



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EMBARAZO ECTÓPICO ASOCIADO A LA FERTILIZACIÓN
IN VITRO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: NATALY ESTEFANÍA HURTADO GUNCAY

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EMBARAZO ECTÓPICO ASOCIADO A LA FERTILIZACIÓN
IN VITRO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: NATALY ESTEFANÍA HURTADO GUNCAY

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

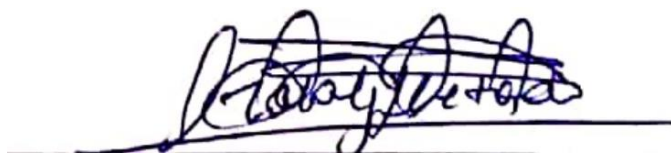
2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Nataly Estefanía Hurtado Guncay portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0301964078**. Declaro ser el autor de la obra: “**EMBARAZO ECTOPICO ASOCIADO A LA FERTILIZACION IN VITRO**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 21 de noviembre de 2022



.....

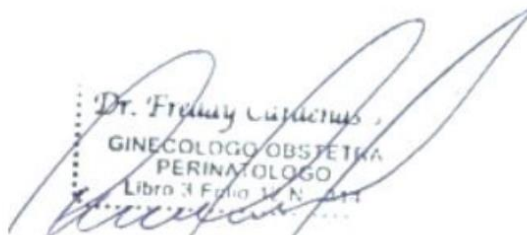
Nataly Estefanía Hurtado Guncay

C.I. 030196407

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**EMBARAZO ECTOPICO ASOCIADO A LA FERTILIZACION IN VITRO**" realizado por **NATALY ESTEFANÍA HURTADO GUNCAY** con documento de identidad No. **0301964078**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 21 de noviembre de 2022



Dr. Freddy Cardenas
GINECOLOGO OBSTETRA
PERINATOLOGO
Libro 3 Folio N. 411

.....
DR. FREDDY ROSENDO CARDENAS HEREDIA

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a Dios y a la Virgen quienes me han sabido guiar en este camino, brindándome sabiduría, paciencia, y mucha fortaleza para no rendirme en el proceso académico. A mi madre y mi padre, mis guías fundamentales, por su paciencia y apoyo incondicional durante mi etapa universitaria. A mis hermanos que siempre cercanos a mí me ayudaban en cada decisión y paso que daba. A ellos les agradezco que pese a todas las adversidades se puede seguir adelante y cumplir los sueños con más fuerza. Finalmente, a mis compañeros, que juntos supimos luchar hasta el final, y durante estos años de estudios fueron apoyo en los momentos buenos y malos

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios y la Virgen por permitirme llegar hasta este momento de mi vida, y cumplir con esta meta en mi vida profesional. A mis padres y todas las personas que me acompañaron por el apoyo incondicional en todo este proceso y saber iluminar mi camino en mi etapa universitaria. A mi director de tesis Dr. Freddy Cárdenas y profesores por su paciencia y asesoría académica para que esta investigación fuese llevada a cabo. A la Universidad Católica de Cuenca por impulsar y fomentar profesionales de salud.

RESUMEN

Objetivos: describir el embarazo ectópico asociado a la fertilización in vitro.

Metodología: se trata de una revisión bibliográfica, integrando estudios de relevancia científica con nivel de evidencia II a IV, y rango de calidad de la literatura entre Q1 y Q4 por Scimago Journal & Country Rank, utilizando las palabras clave de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS/MeSH) basado en información desde enero del 2017 a octubre del 2022.

Resultados: existe riesgo elevado de EE tras el uso de protocolos de estimulación ovárica (OR 4,5); reserva ovárica disminuida (OR 5,1); día 3 de transferencia de embriones (OR 4,04); día 5 de transferencia (OR 3,16); transferencia de embriones frescos (OR 1,56); grosor endometrial <8mm (OR 4,46; infertilidad por factor tubárico (OR 3,37); EE previo (OR 3,26); etapa de división embrionaria (OR 2,87); >2 embriones transferidos (OR 2,26) y edad materna entre 41-43 (OR 1,23). Dentro de factores protectores para EE, se han identificado la transferencia de embrión congelado (OR 0,31); fuente de espermatozoides de la pareja (OR 0,34); grosor endometrial >10mm (0,45-0,78), embrión en blastocisto (OR 0,5-0,81).

Conclusiones: existen diversos factores de riesgo como por ejemplo patologías uterinas para el desarrollo de embarazo ectópico en paciente mujeres que fueron sometidas a fertilización in vitro.

Palabras clave: embarazo ectópico, fertilización in vitro, transferencia de embrión, factores de riesgo, complicaciones, prevención.

ABSTRACT

Objective: To describe Ectopic Pregnancy associated with In Vitro Fertilization.

Methodology: This is a bibliographical review, including studies of scientific importance with evidence level II to IV and literature quality ranking between Q1 and Q4 by Scimago Journal & Country Rank, using the keywords of the descriptors in health sciences (DeCS/MeSH) based on information between January 2017 and October 2022.

Results: There is a high risk of EP after using ovarian stimulation protocols (OR 4.5); reduced ovarian reserve (OR 5.1); day three embryo transfer (OR 4.04); day five embryo transfer (OR 3.16); fresh embryo transfer (OR 1.56); endometrial thickness <8mm (OR 4.46; tubal factor infertility (OR 3.37); previous EP (OR 3.26); embryo cleavage stage (OR 2.87); >2 embryos transferred (OR 2.26), and maternal age between 41-43 (OR 1.23). Among the following protective factors for EP frozen embryo transfer (OR 0.31), partner's sperm source (OR 0.34), endometrial thickness >10mm (0.45-0.78), and blastocyst embryo (OR 0.5-0.81) have been identified.

Conclusions: There are several risk factors, such as uterine pathologies for developing Ectopic Pregnancy in women undergoing In Vitro Fertilization (IVF).

Keywords: Ectopic Pregnancy, In Vitro Fertilization, Embryo Transfer, Risk Factors, Complications, Prevention

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
2.1 Pregunta de investigación	2
3. JUSTIFICACIÓN	3
4. MARCO TEÓRICO	4
4.1 Embarazo Ectópico y la fertilización in vitro	4
4.2 Proceso de fertilización asistida.....	4
4.3 Tipos de embarazos ectópicos.....	7
4.4 Fisiopatología del embarazo ectópico por fertilización in vitro.....	8
5. OBJETIVOS	11
5.1 Objetivo general	11
5.2 Objetivos específicos	11
6. MATERIALES Y MÉTODOS	12
7. RESULTADOS	14
8. DISCUSIÓN	23
9. LIMITACIONES	29
10. CONCLUSIONES	30
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUCCIÓN

El embarazo ectópico (EE) se produce cuando un ovulo fertilizado se implanta fuera de la cavidad uterina (1). Representa alrededor del 1-2% de todos los embarazos espontáneos y es la principal causa de mortalidad materna durante el primer trimestre (2). Entre los factores de riesgo figuran los antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria, embarazos ectópicos previos, tabaquismo, cirugía de trompas de Falopio e infertilidad (1).

