

Gestación tubárica bilateral tras FIV en una paciente con factores de bajo riesgo para gestación ectópica

Bilateral ectopic tubal pregnancy after IVF-ET in a patient with low-risk factors for ectopic pregnancy

M. Sanz-Cortés¹, M. Dolz¹, F. Raga², L. Abad Velasco¹, F. Bonilla-Musoles^{1,2}.

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia .Hospital Clínico Universitario de Valencia,

²Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. España.

Resumen

Los embarazos ectópicos (EE), y especialmente los tipos infrecuentes, ocurren más a menudo cuando se encuentran asociados a técnicas de reproducción asistida. El embarazo tubárico bilateral, es un hecho infrecuente, aunque algunos casos han sido publicados. Aquí describimos el caso de una paciente que desarrolló un embarazo tubárico bilateral tras un ciclo de FIV. El diagnóstico se alcanzó a través de los hallazgos ecográficos, por ello, procedimos a realizar una salpinguectomía bilateral. La clave de este caso, se encuentra en la ausencia de cualquier factor de riesgo para EE en esta paciente. Tras realizar una revisión y discusión de los posibles factores de riesgo para esta patología, intentamos aclarar el tema algo incierto hasta el momento, de cuales pueden ser los mecanismos etiológicos de los EE y la implantación embrionaria. Hasta el momento y según nuestro conocimiento, éste es el primer caso publicado de gestación bilateral tubárica asociada al uso de antagonistas de la GnRH.

Palabras clave: Embarazo ectópico. Técnicas de reproducción asistida. FIV. Implantación embrionaria. Grosor endometrial.

Summary

Ectopic pregnancies (EP) and especially the rare types of EP are more frequent following assisted reproduction. A bilateral ectopic tubal pregnancy is a very rare occurrence, although some cases have

Correspondencia: Dra. Magdalena Sanz-Cortés
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Av/Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia.Spain.
E-mail: magdasanz@hotmail.com

been reported. Here we report a case of a patient who developed a bilateral tubal pregnancy after an IVF cycle. Diagnosis was reached by ultrasound, and we proceeded to perform a bilateral salpingectomy. The key to this case is the absence of known risk factors for an EP that this patient presented. Possible etiological factors are reviewed and discussed. We try to shed some light on the uncertain field of the possible causes for ectopic pregnancies and the embryonic implantation. To our best knowledge, this is the first documented case of a bilateral tubal pregnancy using GnRH antagonists.

Key words: Ectopic pregnancy. Assisted reproduction technologies. IVF. Embryonic implantation. Endometrial thickness.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de los embarazos ectópicos (EE) tras técnicas de reproducción asistida (TRA) se encuentra entre el 2-11% (1-6), claramente superior a la población general (0,8%) (1-6). Debemos destacar que la primera gestación obtenida a través de una fecundación in vitro (FIV), resultó en un EE (2,7). Además, los tipos infrecuentes de EE (tubárico bilateral, intersticial, gestación heterotópica y gestación cervical) han sido descritos después de una FIV (1-5, 8-10). En concreto, la gestación tubárica bilateral es un tipo infrecuente de EE, que ocurre en uno de cada 1500 (2). Existen en la literatura varios casos de embarazos tubáricos bilaterales (2-5, 8-12).

Pese a que los EE no son un hecho raro, todavía existen algunos puntos sobre la etiología de éstos que permanecen inciertos. Tras la experiencia con este caso clínico, hacemos una revisión del tema y analizamos los factores de riesgos conocidos y otros posibles mecanismos involucrados con la etiología.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, nuligesta, con una historia de esterilidad primaria de dos años de evolución. No fumadora y sin antecedentes de interés. Las ecografías transvaginales previas demostraban normalidad y en la histerosalpingografía se observaba ambas trompas permeables y la cavidad uterina normal. Los ciclos menstruales eran normales, al igual que la determinación hormonal basal. Una oligospermia moderada fue observada en el espermograma de su pareja. Tras cuatro inseminaciones artificiales fallidas (a pesar de obtener una buena respuesta ovárica), se decidió iniciar un ciclo de FIV tras el consentimiento de la pareja.

