043–1049.

Bazot M, Cortez A, Daraï E, Rouger J, Chopier J, Antoine J-M, Jm A, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Human Reproduction* 2001;**16**:2427–2433.

Bellver J, Simón C. Implantation failure of endometrial origin: what is new? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2018;**30**:229–236.

Benagiano G, Benagiano G, Ivo Brosens, Brosens I, Brosens I, Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reproductive Biomedicine Online* 2015;**30**:220–232.

Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, Somigliana E, Fedele L. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reproductive Biomedicine Online* 2014;**29**:606–611.

Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2006;**20**:511–521.

Berneau SC, Ruane PT, Brison DR, Kimber SJ, Westwood M, Aplin JD. Characterisation of Osteopontin in an In Vitro Model of Embryo Implantation. *Cells* 2019;**8**:432.

Bourdon M, Bourdon M, Santulli P, Oliveira J, Marcellin L, Maignien C, Melka L, Bordonne C, Millisher A-E, Plu-Bureau G, *et al.* Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertility and Sterility* 2020;**114**:1271–1277.

Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, Vannuccini S, Marcellin L, Doridot L, Petraglia F, Batteux F, Chapron C. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2021;**27**:108–129.

Brosens J. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Human Reproduction* 2004;**19**:352–356.

Brosens JJ, De Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *The Lancet* 1995;**346**:558–560.

Buggio L, Dridi D, Barbara G. Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. *Reproductive Sciences* 2021;**28**:3081–3084.

Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei J-J. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Human Reproduction Update* 2021;**27**:1086–1097.

Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reproductive Biomedicine Online* 2012;**24**:35–46.

Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of Human Endometrial Epithelial and Stromal Cells1. *Biology of Reproduction* 2004;**70**:1738–1750.

Chapron C, Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, Gordts S, Guo S-W, Guo S-W, *et al.* Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human Reproduction Update* 2020;**26**:392–411.

Chiang C-H, Chiang CH, Chang M-Y, My C, Shiau C-S, Hou H-C, T'sang-T'ang Hsieh, Hsieh T-T, Hsieh T-T, Soong Y-K. Effect of a Sonographically Diffusely Enlarged Uterus Without Distinct Uterine Masses on the Outcome of In Vitro Fertilization–Embryo Transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1999;**16**:369–372.

Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Frontiers in Endocrinology* 2018;**9**:327.

Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011;**158**:229–234.

Cozzolino M, Alsbjerg B, Pellicer A, Velasco JAG, Humaidan P. The adenomyosis/endometriosis IVF patient – call for clinical focus. *Reproductive BioMedicine Online* 2023;103737.

Cozzolino M, Cosentino M, Loiudice L, Martire FG, Galliano D, Pellicer A, Exacoustos C. Impact of adenomyosis on in vitro fertilization outcomes in women undergoing donor oocyte transfers: a prospective observational study. *Fertility and Sterility* 2024;**121**:480–488.

Cozzolino M, Cozzolino M, Silvio Tartaglia, Livia Pellegrini, Gianmarco Troiano, Giuseppe Rizzo, Petraglia F. The Effect of Uterine Adenomyosis on IVF Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reproductive Sciences* 2022;

Cozzolino M, Mauro Cozzolino, Basile F, Pontrelli G, Giovanni Pontrelli. Effects of adenomyosis on obstetric outcomes. *Minerva ginecologica* 2019;**71**:146–154.

Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2017;**96**:715–726.

Eftekhar M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;**57**:810–813.

Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human Reproduction Update* 1998;**4**:312–322.

Ferenczy A, Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human Reproduction Update* 1998;**4**:312–322.

Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertility and Sterility* 2011;**95**:1133–1136.

Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertility and Sterility* 2014;**101**:656-663.e1.

Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the Literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2011;**18**:428–437.

García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertility and Sterility* 2018;**109**:371–379.

Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HPT, Wu D. Isolation and Culture of Epithelial Progenitors and Mesenchymal Stem Cells from Human Endometrium1. *Biology of Reproduction* 2009;**80**:1136–1145.

Gitas G. Impact of Adenomyosis on Infertile Patients—Therapy Options and Reproductive Outcomes. *Biomedicines* 2022;**10**:3245–3245.

Giulia Bonavina, Giulia Bonavina, Hugh Taylor, Hugh S. Taylor. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology* 2022;**13**:.

Gnecco JS, Brown AT, Kan EL, Baugh L, Ives C, Loring M, Griffith LG. Physiomimetic Models of Adenomyosis. *Seminars in Reproductive Medicine* 2020;**38**:179–196.

Graziano A, Monte GL, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, Marci R. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. *European Reviewfor Medicaland Pharmacological Sciences* 2015;**9**:1146–1154.