La infertilidad es un problema que afecta entre el 8-12% de las parejas alrededor del mundo, por lo que cada vez más pacientes recurren a la TRA; desde el primer embarazo exitoso mediante fertilización in vitro (FIV) en 1978, estas han ido en aumento, incluyendo a la inseminación intrauterina y la transferencia de embriones por FIV (FIV-TE) (3). Afectando a una de cada siete parejas. En los últimos años, se ha asociado a la FIV-ET con el aumento de embarazos ectópicos con una tasa que varía entre el 2.1% al 8,6% frente al 2% de los embarazos espontáneos (4).

Los enfoques de manejo van desde el manejo expectante hasta la inducción de la ovulación, la cirugía reproductiva y la concepción asistida. La fertilización in vitro es el tratamiento de infertilidad más efectivo, aunque no todas las parejas la necesitan (5). Clásicamente, la tecnología de reproducción asistida (TRA) se ha asociado con un mayor riesgo de embarazos ectópicos con tasas informadas en la década de 1990 de hasta el 8,6%. No obstante, a lo largo de los años, la tasa ha disminuido hasta el 1.6 % gracias a los avances en las TRA (6).

La causa del EE tras la fertilización asistida no es clara, tabaquismo, enfermedad tubárica, EE previos o la cirugía son factores de riesgo conocidos. Las técnicas de fertilización in vitro como la estimulación ovárica, el cultivo de embriones o el grosor endometrial también pueden aumentar el riesgo (7 ,8). Sin embargo, con el uso de la TRA se ha logrado superar patologías que impiden la producción de embarazos normales como alteraciones anatómicas en las trompas de Falopio, en virtud de que pueden inhibir el transporte normal del embrión a la cavidad intrauterina o provocar una implantación anómala en la trompa de Falopio (9).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar que la tasa de mortalidad ha disminuido en los países desarrollados en los últimos años, el EE continúa como principal causa de mortalidad materna durante el primer trimestre en los países subdesarrollados (10), con una tasa de incidencia del 5% y 10% respectivamente (11). Aproximadamente el 1-2% de todos los embarazos naturales resultan ser ectópicos, y la incidencia aumenta entre el 2.1% al 8,6% de embarazos con FIV (12).

Tras el primer EE informado después de la fertilización in vitro en 1976 (13), esta complicación en el embarazo ha sido motivo de preocupación para los especialistas en fertilidad (14), ya que puede acarrear no solamente complicaciones como sangrados severos, shock hipovolémico o roturas uterinas sino también problemas psicológicos en parejas infértiles (15). Por ello, en la aplicación de la TRA, es importante identificar los factores de riesgo, siendo el principal, el daño de las trompas uterinas, seguido de pacientes con antecedentes de infección pélvica que se sometieron a una operación conservadora por embarazo tubárico (16).

Si se identifica correctamente a las mujeres en riesgo en las primeras etapas de TRA pueden recibir un tratamiento específico para conservar su capacidad reproductiva y de esta manera evitar la aparición de embarazos ectópicos (17). En reproducción asistida la aparición de EE suponen un desperdicio de embriones, así como también pueden conllevar a una pérdida de la función de la trompa de Falopio afectada por lo que es importante reducir la incidencia de EE luego de TRA (18).

Si bien parte de este riesgo es atribuido a los factores de la paciente, como la infertilidad por factor tubárico o uterino o la endometriosis, es probable que la TRA en sí también contribuya a un mayor riesgo de EE. Por tal razón, se debe comprender los riesgos para brindar una buena asesoría y de esta manera evitar esta complicación potencialmente mortal (19).

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo, complicaciones y medidas de prevención del embarazo ectópico asociado a la fertilización in vitro?

3. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo al Plan Nacional para el Buen Vivir en el Ecuador, en el objetivo número 1 indica mejorar la calidad de vida de la población, mediante la reducción de la mortalidad materna (Plan, 2021-2025) (20), además de las prioridades de investigación 2013-2017 del MSP (Hemorragia Materna) (21), y el derecho actual de las mujeres embarazadas a recibir atención prioritaria, y basado en los valores de prevalencia del embarazo ectópico asociado a FIV, éste se perfila como un problema de salud pública no resuelto, debido a que se considera una de las principales complicaciones y causa de mortalidad materna en el primer trimestre de gestación, junto con estadísticas que van en incremento con el conforme paso del tiempo.

Acorde a lo señalado, y pese a los indiscutibles avances que se han visto en el método diagnóstico, ésta problemática continúa siendo un tema creciente y relevante, para el cual es fundamental que el equipo de salud tenga información actualizada acerca de los aspectos multidimensionales, por lo que con esta investigación se pretende proporcionar información de buena calidad para proteger y mejorar la calidad de vida de aquellas pacientes que se sometan a tecnologías de reproducción asistida con el fin de evitar la aparición de embarazos ectópicos. Por ello, toda aportación que se haga enmarcando en esta temática, será siempre bien aceptada, así como también, podrá ser una razón de estímulo para futuras investigaciones.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Embarazo Ectópico y la fertilización in vitro

El embarazo ectópico es la implantación del blastocito fuera de la cavidad uterina. Esta anidación y desarrollo fuera de su lugar normal determina siempre trastornos a corto o largo plazo (22). En cambio, la infertilidad hace referencia a la imposibilidad de lograr un embarazo espontáneo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección (5).

La infertilidad puede ser causada tanto por factores femeninos como masculinos, cada uno siendo responsables del 35% de la infertilidad, el 20% de los casos se dan por una combinación de estos factores, y en el 10% de los casos no existe una causa específica. Entre otros factores que aumentan la probabilidad de infertilidad están los ambientales, laborales, efectos de las toxinas del consumo de tabaco, el ejercicio extenuante, el peso muy alto o muy bajo y la temprana edad de las parejas (23).

La fertilización in vitro tiene como objetivo un recién nacido sano y único. El primer nacimiento vivo exitoso de FIV fue un embarazo y parto único resultado de un ciclo natural (24). Aunque es un tratamiento largo e invasivo, se puede aplicar en cualquier causa de infertilidad, ya sea ovulatoria, tubárica, masculina o inexplicable (5). Los resultados de una fertilidad exitosa dependen de gran variedad de factores, por ejemplo, la edad materna, el embrión congelado o fresco, los óvulos donados, entre otros (23). Esta técnica requiere de varios pasos: estimular los ovarios con inyecciones de gonadotropina, recuperar los ovocitos mediante un procedimiento quirúrgico, combinar óvulos y espermatozoides para lograr la fertilización y luego hacer crecer los embriones en el laboratorio hasta que estén listos para ser transferidos nuevamente al útero o congelados para el futuro (5).

Con el extenso uso de la tecnología de reproducción asistida, la incidencia de EE ha ido en aumento, suscitándose en aproximadamente 1.4% a 3,2% de los embarazos después de la fertilización in vitro. El EE tras la FIV es comparable o inclusive más común que el embarazo natural (2).