La estimulación se realizó empleando FSH (hormona estimulante folicular) recombinante (rFSH; Gonal F, Laboratorios Serono, Madrid, España) 300

UI/día y un antagonista de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) (Cetrotide, Laboratorios Serono, Madrid, España) 0,25mg/día en un protocolo "fijo", iniciando la administración del antagonista de la GnRH en el día 6 del ciclo. La HCG (gonadotropina coriónica humana) (Ovitrelle, Laboratorios Serono, Madrid, España) fue administrada cuando tres folículos de 18-20mm de diámetro fueron observados. Treinta y seis horas más tarde, la punción ovocitaria se realizó bajo control ecográfico. Un total de ocho ovocitos fueron recuperados, de éstos, seis fueron fecundados con éxito. Tras cuarenta y ocho horas de la punción, dos embriones de buena calidad fueron transferidos bajo control ecográfico y a través de una sonda blanda (Labotec, Labor Technik, Gottingen, Alemania), empleando 15 microL de medio de transferencia (G-2 version 3, Vitrolife Sweden AB, Kungsbacka, Suecia) y situando los embriones a un centímetro del fondo uterino. La fase lútea fue complementada con 600 mg de progesterona vía vaginal (Progeffik; Laboratorios Effik, Madrid, España) al día.

Dos semanas después de la transferencia embrionaria, se obtuvo un resultado positivo en una prueba de embarazo en orina. A los 25 días de la transferencia embrionaria, la ecografía transvaginal demostró la ausencia de gestación intrauterina y un grosor en la línea endometrial de 8mm. En este momento, una imagen compatible con saco gestacional en el anexo izquierdo simultáneamente a otra imagen compatible con una gestación en el anexo derecho, fue evidenciada. El nivel de HCG era de 4800 mIU/ml. La paciente no presentaba ni sangrado genital ni dolor abdominal, clínicamente se encontraba asintomática. Tras el consentimiento informado por parte de la paciente, se procedió a realizar una laparoscopia. Durante la misma (Fig. 1), una gestación en la trompa derecha no accidentada y una gestación en la trompa izquierda accidentada se evidenciaron. En base a estos hechos, se procedió a una doble salpingectomía. El diagnós-

tico de una gestación tubárica bilateral fue confirmado tras los hallazgos anatomopatológicos (Fig. 2).

Tras una evolución favorable de este episodio, fue dada de alta a los dos días.

Posteriormente, se realizó un nuevo ciclo de FIV, el cual resultó en una gestación única intraútero que cursó sin incidencias.

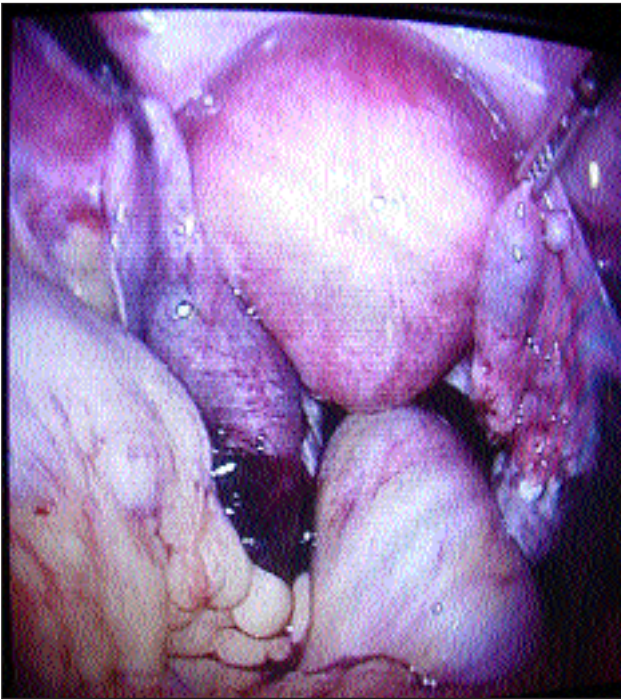


Figura 1

Imagen laparoscópica del caso. Se observan útero y ambos anexos. En el anexo derecho el EE se encuentra contenido en el interior de la trompa, y en la trompa izquierda, el EE ha conseguido romper la trompa.

