

Influencia del grosor endometrial en la aparición de gestación ectópica tras un procedimiento de fecundación in vitro-TE

Influence of endometrial thickness in the ectopic pregnancy after in vitro-TE fecundation procedure

Marcos C, Dolz M, Abad de Velasco L, Bonilla-Musoles F.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

Resumen

Objetivo: Determinar la importancia del grosor endometrial en el momento de la transferencia embrionaria como factor favorecedor de gestación ectópica tras un procedimiento de FIV. Método: Estudio retrospectivo de 1543 ciclos de FIV-TE realizados en la Unidad de Reproducción Asistida (URA) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) del año 2001 al 2005, de los cuales se obtuvieron 689 embarazos. De estos embarazos; 21(3%) tuvieron como resultado una gestación ectópica, 482 (70%) un embarazo evolutivo normal y 186 (27%) finalizaron en aborto. Resultados: El grosor endometrial en el momento de la transferencia embrionaria de las pacientes que desarrollaron una gestación ectópica fue significativamente menor que el de aquellas que presentaron una gestación evolutiva o finalizaron en aborto ($p=0.018$). El 62% de las pacientes con E.Ectópico presentaron un grosor endometrial $< 10\text{mm}$ durante la TE. El factor masculino se presentó como protector del embarazo ectópico (2,2%). La patología tubárica y la endometriosis fueron las causas más frecuente relacionadas con el E.Ectópico. En el 62% de pacientes que desarrollaron gestación ectópica se emplearon antagonistas de la GnRH frente a un 36% y 32% en las que finalizaron con aborto o gestación evolutiva respectivamente ($p=0,024$). Conclusión: Una línea endometrial fina en el momento de la transferencia embrionaria, el uso de protocolos con antagonistas de la GnRH y la patología tubárica sola o asociada a endometriosis, son factores de riesgo que predisponen a la aparición de una gestación ectópica.

Palabras clave: Embarazo ectópico. Línea endometrial. Grosor endometrial. Transferencia embrionaria.

Correspondencia: Dra. Celia Marcos Lopera
C/ Leandro de Saralegui, 7-Pta. 11
46021 Valencia. España.
e-mail: celmarla@hotmail.com

Summary

Objective: To decide the endometrial thickness relevance at the time of the embryonic transfer as a risk factor for ectopic pregnancy after IVF procedure. **Method:** Retrospective study of 1543 IVF-ET cycles performed in the Assisted Reproduction Unit of University Clinic Hospital of Valencia from 2001 to 2005, in which 689 pregnancies were obtained. Of these pregnancies, 21 (3%) resulted in an ectopic pregnancy, 482 (70%) a normal pregnancy and 186 (27%) ended as abortion. **Results:** The endometrial thickness at the time of the embryonic transfer in the patients that developed an ectopic pregnancy was significantly smaller than those who presented a normal evolution or an abortion ($p=0,018$). 62% of patients with an ectopic pregnancy presented an endometrial thickness thinner than 10 mm during the embryonic transfer. The tubal factor appeared to be a protecting factor for ectopic pregnancy (2,2%). Tubal disease and endometriosis were the most frequent related causes of ectopic pregnancy. In 62% of the patients that developed ectopic pregnancy, GnRH antagonists were used against 36% and 32% in which the pregnancy had a normal evolution or finished as abortion respectively ($p=0,024$). **Conclusion:** A thin endometrial line at the time of the embryonic transfer, protocols including GnRH antagonists and tubal disease alone or associated with endometriosis, are risk factors that facilitate the presence of an ectopic pregnancy.

Key words: Ectopic pregnancy. Endometrial line. Endometrial thickness. Embryonic transfer.

INTRODUCCIÓN

La gestación ectópica sigue considerándose una urgencia obstétrica potencialmente letal. En los últimos 10 años, la incidencia ha aumentado en la mayor parte de los países industrializados situándose en torno al 1% de los embarazos en la población general. Con el uso de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), la incidencia de EE se multiplica. Tras una FIV, la incidencia se sitúa en torno al 2-11%, y en grupos seleccionados con factor tubárico asciende a más del 11% (1).

