

M. Rodríguez-González
I. Valencia
A. Pellicer
J. Remohí

Instituto Valenciano de Infertilidad y Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina de Valencia. España.

Correspondencia:
Dr. M. Rodríguez.
Avda. Francisco Tárrega, 36, 1.º D.
12540 Vila-Real. Castellón. España.
Correo electrónico: mrodriguez@ivi.es

Fecha de recepción: 23/12/01
Aceptado para su publicación: 15/10/02

Gestación heterotópica tras ciclo de fecundación *in vitro* con diagnóstico preimplantatorio

91

Heterotopic pregnancy with preimplantation diagnosis after a cycle of in vitro fertilization

M. Rodríguez-González, I. Valencia, A. Pellicer, J. Remohí.
Gestación heterotópica tras ciclo de fecundación *in vitro* con diagnóstico preimplantatorio.

RESUMEN

La gestación heterotópica es aquella en la que coexisten una gestación intra y extrauterina. Su incidencia ha aumentado en la última década debido al incremento de la enfermedad tubárica y pélvica y al incremento del número de parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA). El caso clínico pretende establecer la dificultad en el diagnóstico temprano de este tipo de gestaciones, tanto por la clínica inicial de un síndrome de hiperestimulación ovárica, como por la manifestación tardía (semana 16 de gestación) de una gestación heterotópica. En este caso se establece la duda de si la gestación ectópica asociada deriva de la transferencia embrionaria o de una gestación espontánea posterior.

PALABRAS CLAVE

Gestación heterotópica. Diagnóstico preimplantatorio. Fecundación *in vitro*.

SUMMARY

Heterotopic pregnancy is the combination of intrauterine and ectopic pregnancy. The incidence of this type of pregnancy has increased in the last decade due to the rise in tubular and pelvic disease as well as in the number of couples undergoing assisted-reproduction techniques. The aim of this case report is to describe the difficulty of early diagnosis of this type of pregnancy because of the initial symptoms of ovarian hyperstimulation and its late manifestation (week 16 of gestation). In this report we question whether the associated ectopic pregnancy was the result of embryo transfer or of subsequent spontaneous pregnancy.

KEY WORDS

Heterotopic pregnancy. Preimplantation diagnosis. *In vitro* fertilization.

92 INTRODUCCIÓN

La coexistencia de una gestación intra y extrauterina se define como gestación heterotópica. Es una complicación poco frecuente en la cual dos o más sacos gestacionales coexisten pero implantan dentro y fuera del útero al mismo tiempo. Su incidencia se ha visto aumentada en la última década debido, en parte, al incremento de la enfermedad tubárica y pélvica, así como al incremento del número de parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA). La incidencia de gestación heterotópica tras tratamiento de reproducción asistida se sitúa entre 1:100¹⁻³ y 1:500 ciclos.

Su diagnóstico en ocasiones es difícil ya que las pacientes presentan las molestias propias de un ciclo de reproducción asistida. La presencia de un síndrome de hiperestimulación moderado o grave con el aumento del volumen ovárico y la acumulación de líquido de ascitis con la acompañante distensión y malestar abdominal, y a veces dolor abdominal de carácter vago y difuso enmascaran los síntomas y signos tempranos de la gestación ectópica. Asimismo, las complicaciones de la estimulación ovárica controlada y del proceso de captación ovocitaria, como la torsión ovárica, la hemorragia folicular o un proceso inflamatorio pélvico, pueden enmascarar el cuadro clínico y demorar el diagnóstico de una gestación heterotópica hasta que se presenta la complicación aguda propia de ésta, como es la rotura tubaria o el hemoperitoneo grave.