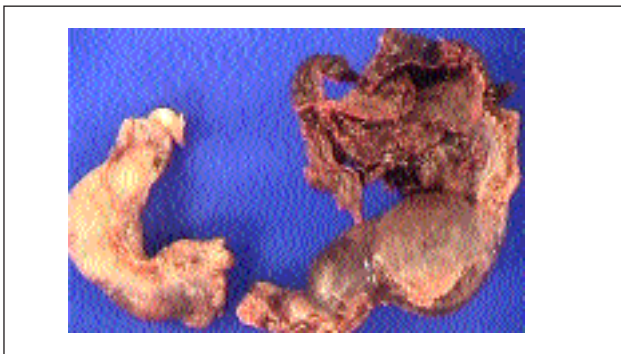


Figura 2

Imagen del estudio anatomopatológico de la muestra. Confirmación del diagnóstico.

DISCUSIÓN

En la mayoría de los casos publicados de gestaciones tubáricas bilaterales (2-5, 8-12), aparece como denominador común la presencia de trompas patológicas (1, 2, 4, 5), y la utilización de agonistas de GnRH en los protocolos de inducción de la ovulación empleados (2, 10). Además, en la mayoría de estos casos, más de dos embriones fueron transferidos (5, 9, 11, 12) y debutaron con dolor abdominal y/o sangrado genital (1, 2, 4, 5, 10). Por tanto, en su mayoría el diagnóstico se realizó durante la cirugía (2, 4, 5). El caso que hemos presentado, difiere en varios puntos de la mayoría de las gestaciones tubáricas bilaterales publicadas previamente. Como hemos visto, nuestra paciente tenía las trompas permeables, y según nuestro conocimiento, éste es el primer caso publicado de gestación tubárica bilateral en el que se empleó antagonistas de la GnRH en el protocolo de estimulación de la ovulación. Éste también destaca por que tan sólo se transfirieron 2 embriones y finalmente por que el diagnóstico fue ecográfico y cursó de forma asintomática. Todas estas diferencias con los casos anteriormente descritos de este tipo de EE nos obligó a revisar los posibles factores de riesgo y estimar cuales podrían ser los factores relacionados con la etiología de este caso.

Dentro de los factores de riesgo relacionados con los EE después de una FIV, podríamos diferenciar aquellos inherentes a la paciente (y por tanto también considerados como factores de esterilidad), y los que se deben a la técnica de FIV o al manejo de la técnica de reproducción asistida (Tabla 1).

Dentro del primer grupo de factores intrínsecos a la paciente, se incluyen:

- 1-Patología tubárica. Para algunos considerada como la variable que más aumenta el riesgo de EE (1, 4, 6).
- 2- Cirugía tubárica (3). La incidencia de desarrollo de EE aumenta a un 20% (6).
- 3-Tabaco (3).

Dentro del segundo grupo o causas que dependen de la técnica de reproducción asistida:

- 1-El "efecto spray" (6, 8), que produce una dispersión de los embriones en direcciones separadas debido a las condiciones del medio de transferencia. Cada vez es menos frecuente gracias a la tendencia de utilizar cantidades menores de este medio (10).
- 2- Inserción de los embriones en el interior o en la proximidad de las trompas (4).
- 3-Localización embrionaria tras la transferencia:

Tabla 1
Factores etiológicos para embarazos ectópicos

Factores que dependen del paciente:	Factores relacionados con aspectos técnicos y cualitativos de la FIV.	Posibles factores causales en este caso:
-Patología tubárica. -Cirugía tubárica -Tabaco.	-Efecto Spray. -Transferencia embrionaria en proximidad a las trompas Migración embrionaria. -Posición del cateter -Volumen del medio de transferencia. -Transferencia múltiple embrionaria. -Protocolo de ovulación con agonistas de GnRH o citrato de clomifeno.	-Factores no-controlables: "efecto spray", migración embrionaria. -Factores endometriales: Grosor de la línea endometrial. -Factores desconocidos.