Guo. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine* 2020;**9**:485.

Harada T, Taniguchi F, Harada T. Increased risk of obstetric complications in patients with adenomyosis: A narrative literature review. *Reprouctive Medicine & Biology* 2022;**21**:e12473.

Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, Nishii O, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, *et al.* Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine* 2018;**31**:364–369.

Higgins C, Fernandes HM, Silva Costa F da, Martins WP, Vollenhoven B, Healey M. The impact of adenomyosis on IVF outcomes: a prospective cohort study. *Human Reproduction Open* 2021;**2021**:.

Hoo PS, Norhaslinda AR, Reza JNS. Rare Case of Leiomyoma and Adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2016;**2016**:1–4.

Horton JM, Sterrenburg M, Lane SIR, Maheshwari A, Li T-C, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2019;**25**:592–632.

Jones KT. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Human Reproduction Update* 2008;**14**:143–158.

Juang C-M, Chou P, Yen M-S, Twu N-F, Horng H-C, Hsu W-L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;**114**:165–169.

Khan KN, Fujishita A, Fujishita A, Taisuke Mori. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *Journal of Clinical Medicine* 2022;**11**:4057–4057.

Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. Expression of Aromatase Cytochrome P450 Protein and Messenger Ribonucleic Acid in Human Endometriotic and Adenomyotic Tissues but not in Normal Endometrium1. *Biology of Reproduction* 1997;**57**:514–519.

Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human Reproduction* 2006;**21**:1101–1102.

Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Human Reproduction Update* 2012;**18**:374–392.

Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simón C, Horcajadas JA, Pellicer A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertility and Sterility* 2011;**96**:943–950.

Maubon A, Maubon A, Maubon A, Faury A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2010;**36**:611–618.

Mavrelos D, Holland T, Holland TK, O'Donovan O, Khalil MM, Mohamed Khalil, Khalil MS, Ploumpidis G, Jurkovic D, Khalaf Y. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF–embryo transfer. *Reproductive Biomedicine Online* 2017;**35**:549–554.

Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertility and Sterility* 2010;**93**:2130–2136.

Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertility and Sterility* 2011;**95**:2228-2235.e1.

Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes PGA. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;**151**:62–65.

Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2015;**41**:529–533.

Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrelos D, Jurkovic D. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2016;**47**:779–783.

Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Human Reproduction* 2014;**29**:473–479.

Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Davor Jurkovic, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human Reproduction* 2012;**27**:3432–3439.

Nazari L, Department of Obstetrics and Gynecology, Preventive Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Salehpour S, Department of Obstetrics and Gynecology, Preventive Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Hoseini S, Department of Obstetrics and Gynecology, Preventive Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Zadehmodarres S, Department of Obstetrics and Gynecology, Preventive Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *International Journal of Reproductive Biomedicine* 2016;**14**:625–628.

Nazari L, Salehpour S, Hosseini MS, Hashemi Moghanjoughi P. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Human Fertility* 2020;**23**:209–213.

Nie J, Liu X, Guo S-W. Promoter Hypermethylation of Progesterone Receptor Isoform B (PR-B) in Adenomyosis and Its Rectification by a Histone Deacetylase Inhibitor and a Demethylation Agent. *Reproductive Sciences* 2010;**17**:995–1005.

Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertility and Sterility* 1999;**72**:129–134.

Ota H, Igarashi S, Kato N, Tanaka T. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertility and Sterility* 2000;**74**:313–318.

Park CW, Chan Woo Park, Choi MH, Yang KM, Song IO, In Ok Song. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 2016;**43**:169–173.

Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction* 2021;**162**:R19–R33.

Puente JM, Puente JM, Fabris A, Fabris A, Patel J, Patel J, Patel A, Patel A, Cerrillo M, Cerrillo M, *et al.* Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2016;**14**:60–60.

Rageh K, Barakat A, Ahmed K, Ahmed A. PRP in recurrent implantation failure, hope or hype? A Prospective randomized controlled study. *Evidence Based Women's Health Journal* 2020;**10**:46–53.

Russell SJ, Kwok YSS, Nguyen TT-TN, Librach C. Autologous platelet-rich plasma improves the endometrial thickness and live birth rate in patients with recurrent implantation failure and thin endometrium. *Journal of Assisted Reproductive Genetics* 2022;**39**:1305–1312.

Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reproductive Biomedicine Online* 2012;**25**:273–277.

Scala C, Maggiore ULR, Racca A, Barra F, Vellone VG, Venturini PL, Ferrero S. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2018;**52**:666–671.

Schwab KE, Chan RWS, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertility and Sterility* 2005;**84**:1124–1130.