4.2 Proceso de fertilización asistida

2.2.1 Estimulación ovárica: Al iniciar el tratamiento, viene marcado con el inicio del ciclo menstrual de la mujer y se requieren múltiples óvulos para el proceso de FIV. Para conseguirlo, se

estimulan los ovarios con gonadotropinas externas, hay varias preparaciones disponibles que proporcionan actividad de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) solas o en combinación. Así mismo, la estimulación ovárica debe estar bien controlada ya que el objetivo es desarrollar múltiples, pero no demasiados folículos. La investigación indica que la tasa de éxito acumulada de la FIV es mayor con una mayor cantidad de óvulos recolectados. Esto debe equilibrarse con el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, que aumenta una vez que el número de huevos supera los 20. Se controla mediante el uso exhaustivo de ultrasonidos hasta que se compruebe que el número y tamaño de los folículos es el adecuado (1), (5)

2.2.2 Recuperación de ovocitos: La recolección de óvulos es la parte más invasiva de la FIV. La mayoría de los procedimientos se realizan por vía transvaginal, bajo guía ecográfica. Sin embargo, las mujeres con agenesia vaginal u ovarios desplazados fuera de la pelvis pueden necesitar la extracción de óvulos por vía laparoscópica. La recolección de óvulos se realiza 34-38 h después del desencadenante de la ovulación para permitir que el ovocito madure, pero para recolectarlo antes de que ovule (5).

2.2.3 Procesos de laboratorio: Una vez que se extraen los óvulos del líquido folicular, se colocan en medios de cultivo especializados.

2.2.3.1 Preparación de semen: el semen se obtiene el mismo día de la recogida de óvulos, salvo que haya sido congelado previamente. El espermatozoide se prepara para seleccionar los espermatozoides más móviles. Se han descrito varias técnicas para preparar los espermatozoides, ninguna mejor que otra, por lo que todo laboratorio necesita utilizar una técnica validada con sus procesos (5).

2.2.4 Mezcla de espermatozoides y óvulos: los espermatozoides y los óvulos se mezclan mediante una técnica estándar de FIV o una ICSI más invasiva (inyección intracitoplasmática de espermatozoides)

2.2.4.1 Los espermatozoides preparados por FIV se colocan alrededor del cumulus oophorus y se incuban durante la noche. En este proceso los espermatozoides se seleccionan de forma natural. Además, dado que los huevos se encuentran dentro del complejo de cúmulos, brinda la oportunidad de una mayor maduración. La inseminación se realiza a las 40 h post desencadenante de la ovulación (5).

2.2.4.2 La ICSI se utiliza para la infertilidad por factor masculino, es decir, cuando el recuento de espermatozoides es muy bajo o se observan muy pocos espermatozoides móviles. Se realiza a las 38-40 h post desencadenante de la ovulación. Para realizar la ICSI, se extraen células del cúmulo de los óvulos y luego se inyecta un solo espermatozoide móvil en cada óvulo maduro. Solo se pueden inyectar los óvulos que se encuentran en la etapa de metafase II. Es una técnica invasiva y tiene un 5% de riesgo de daño a los óvulos; además, la selección de espermatozoides la realizan embriólogos a diferencia de la selección natural como en la FIV. Aunque no hay pruebas de que la ICSI provoque tasas de embarazo más altas para la infertilidad por factores no masculinos, la proporción de casos con ICSI está aumentando en todo el mundo (5).

2.2.5 Cultivo de embriones: aproximadamente el 60-80% de los óvulos inyectados/inseminados se convierten en embriones. Estos embriones luego se cultivan en condiciones específicas. Los embriones se pueden cultivar hasta el día 5 o 6, es decir, el estadio de blastocisto. Se considera que la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto es mejor porque es más fisiológica (ya que es la etapa de la concepción natural cuando el embrión llega a la cavidad uterina), el endometrio es más receptivo y la selección embrionaria es mejor (no todos los embriones sobreviven en cultivo hasta el estadio de blastocisto). Esto ha llevado a un aumento en las tasas de embarazo por embrión transferido. Una mayor proporción de las transferencias de embriones se encuentran ahora en la etapa de blastocisto. Los embriones que se convierten en blastocisto en el día 5 pueden transferirse o congelarse para un tratamiento posterior. Es mejor congelar los embriones que no forman un blastocisto hasta el día 6, ya que el endometrio se vuelve asíncrono para la implantación en esa etapa. Se pueden descongelar más tarde y transferir con tasas de éxito iguales a las de una transferencia de embriones frescos (5).

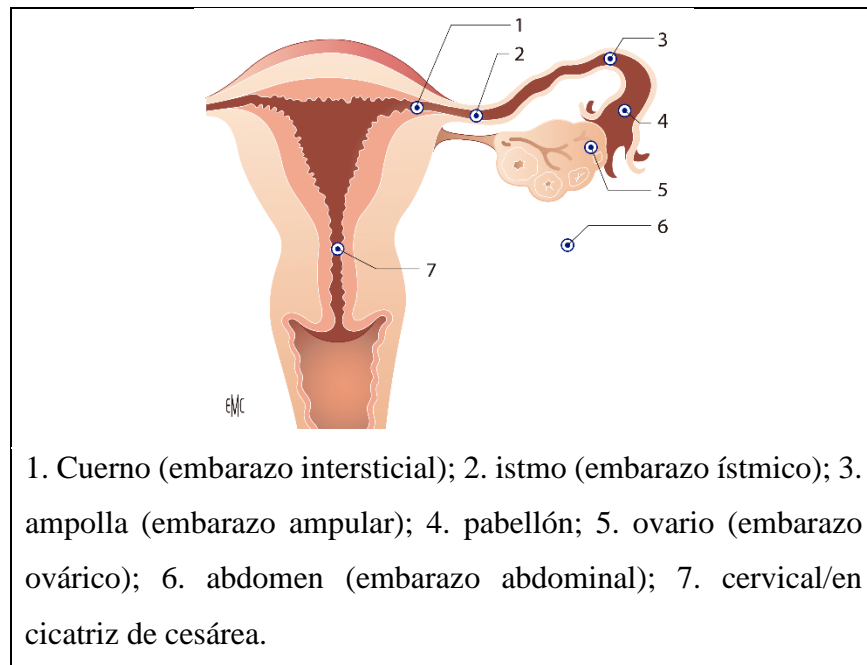
2.2.6 Transferencia de embrión

La transferencia de embriones se hace bajo guía ultrasónica transabdominal. Se elige el "mejor" embrión para la transferencia de embriones frescos. Cualquier embrión restante que parezca ser de buena calidad puede congelarse. El embrión congelado se puede usar si la transferencia de embrión fresco no tiene éxito o para un embarazo entre hermanos si la transferencia de embrión fresco fue exitosa. La congelación solía hacerse por congelación lenta, pero ahora la mayoría de las clínicas prefieren la vitrificación. Las tasas de supervivencia de embriones con calentamiento después de la vitrificación superan el 95% (5).

4.3 Tipos de embarazos ectópicos

El 96% de los embarazos ectópicos ocurren en las trompas de Falopio, con raras ocasiones en la región cornual del útero (2-4%), cuello uterino, ovario, cavidad abdominal o cicatriz de cesárea (<1% cada uno) (dibujo 1) (25 ,26).

Figura 1. Localización de los embarazos ectópicos (27).



2.3.1 Embarazos ectópicos tubáricos

El EE tubárico se localiza en la trompa de Falopio y representa el 93% de los casos de EE. Puede localizarse en el istmo (12%), en la ampolla (70%) o en el pabellón (11%) (27).