Las tasas de embarazo eutópico que se obtienen cuando se liberan los embriones a 1cm o más del fondo uterino (13) son mejores que los resultados de aquéllos que se liberan a menos de 5mm del fondo (6, 13-15).

- 4-El volumen del medio de transferencia se ha considerado como un factor de importancia (4, 5, 6). Algunos autores recomiendan que el volumen del medio de transferencia no debe exceder 20 microL (9).
- 5-Posicionamiento de la punta del catéter durante la transferencia embrionaria (6, 9, 14). El contacto de la punta del catéter sobre el endometrio, sobretodo a nivel del fondo, desencadena contracciones (13, 14), que podrían forzar a los embriones a un movimiento en dirección retrógrada (13). De hecho, se ha descrito una menor incidencia de EE cuando se utiliza un catéter blando (6).
- 6- Transferencia múltiple embrionaria (1, 4, 16).
- 7-Gestaciones obtenidas a partir de una inducción de la ovulación, han demostrado tasas mayores de EE (1), especialmente aquéllas en las que se ha empleado agonistas de la GnRH (10, 17, 18) o citrato de clomifeno (3).

Tras esta revisión, y ya que nuestro caso no cumpliría ninguno de los factores anteriormente mencionados, decidimos buscar cuáles podrían ser los factores responsables de este evento en los casos como éste en el que existe un perfil de bajo riesgo de EE:

1- Existen factores no-controlables: Entre ellos el "efecto spray" y la migración embrionaria después de la transferencia, que serían imposibles de controlar al completo.

2-Factores endometriales: Puede que factores endocrinológicos afecten a la implantación. La alteración de la expresión de la integrina en el endometrio puede ser un factor negativo (1). A su vez, se ha observado cómo la acción de elevados niveles de relaxina pueden interferir con la orientación de los embriones en el útero (14).

Es de especial interés que el grosor de la línea endometrial pueda afectar a la implantación embrionaria, tal y como se ha postulado por algunos autores (18-21). Se ha comprobado que el grosor endometrial tiende a ser más fino en aquellas pacientes que padecen un EE (18, 22). En nuestra opinión, esta explicación sería determinante en el desarrollo de un EE, debido a un factor principalmente mecánico, ya que cuando el endometrio es más delgado, los ostiums tubáricos son mayores, y por tanto es más sencillo para los embriones pasar a través de ellos, si por el contrario el endometrio fuera grueso, dificultaría el paso a través de los ostiums, que serían más estrechos. En la actualidad se están desarrollando estudios prospectivos desde nuestro centro sobre esta hipótesis.

3-Factores desconocidos

A partir de este caso y de la revisión del tema, llegamos a la conclusión de que a pesar que una gestación tubárica bilateral es un hecho excepcional, nuestra paciente se sometió a una FIV, lo cual supone un factor de riesgo per se para desarrollar un EE. Este hecho ocurrió en una paciente sin ningún factor de riesgo conocido de desarrollo de un EE, es más, aquellos factores de riesgo que podían derivar de la técnica de reproducción asistida, fueron minimizados al controlar minuciosamente todos los elementos en relación con esta técnica (uso de antagonistas, trans-

ferencia de dos embriones, uso de catéter blando, bajo guía ecográfica, transferencia embrionaria a 1cm del fondo, escasa cantidad de medio de transferencia...). Tras este análisis, creemos que existen otros factores, no tan conocidos que pueden jugar un papel determinante. Puede que bien una alteración de la implantación endometrial, secundaria a factores endocrinológicos a nivel local, o una línea endometrial excesivamente delgada puedan haber sido decisivos. Existen a su vez otros factores imposibles de controlar, tales como el "efecto spray" o una migración embrionaria posterior a la transferencia, que podrían ser los responsables de la localización final embrionaria.