Presentamos el caso de una gestación heterotópica en una paciente con síndrome de hiperestimulación ovárica moderado tras un ciclo de fecundación *in vitro* y diagnóstico preimplantatorio, complementado con una revisión bibliográfica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años de edad, que consultó en nuestro centro por infertilidad primaria tras aborto temprano hace 2 años. La historia clínica y la exploración física confirman que se trata de una paciente sana con ciclos ovulatorios normales, hormonas basales normales, índice de masa muscular (IMC) de 20 kg/m² y con un estudio ecográfico pélvico normal. Su marido de 31 años de edad presentaba una oligoastozoospermia moderada. Los carioti-

Tabla 1 Protocolo para el aborto de repetición establecido en el Instituto Valenciano de Infertilidad

Cariotipo (ambos miembros de la pareja)

Analítica:

Grupo y Rh

Hemograma. Química general

Homocisteína plasmática

Analítica hormonal: FSH, LH, estradiol (3.^{er}-4.^o día del ciclo)

Serología

Hepatitis B y C

Rubéola y toxoplasmosis (IgG e IgM)

VIH, RPR, clamidias

Coagulación

TPTA

Anticoagulantes: antitrombina III, proteínas S y C

Resistencia a la proteína C activada (si es positivo, solicitar factor V Leiden)

Inmunología

Serología lúpica: anticuerpos antinucleares

Anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM) y anticoagulante lúpico

Factor C3 y C4

pos de la pareja eran normales. Inicialmente se aconsejó la realización de ciclos de inseminación artificial. Sin embargo, antes de su inicio la paciente quedó gestante de forma espontánea. La gestación finalizó en un nuevo aborto espontáneo, siendo el cariotipo de los restos ovulares 47, XY, +8. Tras dos abortos se realizó protocolo de aborto de repetición establecido en el centro (tabla 1), siendo sus resultados negativos. Se señaló a la pareja que las posibilidades de gestación tras dos abortos consecutivos, etiquetados como *de etiología desconocida*, se situaba en torno al 70%⁴, y que el 50% de los abortos estudiados presentan alguna alteración cromosómica. Sin embargo, frente a las diferentes opciones terapéuticas, la pareja decidió la realización de ciclo de fecundación *in vitro* con diagnóstico preimplantatorio. La estimulación del ciclo consistió en un protocolo de análogo de la GnRH en protocolo largo desde la fase media lútea y la administración diaria de 200 UI de hormona foliculostimulante (FSH) recombinante. Tras alcanzar un tamaño folicular de 18-20 mm de diámetro, con un valor de estradiol de 4.500 pg/dl, se administraron 10.000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG). El día 24 de agosto de 2001 se realizó la punción-aspiración folicular 36 h postadministración de la hCG y se obtuvieron 29

Tabla 2 Evolución y diagnóstico embrionario

N. ^o	Día de desarrollo embrionario				Diagnóstico	Evolución
	Día 2 Células	Fragmentos (%)	Día 3 Células	Fragments (%)		
2	2	5	4	0	Mórula	Monosomía 21
3	4	5	7	10	Mórula	Monosomía 13
5	2	0	4	0	Mórula	Normal
6	4	5	8	10	Blastocisto	Congelado
16	4	0	6	0	Blastocisto	Normal
17	4	0	6	0	Mórula	Monosomía 16
18	4	7	8	0	Blastocisto	Monosomía 22
22	4	10	6	5	Blastocisto	Trisomía 21
27	2	5	7	10	Blastocisto	Monosomía 22
28	4	15	8	10		XYY

El embrión número 8 se biopsió pero no fue informativo.

ovocitos. Se administró a la paciente 50 ml de albúmina humana y el control analítico estuvo dentro de los límites normales. Tras la decumulación se obtuvieron 28 ovocitos maduros metafase II y un ovocito inmaduro metafase I. Se realizó ICSI⁵ de los 28 ovocitos, y en el día 1 de desarrollo embrionario se obtuvieron 19 cigotos correctamente fertilizados con 2 cuerpos polares y dos pronúcleos. En día 3 de cultivo embrionario se obtuvieron 11 embriones. Durante el diagnóstico genético preimplantacional⁵ se estudiaron los cromosomas X, Y, 13, 16, 18, 21 y 22. Se biopsiaron 11 embriones, siendo 10 embriones informativos. Se obtuvieron cinco embriones normales para los cromosomas analizados. Se realizó la transferencia de dos blastocitos en día 5 de desarrollo y se criopreservaron los tres restantes. En la tabla 2 se presenta el resultado del ciclo de diagnóstico genético preimplantacional y la evolución de cada embrión analizado.