2.3.2 Embarazos ectópicos extratubáricos

La frecuencia de los EE extratubáricos es mucho menor, del orden del 2% para los EE ístmicos, menos del 1% para los EE cornuales, cervicales y ováricos, y de manera excepcional para los EE abdominales. La incidencia del EE en cicatriz de cesárea sigue siendo difícil de evaluar, ya que se trata de una patología cuya incidencia ha aumentado en consonancia con el crecimiento reciente de las indicaciones de cesárea (27)

2.3.3 Embarazo ectópico intersticial

Es un embarazo ectópico (EP) localizado en la porción de la trompa de Falopio que penetra la capa muscular uterina. La incidencia aumentó en las últimas dos décadas con el uso generalizado de las técnicas de reproducción asistida. Se estima en el 1-6% de todos los EE, con una tasa de mortalidad materna del 2.0-2.5% (28).

2.3.4 Embarazo heterotópico

Es un embarazo con desarrollo de dos embriones en dos sacos gestacionales, uno que se desarrolla con normalidad intrauterino y otro que se desarrolla fuera del útero, la mayoría de las veces en la trompa. Los embarazos heterotópicos son muy poco frecuentes (27), con una incidencia estimada en 1 de cada 20.000 embarazos (29).

4.4 Fisiopatología del embarazo ectópico por fertilización in vitro

En el artículo de Xue et al. (2) cita que, aunque la FIV permite que los embriones se transfieran directamente a un área precisa en el útero evitando las trompas de Falopio, no se conoce la razón exacta por la que estos migran para implantarse extrauterinamente. Por lo que Liu et al. (30) sugiere que las mujeres que quedan embarazadas después del tratamiento de FIV se someten a seguimientos de rutina, como pruebas de gonadotropina coriónica humana y ecografía transvaginal, por lo tanto, el diagnóstico temprano de EE se hace posible.

Así, los mecanismos patogénicos propuestos asociados a los factores de riesgo de EE tras la concepción natural o asistida se resumen en la tabla 1. Los embarazos tubáricos que se producen de forma natural y tras la FIV comparten los mismos factores de riesgo tubárico, lo que sugiere que el daño tubárico tiene un papel predominante en la patogénesis de ambos (3).

La literatura actual apoya la hipótesis de que la causa principal de la implantación tubárica es el mal funcionamiento de la propia trompa, aunque también pueden estar implicados factores embrionarios y uterinos. El mal funcionamiento de las trompas es el resultado de alteraciones en los mecanismos de transporte tubárico y en la expresión de moléculas que normalmente inhiben la implantación del blastocisto en la trompa de Falopio (31–33). Sin embargo, en el caso del EE post FIV-ET, en el que no se produce el paso del embrión por la trompa de Falopio, deben preceder a la implantación ectópica del embrión factores adicionales que impiden la implantación intrauterina (3).

Es difícil diferenciar los mecanismos implicados en el embarazo tubárico natural y el posterior a la FIV-ET. Hasta donde se sabe, sólo un estudio ha comparado la patología tubárica en embarazos ectópicos naturales y de FIV, utilizando la E-cadherina como marcador del potencial de implantación (34). Otra explicación sería la alteración de la función tubárica y de la receptividad endometrial, con una implantación ectópica que se produce tras el fracaso de las interacciones biológicas normales entre el endometrio, la trompa de Falopio y el embrión, debido a la estimulación ovárica controlada (EOC) y a la subsiguiente alteración del medio hormonal (35,36). Por lo tanto, las mujeres con una enfermedad tubárica subyacente que se someten a una FIV pueden enfrentarse a un riesgo doble de EE, debido tanto a la enfermedad tubárica como a los efectos adversos de la superovulación sobre la función tubárica durante el ciclo de FIV.

2.5 Diagnóstico (clínico y ecográfico)

Hallazgos clínicos

Aunque la mayoría de los pacientes presentan dolor, la ausencia de dolor no debe eliminar el diagnóstico diferencial de embarazo ectópico. El sangrado vaginal ocurre en el 50% al 80% de los embarazos ectópicos, puede variar de mínimo a severo. Se pueden observar hipotensión y taquicardia, en particular si el embarazo ectópico se ha roto, pero los pacientes suelen tener signos vitales normales. El examen físico puede revelar signos peritoneales, sensibilidad abdominal y pélvica, sensibilidad al movimiento cervical o una masa anexial, pero la ausencia de cualquiera de estos hallazgos no descarta un embarazo ectópico. Cualquier paciente embarazada que presente inestabilidad hemodinámica, hematocrito bajo o abdomen agudo amerita una consulta ginecológica urgente para un posible embarazo ectópico roto y tratamiento quirúrgico (26,27).

Prueba de laboratorio

Se debe enviar sangre para determinar el hematocrito, el tipo de sangre y el estado Rh, y una b-hCG cuantitativa. La b-hCG puede ayudar al médico de urgencias a evaluar la probabilidad de un embarazo ectópico. En un embarazo normal, la b-hCG debe duplicarse cada 1.4 a 2.1 días hasta alcanzar un pico de más de 100,000 mUI/mL. Aunque un solo nivel de b-hCG puede diagnosticar un embarazo, es menos útil para distinguir entre un embarazo intrauterino normal y un embarazo ectópico. Una vez que el nivel de b-hCG es mayor de 1500 a 3510 mUI/ml, se debe observar un embarazo intrauterino, si está presente, de manera constante en la ecografía transvaginal. Sin

embargo, los embarazos ectópicos se pueden observar con niveles de b-hCG muy por debajo de esta “zona discriminatoria” y no se debe usar un valor único de b-hCG para descartar un embarazo ectópico. De hecho, hasta el 7% de todos los embarazos ectópicos rotos ocurren con niveles de b-hCG menores de 100 mUI/ml, y el 50% de las pacientes con embarazos ectópicos claros en la ecografía tienen un b-hCG menor de 2000 mUI/ml (26,27).

Ecografía

En pacientes estables que presentan sangrado vaginal o dolor abdominal, la ecografía debe ser el siguiente paso en la evaluación. La identificación de un saco gestacional con saco vitelino o polo fetal fuera de la cavidad endometrial define el embarazo ectópico. Otros hallazgos sugestivos, pero no diagnósticos, de embarazo ectópico incluyen los siguientes: (26,27).

1. Un nivel de β -hCG por encima de la zona discriminatoria con un útero vacío
2. Una masa anexial separada del ovario que no es un simple quiste, como
 - a. Una masa no homogénea (el signo de la "mancha"), o
 - b. Una estructura extrauterina en forma de saco (el signo de "bagel")
3. Cualquier líquido ecogénico en fondo de saco
4. Una cantidad moderada a grande de líquido en fondo de saco.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Describir el embarazo ectópico asociado a la fertilización in vitro.

5.2 Objetivos específicos

1. Establecer los factores de riesgo relacionados con el embarazo ectópico por fertilización in vitro.
2. Indicar las complicaciones por embarazo ectópico secundarias por una fertilización en vitro.
3. Determinar las medidas de prevención para el embarazo ectópico coexistente después de fertilización in vitro.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio: Revisión bibliográfica

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

6.2.1 Criterios de inclusión

- **Población/indicaciones clínicas:** estudios con poblaciones con diagnóstico de embarazo ectópico sometidas a fertilización in vitro.
- **Tiempo de recolección de estudios:** artículos desde enero de 2017 a octubre 2022
- **Idioma:** bibliografía en los idiomas inglés y español.
- **Tipos de publicación:** meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas. Estudios con rango de calidad de literatura correspondientes a cuartiles del Q1 al Q4 según Scimago Journal & Country Rank.