Serdarogullari M, Raad G, Makieva S, Liperis G, Fraire-Zamora JJ, Celik-Ozenci C. Revitalising female fertility: platelet-rich plasma (PRP) - hype or hope? *Reproductive BioMedicine Online* 2024;103813.

Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Indranil Saha, Chakravarty B. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reproductive Biomedicine Online* 2019;**38**:13–21.

Takahashi Y, Takahashi M, Carpino N, Jou S-T, Chao J-R, Tanaka S, Shigeyoshi Y, Parganas E, Ihle JN. Leukemia Inhibitory Factor Regulates Trophoblast Giant Cell Differentiation via Janus Kinase 1-Signal Transducer and Activator of Transcription 3-Suppressor of Cytokine Signaling 3 Pathway. *Molecular Endocrinology* 2008;**22**:1673–1681.

Tamura H, Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N. Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reproductive Medicine and Biology* 2017;**16**:276–282.

Tamura H, Tamura H, Sugino N. Pregnancy Complications in Women with Adenomyosis. 2018;163–173.

Tandulwadkar S, Naralkar M, Surana A, Selvakarthick M, Kharat A. Autologous intrauterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: A pilot study. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2017;**10**:208.

Tasuku Harada, Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2016;**71**:557–568.

Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation. *Human Reproduction Update* 2000;**6**:75–79.

Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet* 2021;**397**:839–852.

Thalluri V, Tremellen K. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Human Reproduction* 2012;**27**:3487–3492.

Tiegs AW, Tao X, Zhan Y, Whitehead C, Kim J, Hanson B, Osman E, Kim TJ, Patounakis G, Gutmann J, *et al.* A multicenter, prospective, blinded, nonselection study evaluating the predictive value of an aneuploid diagnosis using a targeted next-generation sequencing–based preimplantation genetic testing for aneuploidy assay and impact of biopsy. *Fertility and Sterility* 2021;**115**:627–637.

Tingting Liang, Wen Zhang, Ningning Pan, Bing Han, Rong Li, Caihong Ma. Reproductive Outcomes of In Vitro Fertilization and Fresh Embryo Transfer in Infertile Women With Adenomyosis: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology* 2022;**13**:.

Tremellen K, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *Journal of Reproductive Immunology* 2012;**93**:58–63.

Trinchant R, Cruz M, Requena A. Adenomyosis decreases the live birth rate but may not affect perinatal outcomes in assisted reproductive cycles. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2022;**159**:918-922

Trinchant R, Cruz M, Requena A, García-Velasco JA. Adenomyosis, especially in its focal nature, hampers implantation and live birth rate after single euploid embryo transfer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2024;ijgo.16082.

Trinchant R, García-Velasco JA. Oocyte quality in women with endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2024;1–17.

Van Den Bosch T, De Bruijn AM, De Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound in Obstet & Gyne* 2019;**53**:576–582.

Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installe A, *et al.* Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015;**46**:284–298.

Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley HOD, Giudice LC, Petraglia F. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human Reproduction Update* 2016;**22**:104–115.

Vannuccini S, Meleca C, Toscano F, Mertino P, Pampaloni F, Fambrini M, Bruni V, Petraglia F. Adenomyosis diagnosis among adolescents and young women with dysmenorrhoea and heavy menstrual bleeding. *Reproductive BioMedicine Online* 2024;**48**:103768.

Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research* 2019;**8**:283.

Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo S-W, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive BioMedicine Online* 2017;**35**:592–601.

Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online* 2014a;**28**:704–713.

Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2014b;**29**:964–977.

Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2006;**20**:465–477.

Xiao Y, Sun X, Yang X, Zhang J, Xue Q, Cai B, Zhou Y. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. *Fertility and Sterility* 2010;**94**:85–89.

Xu Y, Hao C, Fang J, Liu X, Xue P, Miao R. Intrauterine Perfusion of Autologous Platelet-Rich Plasma Before Frozen-Thawed Embryo Transfer Improves the Clinical Pregnancy Rate of Women With Recurrent Implantation Failure. *Frontiers in Medicine* 2022;**9**:850002.

Yan L, Ding L, Tang R, Chen Z-J. Effect of adenomyosis on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women: a retrospective cohort study. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2014;**77**:14–18.

Yang J, Wu M, Chang D, Chang C, Yang Y, Ho H. Increased Interleukin-6 Messenger RNA Expression in Macrophage-Cocultured Endometrial Stromal Cells in Adenomyosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 2006;**55**:181–187.

Youm HS, Choi YS, Han HD. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2011;**28**:1135–1140.

Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2017;**108**:483.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017†‡§. *Human Reproduction* 2017;**32**:1786–1801.

Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Seminars in Reproductive Medicine* 2020;**38**:129–143.