La paciente presentó acumulación importante de líquido de ascitis con distensión abdominal y malestar abdominal, que se clasificó como un síndrome de hiperestimulación ovárica moderado, según la clasificación de Golan⁶. El tratamiento consistió en abordaje ambulatorio del síndrome de hiperestimulación ovárica mediante drenaje transvaginal del líquido de ascitis, y apoyo hídrico y analgésico. Desde el día 4 hasta el día 26 pospuñición, se realizaron seis culdocentesis bajo control ecográfico para mejorar la sintomatología. En la primera se extrajeron 1.800 ml de

líquido claro y el control analítico fue normal. En la segunda, se extrajeron 2.200 ml de líquido claro, administrando a la paciente 20 mg s.c. de heparina de bajo peso molecular. En la tercera, la cantidad de líquido serohemático extraído fue de 700 ml, administrándose a la paciente 40 ml de albúmina.

Catorce días pospuñición la β-hCG sérica fue de 1.649 mUI/ml y el control ecográfico 3 semanas después de la transferencia embrionaria identificó la presencia de dos sacos gestacionales intrauterinos (un saco gestacional de 15 mm, con vesícula vitelina y otro gestacional de 5 mm, sin vesícula). En las semanas siguientes fue necesaria la realización de tres culdocentesis más, obteniéndose 1.100, 1.700 y 1.800 ml de líquido seroso, respectivamente. Los controles analíticos y clínicos fueron normales. La evolución ecográfica a las 6 semanas de gestación evidenció la presencia de saco gestacional de 17 mm y embrión de 5 mm con frecuencia cardíaca fetal positiva y un saco gestacional de 5 mm, no evolutivo.

En la semana 16 de gestación la paciente acudió a consulta refiriendo molestias epigástricas y sudación. La exploración física demostró signos vitales dentro de los límites normales, abdomen blando y depresible, sin presencia de sangrado vaginal, y en la exploración ecográfica se observaba una gestación acorde al tiempo de amenorrea, sin apreciarse líquido libre en la cavidad abdominal. El hemograma y el examen de orina estaban dentro de límites normales. Veinticuatro horas después la paciente

- 94 presentó un cuadro de abdomen agudo con hemoperitoneo, siendo sometida a laparotomía de urgencia y a salpingectomía derecha por gestación ectópica. La evolución postoperatoria fue satisfactoria y la gestación evoluciona sin complicaciones.

DISCUSIÓN

Diferentes mecanismos relacionados con la transferencia embrionaria pueden predisponer el desarrollo de una gestación heterotópica: pueden estar implicados el posicionamiento de la punta del catéter hacia el *ostium* tubárico, el movimiento retrógrado del embrión hacia la trompa por el reflujo de secreciones uterinas⁷, la actividad contráctil uterina⁸, el sangrado endometrial⁹ durante una transferencia embrionaria traumática, el desplazamiento del embrión hacia la trompa por la acción hidrostática producida por un exceso de líquido inoculado a través del catéter¹⁰ o por la posición de la paciente en el momento de la transferencia².

La posibilidad de una gestación espontánea en pacientes infériles se sitúa entre un 10-20%^{11,12}. Asimismo, la posibilidad de gestación durante la realización de un ciclo de fecundación *in vitro* es posible, por un lado, porque no se llega a recuperar el total de ovocitos producidos, observándose, tras la punción ovárica, la presencia de ovocitos en el fondo de saco de Douglas, y por otro lado, la supervivencia espermática se puede prolongar con la presencia de mayor cantidad de moco cervical y altos valores de estrógenos. En ciclos no estimulados la probabilidad de gestación es de un 10% tras relación sexual realizada 5 días antes de la ovulación¹³.

Milki et al¹² publicaron la existencia de una gestación cuádruple tras la transferencia de dos blasto-

cistos, en la que tras análisis de ADN, se determinó la existencia de una gestación espontánea gemelar en el transcurso de un ciclo de fecundación *in vitro*.