6.2.2 Criterios de exclusión

Tipos de publicación: cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado y postgrado.

6.3 Adquisición de la evidencia

6.3.1 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica informatizada en las PubMed, Cochrane, Science Direct.

- Los términos de búsqueda: Los registros elegidos fueron delimitados mediante la búsqueda minuciosa de varios artículos publicados en revistas indexadas como PubMed, Cochrane, Science Direct usando los términos de búsqueda "ectopic pregnancy", "in vitro fertilization", "ectopic pregnancy after in vitro fertilization" y "embryo transfer".

6.4 Periodo de tiempo: octubre a noviembre de 2022.

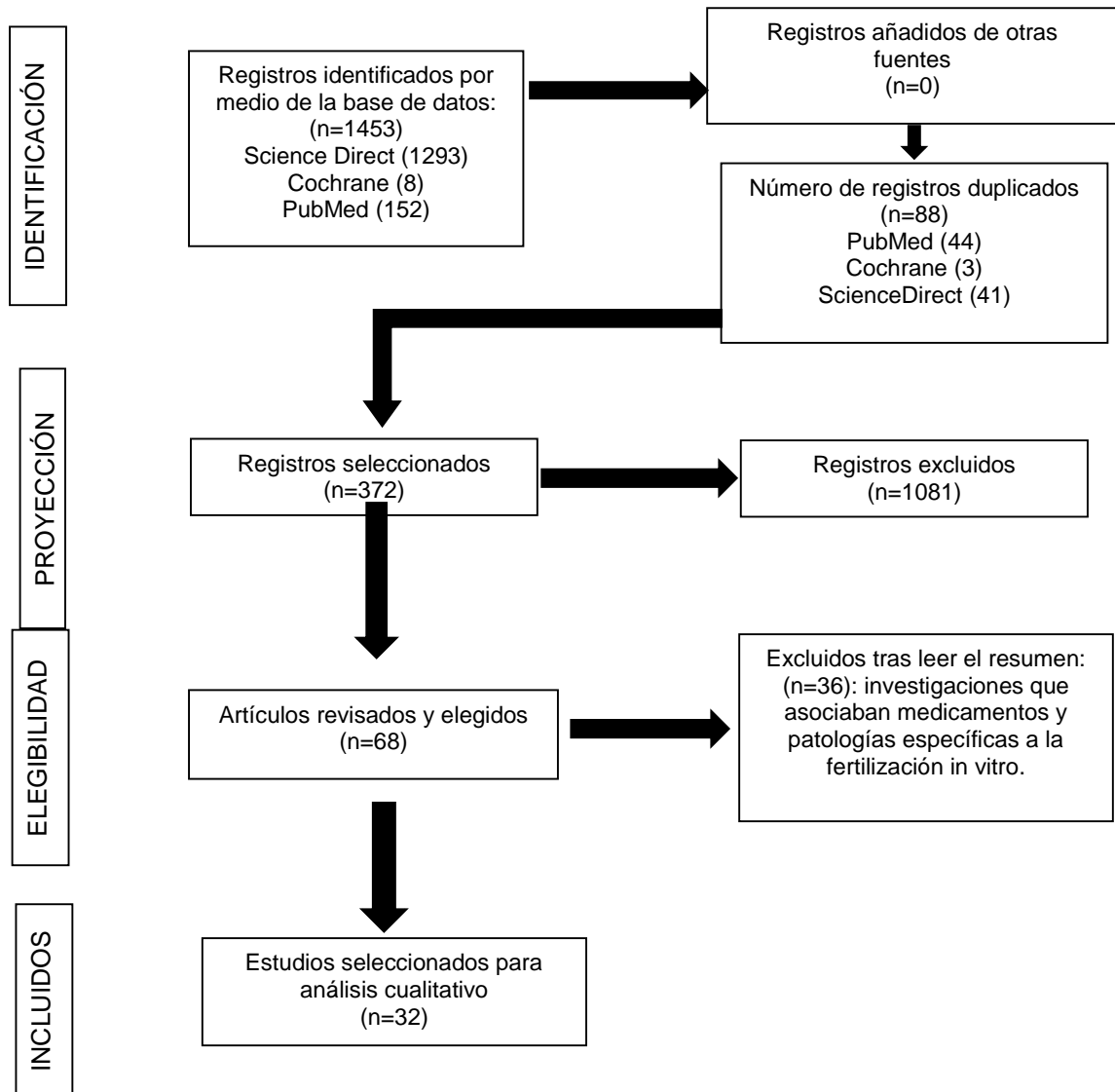
6.5 Síntesis y presentación de los resultados (Método PRISMA) y cuadro de síntesis

Los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión fueron evaluados y seleccionados mediante el método PRISMA (37). En el proceso de selección de los estudios se

evidenció que en ocasiones eran duplicadas, y otras correspondían a “literatura gris” las cuales no se incluyeron en este trabajo. Según la declaración PRISMA, el "texto completo" de los artículos previamente identificados se comparó con la lista en la publicación después de la selección de resúmenes; y todo el proceso de selección de estudios fue validado en un diagrama de flujo que estratificó las pérdidas en la selección de identificación-cribado-elegibilidad (flujograma 1).

7. RESULTADOS

Para la presente búsqueda bibliográfica se manejaron varias bases de datos en las cuales se hizo uso de palabras clave en donde, en primera instancia, se obtuvieron 1453 artículos distribuidos de la siguiente manera: 152 artículos en PubMed, 1293 artículos en Science Direct y 8 artículos en Cochrane.



Flujograma 1. Estrategia de selección de búsqueda de artículos PRISMA. Autor: Nataly Hurtado

Todos los artículos se obtuvieron de buscadores y páginas de revistas científicas por lo que no se extrajeron artículos extras en otras plataformas. Además, se pudo identificar que una parte de los

artículos estaban duplicados razón por la que se procedió a eliminarlos. Basado en la primera selección quedaron 372 estudios. Luego, se efectuó la aplicación de los criterios de exclusión con aquellos que no cumplían con las características requeridas quedando 68 artículos, de los cuales 36 más se excluyeron debido a diversos factores. Por consiguiente, se consideró 32 artículos para la presentación de resultados. Los antecedentes más relevantes de estos artículos como son: autor/es, tipo de estudio, objetivo, muestra y resultados se reflejan en la tabla 1, 2, 3.

5.1 Factores de riesgo

De esta manera, tras la revisión bibliográfica, la edad figura como un factor de riesgo para EE, donde a partir de los 30 años se adquiere un 20% de riesgo en padecer EE tras FIV (38). El índice de masa corporal (IMC) $<18.5 \text{ kg/m}^2$ ha figurado como riesgo (39). El antecedente de gravidez también eleva el riesgo de padecer EE (7). Otro factor identificado, es el antecedente de EE que, en los diferentes artículos, su riesgo llega a ser tan alto como 3.26 (12,40,41). También la cantidad de embriones transferidos eleva el riesgo conforme mayor sea el número de transferencia (7,13,38).