Existen una serie de factores de riesgo de EE que son *comunes* a mujeres que quedan gestantes de forma espontánea o tras alguna TRA como son la patología y cirugía tubárica, el tabaquismo, la infertilidad y la endometriosis. Otros factores de riesgo son exclusivos de pacientes sometidas a TRA: los protocolos empleados en la estimulación e inducción de la ovulación, la localización de los embriones durante la transferencia, número de embriones transferidos, volumen del medio empleado, tipo de catéter usado, presencia de contracciones uterinas y efecto spray... Todos estos factores relacionados con la técnica de la transferencia han sido ampliamente investigados en diversos estudios (1).

Una revisión exhaustiva de nuestros resultados de los últimos 5 años, señalan que podría existir una correlación entre el grosor endometrial en el momento de la transferencia y la aparición posterior de una gestación ectópica. Una LE (línea endometrial) más fina en el momento de la transferencia podría suponer

unos ostiums tubáricos más accesibles al paso de los embriones en el momento de la transferencia o en relación a ella.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Estudio retrospectivo de 1543 ciclos de FIV-TE realizados en la URA del HCUV entre los años 2001 al 2005, de los cuales se obtuvieron 689 embarazos. De estos embarazos; 21(3%) tuvieron como resultado una gestación ectópica, 482 (70%) un embarazo evolutivo normal y 186 (27%) finalizaron en aborto.

El estudio previo de las parejas sometidas a FIV-TE incluye la determinación de hormonas el tercer día del ciclo, grupo y Rh, serologías (VHB, VHC, HIV y RPR) de ambos miembros de la pareja, dos seminogramas separados al menos 2 semanas y una ecografía transvaginal y valoración de la permeabilidad tubárica mediante HSG y/o laparoscopia.

Protocolo de estimulación

Se usaron dos protocolos: (1) protocolo largo con agonistas de la GnRH y (2) protocolo con antagonistas de la GnRH (dosis múltiple y flexible) seguidos de la administración de gonadotropinas.

El protocolo largo se inició con la administración del agonista de la GnRH acetato de leuprolide (Procrin®; Abbot S.A. Madrid, Spain) el día 21 del ciclo anterior mediante la inyección subcutánea de

Procrin® (0,5 mg/día SC). Con la aparición de la menstruación se comprobó la ausencia de actividad folicular mediante ecografía (ausencia de folículos mayores de 10 mm el tercer día del ciclo) y se inició la estimulación ovárica con FSH recombinante (Gonal F®; laboratorios Serono .A. Madrid, Spain o Puregon® Laboratorios Organon Española S.A) a dosis entre 150-450 UI/día los primeros seis días y posteriormente se ajustó la dosis en función de la respuesta mediante controles ecográficos y determinación de 17 beta estradiol. Las pacientes tratadas con antagonistas siguieron un protocolo con dosis múltiple y flexible; la introducción del antagonista con dosis diarias de 0,25 mg (Cetrotide®; Serono internacional S.A. Geneva, Switzerland u Orgalutran® Laboratorios Organon Española S.A) se realizó cuando el tamaño folicular era mayor de 14 mm.

La maduración final de los ovocitos se realizó con la administración de HCGr (Ovitrelle® 250 mcg laboratorios Serono .A. Madrid, Spain) cuando medimos 2 ó más folículos con un diámetro superior a 18 mm.

Procedimiento de laboratorio y transferencia embrionaria

La punción folicular y aspiración ovocitaria se realizaron a las 35-36 horas tras la administración de la HCGr (Ovitrelle®) con anestesia paracervical (lidocaina 2%) y analgésico intravenoso usando una sonda transvaginal de 5 MHz (ecógrafo Aloka 1400) y agujas Cook de 18G con una presión de aspiración entre 160-180 mmHg. Los ovocitos recolectados fueron clasificados en tipo 1 á 3 valorando el complejo cumulus-ovocito cuando el procedimiento indicado era la fecundación in vitro convencional. Los ovocitos destinados a ICSI fueron decumulados y posteriormente aquellos en estadio metafase II fueron microinyectados. Después fueron incubados a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂.

Tras 48-72h se seleccionaron los 2 ó 3 mejores embriones (según la clasificación de Lucinda L.Veek) y fueron transferidos.