El determinar con precisión, en algunas situaciones, la causa de este tipo de adversidades resulta muy difícil. Algunos factores desconocidos pueden interferir con nuestra técnica de reproducción asistida, conduciendo hacia un EE, lo cual en ocasiones supone un auténtico reto diagnóstico en nuestra práctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Chang CC, Wu TH, Tsai HD, Lo HY.**: Bilateral simultaneous tubal sextuplets: pregnancy after in-vitro fertilization-embryo transfer following salpingectomy. *Hum Reprod.* 1998 Mar; 13: 762-5.
2. **Hughes JN, Olszewska B, Dauvergne P, Bulwa S, Cedrin-Durnerin I.**: Two-step diagnosis of Bilateral Ectopic Pregnancy after in vitro Fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 1995; 12: 460-2.
3. **Fernández H, Gervaise A.**: Ectopic pregnancies after infertility treatment: Modern diagnosis and therapeutic strategy. *Hum Reprod Update.* 2004; 10: 503-13.
4. **Aanesen A, Flam F.**: Bilateral tubal pregnancy following in vitro fertilization and transfer of two embryos. *Eur J Obs Gyn Reprod Biol.* 1996; 64: 235-236.
5. **Hanf V, Dietl J, Gagsteiger F, Pfeiffer K.**: Bilateral tubal pregnancy with intra-uterine gestation after IVF-ET: Therapy by bilateral laparoscopic salpingectomy; A case report. *Eur J Obs Gyn Reprod Biol.* 1990; 37: 87-90.
6. **Strandell A, Thorburn J, Hamberger L.**: Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999 Feb; 71: 282-6.
7. **Step toe PC, Edwards RG.**: Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976; 880-82.
8. **Suwajanakorn S, Virutamasen P, Ahnonkitpanit V, Parksamoot W.**: Bilateral tubal pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer. *J Med Thai.* 1996 Jan; 79: 40-3.
9. **Lee JD, Chang SY, Chang MY, Lal YM, Soong YK.**: Simultaneous bilateral tubal pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer: Report of a case. *J Formos Med Assoc.* 1992 Jan; 91: 99-101.
10. **Klipstein S, Oskowitz S.**: Bilateral ectopic pregnancy after transfer of two embryos. *Fertil Steril* 2000 Nov; 74: 887-8.
11. **Hewitt J, Mar5tin R, Steptoe P.**: Bilateral ectopic pregnancy following in vitro fertilization and embryo replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 850-852.
12. **Trotnow S, Al- Mezan S, Munlich T.**: Bilateral ectopic pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer. *Arch Gynecol* 1983; 234: 75-78.
13. **Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A.**: Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1993 Nov; 60: 919-21.
14. **Martinez F, Trounson A.**: An analysis of factors associated with ectopic pregnancy in a human in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1986; 45: 79-87.
15. **Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ.**: Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985; 44: 318-21.
16. **Dubuisson JB, Aubriot FX, Mathieu L, Foulot H, Mandelbrot L, and de JJ.**: Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in vitro fertilization: Implications for preventive management. *Fertil Steril* 1991; 56(4): 686-690.
17. **Forman R, Robinson J, Egan D, Ross C, Gosden B, Barlow D.**: Ectopic pregnancy after luteal phase initiation of gonadotropin-releasing hormone analog before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990; 54: 169-170.
18. **Spandorfer SD, Barnhart KT.**: Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 66: 474-477.
19. **Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z.**: Endometrial thickness appears to be significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 919-22.
20. **Gonen Y, Casper RF.**: Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1990; 7: 146-52.
21. **Abdalla HI, Brooks AA, Jonson MR, Kirkland A, Thomas A, Studd JWW.**: Endometrial thickness: A predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod* 1994; 9: 363-5.
22. **Hammoud Ahmad, Hammoud Ihab, Bujold Emmanuel.**: The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obs Gynecol* 2005; 192: 1370-1375.