Uno de los factores mayormente indagados, fue la presencia de infertilidad por factor tubárico, donde 10 estudios encontraron un riesgo elevado hasta de 3.37 veces (7,12,13,30,38,40-45). Otro factor mayormente identificado en diferentes artículos, fue el espesor del endometrio al momento de la transferencia, destacando que, mientras más delgado sea el mismo, mayor será el riesgo de EE, donde un espesor menor a 8 mm presenta el riesgo más elevado (7,40,41).

Varios artículos identificaron que los diferentes protocolos de estimulación ovárica producen riesgo elevado de desencadenar un EE que van desde 1.25 a 4.5 veces (7,10,46), además, el número de ciclos anteriores de TRA en 2 o más ocasiones produce elevación del riesgo en un 21% (38).

Entre, los documentos se identifican que la etapa de división del embrión presenta mayor riesgo frente a la etapa de blastocisto (4,7,41). El tipo de transferencia de embrión (fresco o descongelado) se ha identificado como otro riesgo para la génesis de EE, los cuales presentan un riesgo similar (16,44,47). El tercer día de la transferencia de embriones se identificó como mayor riesgo para EE, frente al quinto día (12,45). También la reserva ovárica disminuida, ha sido establecida como un factor con elevado riesgo de EE (15,48).

El tipo de tratamiento realizado en un EE previo, fue identificado como factor de riesgo, donde el tratamiento clínico con metotrexato fue mayor frente al tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora o salpingectomía) (16,49), otras intervenciones quirúrgicas como cirugía pélvica distinta de la cesárea, cesárea, malformaciones uterinas, patologías uterinas, destacando el mayor riesgo en presencia de cirugía tubárica (tabla 1) (30,41).

Tabla 1. Factores de riesgo relaciones con el EE y la fertilización in vitro

AUTOR/ES	TIPO	SCIMAGO	OBJETIVO	PACIENTES	HALLAZGOS					
					Variables	OR	IC 95%	Valor p		
Jwa et al. (10)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Evaluar el riesgo de embarazos ectópicos para ciclos frescos según diferentes protocolos de estimulación ovárica.	68 851 embarazos clínicos después de transferencia embrionaria	Protocolo de estimulación ovárica	Solo Clomifeno	3.9	2.3-6.7	<0.05	
						Clomifeno + gonadotropina	4.5	2.6-7.7	<0.05	
						Agonista de GnRH	2.9	1.6-5.3	<0.05	
						Antagonista de GnRH	3.2	1.7-6.0	<0.05	
Londra et al. (46)	Estudio de cohorte histórico	Q1	Evaluar la asociación entre los diferentes protocolos de hiperestimulación ovárica y el EE en los ciclos de FIV en los ciclos de transferencia de embriones autólogos en fresco en los EEUU	136.605 embarazos clínicos	Ciclos con antagonistas de la GnRH		1.52	1.39-1.65	< 0.001	
					Ciclos con agonistas de GnRH		1.25	1.09-1.44	< 0.001	
Du et al. (12)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Comparar el riesgo de EE entre transferencias de embriones vitrificados el día 3, día 5 y día 6.	10 736 embarazos después de 23 730 ciclos de transferencia de embriones	EE anterior		1.59	1.15-2.19	<0.05	
					Infertilidad tubárica		2.50	1.65-3.80	<0.05	
					Día 5 de trasferencia de embriones		3.16	1.16-8.63	<0.05	
					Día 3 de trasferencia de embriones		4.04	1.83-8.95	<0.05	
Liu et al. (7)	Estudio de cohorte retrospectivo.	Q1	Investigar si el grosor endometrial influye en la incidencia de EE en ciclos de transferencia de embriones congelados.	16 556 pacientes 16 701 ciclos de embarazo intrauterino 488 ectópico 45 heterotópico	Gravidez >1		1.32	1.10 - 1.58	0.02	
					Infertilidad tubárica		1.88	1.58 - 2.25	0.00	
					Protocolo de estimulación moderada		1.47	1.16 - 1.86	0.00	
					Terapia de reemplazo hormonal		2.25	1.76 - 2.87	0.00	
					Número de embriones transferidos >2		1.36	1.00 - 1.84	0.04	
					Etapa de embrión	División	2.87	2.01 - 4.11	0.00	
						Espesor del endometrio, mm		<8	2.70	1.65 - 4.40
							8-9,9	2.06	1.33 - 3.20	0.00
		10 - 11.9	1.66	1.07 - 2.58	0.03					
Irani et al. (49)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q2	Determinar si los diferentes enfoques de tratamiento del EE, particularmente la salpingectomía unilateral y el metotrexato, afectan su tasa de recurrencia en pacientes que se someten a FIV.	594 pacientes con antecedentes de EE	Salpingectomía		1.4	0.5-3.8	>0.05	
Kim et al. (15)	Estudio observacional	Q2	Dilucidar la correlación entre la reserva ovárica y la incidencia de EE después de los ciclos de fertilización in vitro y transferencia de embriones	430 ciclos frescos de FIV/ET	Reserva ovárica disminuida		5.1	1.1-18.7	0.012	
Tan et al. (16)	Estudio de casos y controles emparejado	Q1	Estudiar los factores de riesgo de EE recurrente (R ER) en pacientes sometidas a FIV.	227 pacientes con EER y 908 pacientes con embarazo intrauterino (IUP)	Tratamiento del último EE	Operación conservadora	1.48	1.078-2.042	0.015	
						Metotrexato	1.729	1.007-2.967	0.047	
					Tipo de transferencia	Embrión descongelado	1.651	1.20-2.265	0.002	
Zhao et al. (40)	Estudio retrospectivo	Q1	Investigar las características del endometrio que tienen más probabilidad de inducir un EE	-5.960 pacientes	Espesor del endometrio (<8 mm)		3.270	1.11 - 9.61	0.031	
					Infertilidad por factor tubárico		2.221	1.19 - 4.14	0.012	
					Antecedentes de EE		1.573	1.10 - 2.24	0.012	
Liu et al. (30)	Estudio de casos y controles emparejado	Q2	Determinar los factores de riesgo asociados con el EE en pacientes sometidos a FIV-TE.	225 pacientes con EE y 900 con embarazo intrauterino	Infertilidad por factor tubárico		1.61	1.12 - 2.31	0.010	
					Cirugía pélvica distinta de la cesárea		2.07	1.34 - 3.19	0.001	
Santos et al. (13)	Análisis retrospectivo basado en la población	Q1	¿El avance de las tecnologías de reproducción asistida (TRA) y los cambios en la incidencia de causas específicas de infertilidad han	161967 ciclos de tratamiento.	Infertilidad por factor tubárico		2.23	1.93-2.58	<0.05	
					Número de embriones transferidos =2		1.29	1.11-1.49	<0.05	