Previo a la transferencia se realizó la medición del grosor endometrial en el fondo del útero en un corte longitudinal, así como la histerometría y posición uterina mediante ecografía abdominal (ecógrafo Aloka 1400 y sonda abdominal de 3,5 MHz). El protocolo de transferencia embrionaria consiste en introducir a través del orificio cervical externo la cánula de transferencia hasta que por ecografía sobrepasa ligeramente el orificio cervical interno(OCI), en este momento el biólogo carga los embriones en el catéter

de transferencia que introduce a través de la cánula del ginecólogo hasta enrasarse ambas puntas. A partir de ese instante el catéter con los embriones progresa a través de la cavidad uterina guiado por ecografía hasta que la punta se sitúa entre 1 y 1,5 cm del fondo, momento en el que el biólogo deposita los embriones. Siempre se empleó el mismo tipo de catéter de transferencia (Labotect), usando 10-20 microL de medio (G-2 versión 3, Vitrolife Sweden AB, Kungsbacka, Sweden). La fase lútea de las pacientes fueron suplementadas con la administración vaginal de 200mg cada 8h de progesterona natural micronizada(Progeffik 200 mg/8h).

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar. Se procesaron con un programa SPSS 11.0. La comparación entre grupos de variables no paramétricas se llevó a cabo mediante Chi cuadrado y Kurskal-Wallys. Consideramos niveles con significación estadística cuando el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Al comparar los tres grupos, no hubo diferencias significativas respecto a la dosis de gonadotropinas (FSHr), nivel E2, n° ovocitos recuperados, n° total de embriones y embriones transferidos en los grupos estudiados (Tabla 1).

Las pacientes que presentaron un aborto, tenían una edad significativamente mayor ($p=0,001$) que el resto de las pacientes estudiadas, lo cual justificaba en parte esa mayor tasa de abortos, posiblemente en relación a una menor reserva ovárica y peor calidad ovocitaria.

El grosor endometrial de las pacientes que desarrollaron un EE fue significativamente menor que el de las pacientes que acabaron en aborto o embarazo evolutivo normal ($p=0,018$). El 62% de las pacientes que desarrollaron un EE presentaron un grosor endometrial inferior a 10 mm en el momento de la TE. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en el grosor endometrial de las pacientes que desarrollaron un embarazo evolutivo normal o acabaron en aborto ($p > 0,05$) (Tabla 1).

La patología tubárica y la endometriosis aparece con mayor frecuencia en las pacientes que desarrollaron una gestación ectópica (57,1%). Por el contrario, sólo el 2,2% de las pacientes que tuvieron una gestación ectópica presentaron factor masculino ($p = 0,021$) (Tabla 2).

Tabla 1
Variables estudiadas en las tres muestras

	ECTÓPICO	ABORTO	EVOLUTIVO	p
Edad	32,6 ± 4,0	34,4 ± 3,4	32,5 ± 3,1	0,001
Dosis FSHr total	1979 ± 766	2132 ± 792	2174 ± 1238	0,756
Estradiol	1695 ± 686	1531 ± 1049	1469 ± 765	0,690
Ovocitos recuperados	11,5 ± 6,1	11,4 ± 5,9	10,0 ± 5,5	0,209
Embriones totales	5,1 ± 2,3	4,7 ± 2,7	4,4 ± 2,6	0,446
Embriones transferidos	2,4 ± 0,6	2,7 ± 0,7	2,6 ± 0,7	0,236
Histerometría	7,5 ± 0,8	7,2 ± 0,9	7,4 ± 0,9	0,291
Grosor endometrial	10,2 ± 2,3	11,8 ± 2,8	12,2 ± 3,1	0,018

El factor masculino actúa como factor protector frente al embarazo ectópico ya que en éstas parejas la mujer no suele presentar patología (factor tubárico, endometriosis,...) siendo el factor masculino la única causa de esterilidad. Por el mismo motivo acontece menor número de EE cuando se realiza ICSI en lugar de FIV ($p = 0,063$) (Tabla 3).

De los 1543 ciclos, se emplearon antagonistas de la GnRH en un 45,2% y protocolo largo con agonistas en un 54,8%. Sin embargo, en las pacientes que desarrollaron una gestación ectópica el uso de antagonistas asciende a 61,9% ($p = 0,024$) (Tabla 4).

Tabla 2

Factores diagnósticos/etiológicos presentes en las 3 muestras

	ECTÓPICO	ABORTO	EVOLUTIVO	p
Tubárico	33,3%	24,3%	18,8%	
Endometriosis	23,8%	8,1%	4,2%	
SOP	14,3%	5,4%	11,8%	
Idiopático	14,3%	24,3%	23,6%	
Factor masculino	2,2%	20,7%	77,2%	0,021

Tabla 3

% de procedimientos de FIV y ICSI en las 3 muestras

	Ectopico	Aborto	Evolutivo	p
FIV	81%	54,5%	54,3%	
ICSI	19%	45,5%	45,7%	0,063

Tabla 4

Tipo de protocolo empleado en las mujeres que desarrollaron EE

Tipo de protocolo	Total	Ectópico	p
Antagonista	N	697	13
	%	45,2%	61,9%
Largo (Agonista)	N	846	8
	%	54,8%	38,1%
			0,024

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo asociados al EE tras FIV son complejos (2).