En nuestro caso, inicialmente se detectaron dos sacos gestacionales en la semana 5 de gestación, produciéndose la reabsorción espontánea de uno de ellos. Aunque la vesícula vitelina no se pudo visualizar en ese segundo saco, la presencia del halo decidual y su persistencia durante más de una semana hizo que se considerase un verdadero saco gestacional. La existencia de una gestación heterotópica semanas después abre la posibilidad de que se trate de una gestación espontánea posterior, aunque la imposibilidad de realizar análisis de ADN impide su plena confirmación. Por otro lado, la existencia de una alta tasa de gemelos monocigotos tras la transferencia de blastocistos puede explicar la existencia de tres o más sacos gestacionales. Aproximadamente se calcula la existencia de gemelos monocigotos tras la transferencia de blastocistos en un 4% de casos¹⁴. Esto se produce cuando la división embrionaria (*splitting*) sucede tras la diferenciación de la masa celular interna y del corion¹⁵. Aunque este fenómeno puede aparecer en gestaciones espontáneas¹⁶, su aparición está más relacionada con procesos de reproducción asistida¹⁷⁻²⁰.

En conclusión, la gestación ectópica y heterotópica son frecuentes en los procedimientos de TRA por el desarrollo supernumerario folicular, y por la existencia de un mayor factor tubárico y pélvico en las pacientes infériles. La gestación heterotópica, no tanto por su frecuencia sino por su dificultad en el diagnóstico, es una entidad clínica que debe tenerse en cuenta en caso de cuadros clínicos inespecíficos de dolor abdominal, sobre todo si las manifestaciones clínicas se producen en el segundo trimestre de gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. *In vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry of the Medical Research International and Society for Assisted Reproductive Technology (SART). *Fertil Steril* 1992;57:15-24.
2. Godman G, Fisch B, Ovadia J, Tadir Y. Heterotopic pregnancy after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol Surv* 1992;47:217-21.
3. Jiao Z, Zhuang G, Zhou C. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer: clinical analysis of 17 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001;36:411-3.
4. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;11:2868-71.
5. Simon C, Rubio C, Vidal F, Giménez C, Moreno C, Parrilla JJ, et al. Increased chromosome abnormalities in human preimplantation embryos after in-vitro fertilization in patients with recurrent miscarriage. *Reprod Fertil Dev* 1998;10:87-92.
6. Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.
7. Chang C, Wu T, Tsai H, Lo H. Bilateral simultaneous tubal sextuplets: pregnancy after in vitro fertilization embryo transfer following salpingectomy. *Hum Reprod* 1998;13:762-5.
8. Dor J, Seidman D, Levran D, Rafael Z, Shlomo I, Maschiach S. The incidence of combined intrauterine and extrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1991;55:833-4.
9. Lewin A, Simon A, Rabinowitz IL, Schenker J. Second trimester heterotopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer- a case report and review of the literature. *Int J Fertil* 1991;36:227-30.
10. Chen SU, Yang YS, Ho HN, Ko TM, Hsieh FJ, Lee TY. Combined corneal pregnancy and intrauterine twin pregnancy af-
- ter in vitro fertilization and embryo transfer: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1992;91:1002-5.
11. Hennelly B, Harrison RF, Kelly J. Spontaneous conception after a successful attempt at in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000;73:774-8.
12. Milki AA, Hinckley MD, Grumet FC, Chitkara U. Concurrent IVF and spontaneous conception resulting in a quadruplet pregnancy. *Hum Reprod* 2001;16:2324-6.
13. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation- effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
14. Behr B, Fisch JD, Racowsky C. Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Gen* 2000;17:349-51.
15. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NE. Multifetal Pregnancy. In: Williams obstetrics. 20th ed. Stanford: Editors Appleton and Lange, 2000; p. 862-4.
16. Martinek JJ, Gallagher ML, Essig GF. An electron microscopic study of fetal capillary basal laminar "normal" human term placentas. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:17-24.
17. Wood C. Embryo splitting: a role in infertility? *Reprod Fertil Dev* 2001;13:91-3.
18. Avrech O, Schoenfeld A, Ovadia J, Fisch B. Dizygotic triplet pregnancy following in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993;8: 2240-2.
19. Biljan MM, Hewitt J, Kingsland CR, Taylor CT. Trizygotic quadruplet pregnancy following in vitro fertilization an additional factor against replacement of three embryos in young patients? *Hum Reprod* 1995;10:2269-70.
20. Blickstein I, Verhoeven HC, Keith LG. Zygotic splitting after assisted reproduction. *N Engl J Med* 1999;340:738-9.