			alterado las tasas de EE tras las TRA a lo largo del tiempo en el Reino Unido?		Número de embriones transferidos >3	1.69	1.35-2.11	<0.05	
Cai et al. (39)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Investigar la asociación entre el índice de masa corporal y el EE tras la transferencia de embriones.	16378 embarazos	IMC bajo	1.61	1.19-2.16		
Liu et al. (42)	Estudio retrospectivo	Q1	Explorar los factores de riesgo del EE tras la FIV	10109 pacientes	Infertilidad por factor tubárico	2.72	1.69-4.39	< 0.0001	
Bu et al. (43)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Explorar los factores que afectan a la incidencia del EE en la tecnología de reproducción asistida (TRA).	18.432 embarazos	Infertilidad por factor tubárico	1.71	1.44-2.04	0.000	
Jing et al. (47)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Aclarar los riesgos de resultados adversos del embarazo en pacientes y su descendencia después de la transferencia de embriones congelados (FET) durante un ciclo artificial (AC).	Ciclos artificiales: 2611 Ciclos naturales: 8425	AC-FET	1.738	1.086-2.781	0.021	
Jwa et al. (50)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Evaluar el riesgo de EE para los ciclos de TE única congelada-descongelada sobre la base de diferentes protocolos de preparación del endometrio	153.354 embarazos	Protocolo de preparación del endometrio con clomifeno	2.34	1.38 a 3.98	<0.05	
Muller et al. (44)	Revisión sistemática y metaanálisis	Q2	Analizar la incidencia y los factores de riesgo de EE tras el tratamiento de FIV	-542012. para la transferencia de embriones frescos y congelados	Infertilidad por factor tubárico	3.37	1.39-8,2	0.007	
Murtinger et al. (41)	Estudio retrospectivo unicéntrico	Q1	¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados al EE y cuál es la verdadera incidencia de embarazos ectópicos en un programa de FIV?	12.429 transferencias de blastocistos	Tasa de transferencia de embriones frescos	1.56	1.25 - 1.95	0.004	
					Antecedentes de EE	3.26	1.36 - 7.79	0.008	
					Cirugía tubárica o ambos	6.20	3.15 - 12.19	0.0001	
					Malformaciones uterinas	3.85	1.50 - 9.90	0.0052	
					Patologías uterinas	5.35	2.35 - 12.19	0.0001	
					Cirugías uterinas	2.29	1.17 - 4.48	0.0154	
					Acumulación endometrial subóptima	4.46	2.06 - 9.65	< 0.0001	
Transferencia de blastocistos	2.59	1.25 - 5.36	0.0102						
Perkins et al. (38)	Estudio retrospectivo	Q1	Evaluar las tendencias nacionales en la incidencia de embarazos ectópicos entre las usuarias de tecnología de reproducción asistida e identificar los factores de riesgo asociados al EE.	553.577 embarazos	Edad	30-34	1.21	1.10-1.33	< 0.0001
						35-37	1.18	1.06-1.31	< 0.0001
						38-40	1.19	1.06-1.34	< 0.0001
						41-43	1.23	1.04-1.45	< 0.0001
					Ciclos anteriores de TRA	2 o más	1.21	1.11-1.31	< 0.0001
					Diagnóstico de infertilidad	Factor tubárico	1.25	1.16-1.35	< 0.0001
					Número de embriones transferidos	3	1.3	1.12-1.56	< 0.0001
					>4	1.49	1.25-1.78	< 0.0001	
Trindade et al. (45)	Estudio retrospectivo	Q1	Investigar los posibles factores de riesgo implicados en el EE tras la FIV.	12.731 ciclos de transferencia	Día de la transferencia de embriones - D3	2.35	1.27-4.35	0.006	
					Dos o más embriones transferidos	2.26	1.01-5.21	0.05	
					Factor tubárico	2.08	1.25-3.44	0.04	
Lin et al. (48)	Estudio retrospectivo	Q2	La reserva ovárica disminuida puede predecir la aparición de EE	37094 ciclos frescos de transferencia en el día 3	Reserva ovárica disminuida	2.128	1.30 – 3.48	0.003	
Zeng et al. (4)	Metaanálisis	Q1	a realizar un meta-análisis para comparar la tasa de EE de la BT fresca con la congelada	251.762 ciclos	Blastocisto fresca (independientemente de si se transfiriere un embrión o dos o más)	1.62	1.38-1.91	<0.05	
OuYang et al. (8)	Revisión bibliográfica	Q2	Revisar si hay la posibilidad de desarrollar EE después de salpingectomía bilateral.	20 pacientes	Si existe la posibilidad de un EE después de la fertilización in vitro después de una salpingectomía bilateral.				

Abreviaturas: EER: embarazo ectópico recurrente, TRA: tecnología de reproducción asistida

Autor: Nataly Hurtado

5.2 Complicaciones

Dentro de las complicaciones del EE en las mujeres hospitalizadas por EE, la mortalidad aumentó de 0.29 a 1.65 por 1000 entre 1987-1991 y 2010-2015 ($p=0.06$); la morbilidad/mortalidad grave aumentó de 3.85% a 19,63% (51). Otras complicaciones fueron la hemorragia provocada por ruptura, infecciones, complicaciones anestésicas (52), donde se reveló que la hemorragia excesiva, el shock o la insuficiencia renal representaron el 67,4% de las muertes por EE entre las mujeres hospitalizadas en Estados Unidos (53), ciertas variables influenciaron en aumento del riesgo del EE roto, como son estado civil soltera o un periodo previo de amenorrea (54). Otras variables que aumentaron el riesgo de morbimortalidad fueron la edad de 15 a 24 años, enfermedad crónica genitourinaria, una neoplasia maligna/in situ, la obesidad y un trastorno sanguíneo, el cual se identificó como el mayor factor de riesgo de complicaciones (51).

Además, las mujeres de etnia negra que murieron por complicaciones relacionadas con el embarazo eran más jóvenes, tenían menos educación, más probabilidades de no estar casadas, más probabilidades de llegar tarde a la atención prenatal y más probabilidades de morir por complicaciones relacionadas con el EE que las mujeres blancas (tabla 2) (52).

Tabla 2. Las complicaciones que pueden ocurrir tras un embarazo ectópico.