Según algunos autores, el principal factor de riesgo de EE tras FIV es la patología tubárica (1), sin embargo para otros autores esta asociación es inconsistente (3). En nuestra serie, la patología tubárica estuvo más presente en las pacientes que desarrollaron EE que en las que no. Presentar una miomectomía previa tiene un valor aditivo. El riesgo de EE atribuible al factor tubárico es de 91%, y el riesgo atribuible a un factor tubárico y miomectomía previa es de 98% (1). El riesgo de EE es mayor en mujeres con salpinguectomía unilateral (7,1%) que en mujeres con salpinguectomía bilateral (4%) (1).

Otros autores afirman que el tabaquismo y el factor tubárico son los 2 factores de riesgo más importantes de EE tras TRA (2). En nuestra serie, sólo 6 (28%) pacientes que presentaron embarazo ectópico fueron fumadoras.

El haber presentado un EE previo eleva de forma importante el riesgo de volver a sufrir otro EE en un futuro; en un estudio que se incluyen 29 pacientes con EE, 14 de ellas presentaron un EE previamente (1). En nuestro estudio, de las pacientes que desarrollaron una gestación ectópica ($n=21$), ninguna presentó un embarazo ectópico previo.

Según algunos autores, el riesgo de EE está aumentando en las pacientes a las que se les indujo la ovulación, especialmente cuando se empleó citrato de clomifeno (2), y en las que se emplearon agonistas a partir del día 21 del ciclo anterior (4). Sin embargo, nuestros resultados muestran más EE cuando se utilizan antagonistas de la GnRH que cuando se empleó un protocolo largo con agonistas. Un artículo reciente compara mediante estudio retrospectivo 716 pacientes tratadas con agonistas de la GnRH mediante protocolo largo con 713 tratadas con antagonistas de la GnRH y concluye que las pacientes tratadas con antagonistas presentaron un grosor endometrial significativamente más fino que las que usaron protocolo largo, por lo que el uso de antagonistas podría predisponer a la aparición de EE al producir una línea endometrial más fina (5).

Comparando el riesgo de EE según la técnica de reproducción asistida, se observa que en FIV el riesgo es ligeramente mayor que en ICSI. (USA 1999: 2.2% en FIV, 1.9% en ICSI; Francia 2002: 3.4% en FIV, 1.9% en ICSI) (2). La ICSI es un procedimiento que se emplea generalmente cuando existe factor masculino, el cual se considera protector frente al EE, ya que en la mayoría de los casos se trata de parejas en donde la mujer es sana con ausencia de patología tubárica. En nuestro estudio, el factor masculino también actúa como factor protector frente al EE.

Se cree que el mayor riesgo de EE tras el uso de TRA es debido en gran parte a la propia técnica de transferencia. Algunos trabajos (6) indican que el depósito de los embriones a menos de 5 mm del fundus aumenta el riesgo de EE y no aumenta el porcentaje de gestaciones intrauterinas mientras que cuando se depositan los embriones a más de 15 mm del fundus no aumenta el riesgo de EE y no disminuye el porcentaje de embarazos intrauterinos. Nosotros depositamos los embriones a ≥ 1 cm del fundus.

El efecto "spray" al inyectar los embriones en la cavidad uterina podrá producir la dispersión de los mismos en diferentes direcciones. El riesgo disminuirá al reducir el volumen de medio que se transfiere (7), de manera que, algunos autores recomiendan no transferir más de 20 microlitros de medio (1). Nosotros empleamos de 10-20 microlitros de medio.

Por otro lado, parece que el uso durante la transferencia de catéteres rígidos, la colocación de pinza de Pozzi en el cerviz y la estimulación del fondo uterino con la cánula de transferencia pueden provocar contracciones uterinas que podrían favorecer la expulsión de los embriones al exterior o bien en dirección hacia los ostiums tubáricos (8).

Por último, la transferencia de múltiples embriones puede ser un factor de riesgo de EE (Dubisson

1991). Para algunos autores (1) no hay correlación directa mientras que otros piensan que sí aumenta el riesgo de EE (9). En nuestros resultados y desde el año 2000 se transfieren menos de 3 embriones.

El protocolo de transferencia utilizado en nuestro centro tiene protocolizado dejar los embriones a más de 1 cm del fundus, usar catéteres blandos, volúmenes de medio inferiores a 20 mcl, y desde el año 2000 se han transferido un máximo de 3 embriones por paciente, por lo que a priori, se trata de un protocolo de bajo riesgo de embarazo ectópico, lo cual hace suponer que deben haber otros factores como el grosor endometrial y los nuevos protocolos de estimulación ovárica que podrían favorecer la aparición de embarazos ectópicos.

En los últimos años, se han realizado diversos artículos que hacen referencia al diagnóstico precoz del embarazo ectópico considerando que una línea endometrial fina es consecuencia del EE (10-13, 6). Sin embargo, nosotros nos referimos a un endometrio fino como causa de EE, ya que supone unos ostiums tubáricos más accesibles al paso de los embriones.

Es importante en este estudio determinar qué variaciones se producen intra-observador e inter-observador a la hora de realizar la medida de la LE mediante ecografía. En 63 pacientes controladas por SHO mediante ecografía -TV en la fase folicular se examina las variaciones existentes entre 2 observadores, con 2 observaciones por cada observador. Concluye que hay una correlación satisfactoria entre las 2 medidas de cada observador y entre las medidas de los 2 observadores (11).

En nuestro estudio, las medidas de la LE se realiza con ecografía abdominal en el momento de la transferencia por 2 observadores; (x pacientes por un observador y x pacientes por otro observador).

Una de las 21 pacientes que se incluyen en este estudio, presentó una gestación ectópica bilateral tras la transferencia de 2 embriones. Su grosor endometrial en el momento de la transferencia fue de 8 mm. Su incidencia es muy baja; se estima que es una de cada 1500 gestaciones ectópicas. El primer caso tras gestación espontánea fue descrito por Abrams en 1948, y el primer caso tras FIV fue descrito por Hewitt en 1985.

A la vista de nuestros resultados, concluimos que una LE fina en el momento de la transferencia, el uso de protocolos con antagonistas de la GnRH y la patología tubárica sola o asociada a endometriosis son factores de riesgo que predisponen a la aparición de una gestación ectópica. No obstante, hacen falta más estudios prospectivos bien diseñados que confirmen estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Strandell A, Thorburn J, Hamberber L.:** Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999 Feb; 71: 282-6.
2. **Martínez F, Trounson A.:** An analysis of factors associated with ectopic pregnancy in a human in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1986; 45: 79-87.
3. **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.
4. **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.
5. **Dolz M, Marcos C, Zorrero C, et al.:** Protocolo largo vs antagonistas de la GnRH. Importancia de la edad (datos no publicados).
6. **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.
7. **Klipstein S, Oskowitz S.:** Bilateral ectopic pregnancy after transfer of two embryos. *Fertil Steril;* 74: 887-8.
8. **Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A.:** Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1993 Nov; 60: 919-21.
9. **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.
10. **Dart RG, Dart L, Mitchell P, Berty C.:** The predictive value of endometrial stripe thickness in patients with suspected ectopic pregnancy who have an empty uterus at ultrasonography. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 602-608.
11. **Spandorfer SD, Barnhart KT.:** Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 66: 474-477.
12. **Mehta TS, Levine D, McArdle CR.:** Lack of sensitivity of endometrial thickness in predicting the presence of an ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 117-122.
13. **Levgur M, Tsai T, Kang K, Feldman J, Kory LA.:** Endometrial stripe thickness in tubal and intrauterine pregnancies. *Fertil Steril* 2000; 74: 889-891.
14. **Steptoe PC, Edwards RG.:** Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976; 880-82.
15. **Lee JD, Chang SY, Lal YM, Soong YK.:** Simultaneous bilateral tubal pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer: report of case. *J Formos Med Assoc.* 1992 Jan; 91: 99-101.
16. **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.
17. **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. *Euer J Obs Gyn Reprod Biol.* 1990; 37: 87-90.
18. **Férrnandez H, Gervaise A.:** Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Human Reprod Update.* 2004; 10: 503-13.
19. **Lopez HB, Micheelsen U, Berendtsen H, Kock K.:** Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 104-106.
20. **Remohí J, Cobo A, Romero JL, Pellicer A, Simón C.:** Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Segunda edición, 2005.