AUTOR/ES	TIPO	SCIMAGO	OBJETIVO	PACIENTES	HALLAZGOS				
Fang et al. (53)	Estudio retrospectivo	Q1	Evaluar el valor predictivo del grosor del endometrio (EMT) durante los ciclos de FIV /inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) para el EE	3068 pacientes	El EE (EP) es una complicación grave de la tecnología de reproducción asistida (TRA) y puede aumentar el riesgo de mortalidad si se diagnostica erróneamente o no se trata a tiempo. Un estudio reveló que la hemorragia excesiva, el shock o la insuficiencia renal representaron el 67,4% de las muertes por EE entre las mujeres hospitalizadas en Estados Unidos				
Lisonkova et al. (51)	Estudio observacional de base poblacional.	Q1	Examinar la tendencia temporal de la mortalidad/morbilidad grave asociada a la hospitalización por EE	20 418	La hospitalización por EE disminuyó de 0.89 a 0.16 por 1000 mujeres en edad reproductiva entre 1987-1991 y 2010-2014 (p<0.001). Entre las mujeres en edad reproductiva, la mortalidad por EE se mantuvo estable (0.03 por 100 000); y la mortalidad/morbilidad grave aumentó entre las mujeres de 25 a 34 años (p=0.022). Entre las mujeres hospitalizadas por EE, la mortalidad aumentó de 0.29 a 1.65 por 1000 entre 1987-1991 y 2010-2015 (p=0.06); la morbilidad/mortalidad grave aumentó de 3.85% a 19,63% (RR=5,10. IC 95% 4.36 a 5,98; DR=15,78 por 100 mujeres, IC 95% 13.90 a 17,66; AOR para el cambio de 1 año fue 1,08, IC 95% 1,07 a 1,08).				
					Variables que aumentaron el riesgo de morbimortalidad		OR	IC 95%	Valor p
					Edad 15–24 años		1.41	1.25 - 1.60	<0.05
					Enfermedad crónica genitourinaria		1.72	1.36 - 2.18	<0.05
					Neoplasia maligna/in situ		4.21	1.93 - 9.16	<0.05
					Trastorno sanguíneo		4.77	3.79 - 6.01	<0.05
Solangon et al. (54)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles	Q1	¿Cuál es el riesgo de pérdida de un embarazo vivo de localización normal (eutópico) tras el tratamiento quirúrgico del EE extrauterino concomitante?	208 pacientes	EE roto	Estado civil soltera	3.63	1.33 – 9.93	0.01
						Periodo de amenorrea	2.69	1.56 – 4.64	<0.01
Creanga et al. (52)	Análisis retrospectivo basado en la población	Q1	Actualizar las estimaciones nacionales de mortalidad relacionada con el embarazo a nivel de población y examinar las características y las causas de las muertes relacionadas con el embarazo en Estados Unidos	20.959.533 de partos	Las mujeres negras que murieron por complicaciones relacionadas con el embarazo eran más jóvenes, tenían menos educación, más probabilidades de no estar casadas, más probabilidades de llegar tarde a la atención prenatal y más probabilidades de morir por complicaciones relacionadas con el EE que las mujeres blancas.				
					EE roto		97.1%		
					Infecciones		1%		
					Complicaciones anestésicas		1%		

Autor: Nataly Hurtado.

5.3 Prevención

Dentro de factores que pueden ayudar a disminuir el riesgo de aparición de un EE en FIV se encuentra el ciclo de transferencia congelada reduciendo hasta un 69% la probabilidad de EE (55), seguido por la fuente de esperma (pareja) con 66% de reducción (43), el grosor endometrial >8 mm (53,55,56), el estado blastocisto del embrión en la transferencia (10,50), la transferencia de embriones al quinto día (57) y la edad materna (joven) (tabla 3) (53,58).

Tabla 3. Medidas de prevención para el EE después de fertilización in vitro

AUTOR/ES	TIPO	SCIMAGO	OBJETIVO	PACIENTES	HALLAZGOS			
					Variables	OR	IC 95%	Valor p
Zhang et al. (55)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Evaluar el riesgo de EE de la transferencia de embriones	69756 ciclos de FIV- transferencia de embriones	Grosor del endometrio	0.78	0.74-0.81	< 0.001
					Ciclo de transferencia congelada	0.31	0.24-0.39	< 0.001
Xue et al. (58)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Investigar la diferencia en el tiempo hasta el embarazo (TTP) entre las mujeres con EE previo y las mujeres de control tras el tratamiento de FIV y la asociación entre el TTP y el número de ovocitos recuperados y embriones disponibles.	1097 mujeres	Edad materna	0.934	0.914-0.954	< 0.001
Li et al. (56)	Estudio retrospectivo	Q1	Estudiar si el cambio del grosor del endometrio entre el día de la administración de la gonadotropina coriónica humana (HCG) y el día de la transferencia de embriones (TE) tiene algún efecto sobre la tasa de embarazos ectópicos después de ciclos frescos de FIV/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI).	3134 pacientes	Compactación del endometrio	0.52	0.33 - 0.81	0.004
					Endometrio >8 mm	0.49	0.31- 0.79	0.0036
Fang et al. (53)	Estudio retrospectivo	Q1	Evaluar el valor predictivo del grosor del endometrio (EMT) durante los ciclos de FIV /inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) para el EE	3068 pacientes	Edad materna	0.911	0.868 - 0.957	<0.001
					Grosor endometrial >10mm	0.450	0.296 - 0.684	<0.001
Zhang et al. (57)	Metaanálisis	Q1	Comparar el riesgo de EE tras la transferencia de embriones en el día 3 (D3-ET) y en el día 5 (D5-ET)	143643 embarazos	Transferencia de embriones al día 5	0.67	0.54 - 0.85	<0.001
Jwa et al. (50)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Evaluar el riesgo de EE para los ciclos de TE única congelada-descongelada sobre la base de diferentes protocolos de preparación del endometrio	153.354 embarazos	Estado blastocisto del embrión en la transferencia	0.5	0.41 – 0.60	<0.001
Bu et al. (43)	Estudio de cohorte retrospectivo	Q1	Explorar los factores que afectan a la incidencia del EE en la tecnología de reproducción asistida (TRA).	18.432 embarazos	Fuente de espermatozoides (marido/donante)	0.335	0.177 – 0.632	0.001
Jwa et al. (10)	Estudio de cohorte retrospectivo basado en registros.	Q1	Evaluar el riesgo de embarazos ectópicos para ciclos frescos según diferentes protocolos de estimulación ovárica.	68 851 embarazos	Estado blastocisto del embrión en la transferencia	0.81	0.68 – 0.97	0.001

Autor: Nataly Hurtado

8. DISCUSIÓN

Xu et al. (11) manifiestan que, hasta la fecha, no existe un modelo reconocido para predecir el EE en mujeres que se someten a FIV. Por lo que en los centros reproductivos se dedica gran cantidad tiempo y recursos al seguimiento de las mujeres con embarazos precoces para identificar a tiempo el EE y prevenir sus complicaciones.

Naredi et al. (14) mencionan que el uso de la tecnología de reproducción asistida aumenta el riesgo de EE en comparación con los embarazos espontáneos con una tasa que varía del 0.8% al 8,6%. En concordancia con ello, Kim et al. (15) indican que, los factores relacionados con EE tras la FIV pueden ser iatrogénicos, embrionarios o de origen materno, por lo que Tan et al. (16) alude a que las mujeres en riesgo pueden ser identificadas en las primeras etapas de TRA y recibir un tratamiento oportuno que proteja su capacidad reproductiva y evite complicaciones.

8.1 Factores de riesgo

En comparación con los ciclos naturales, todos los protocolos de estimulación ovárica se asociaron con un riesgo significativamente mayor de EE; los protocolos de estimulación ovárica que utilizaban clomifeno tenían el mayor riesgo de EE; y el riesgo significativamente mayor de EE con la estimulación ovárica se observó sólo cuando el número de ovocitos recuperados era <8 (10).

Una posible explicación de la mayor tasa de EE en todos los protocolos de estimulación ovárica, en comparación con el ciclo natural, es la alteración del medio hormonal, especialmente de los niveles de estradiol y progesterona durante el periodo de implantación. Un estudio que investigó la actividad ciliar utilizando muestras epiteliales de trompas de Falopio humanas demostró que un mayor nivel de progesterona en los medios de cultivo se asociaba con una menor frecuencia del ritmo ciliar (CBF) (59). Pero también se ha sugerido realizar más estudios para investigar los posibles factores de confusión de los diferentes protocolos de estimulación ovárica y el riesgo de EE para ampliar nuestros hallazgos (10).

La tasa de EE significativamente menor observada en las transferencias de embriones vitrificados del día 6 que en las transferencias de embriones vitrificados del día 5 y del día 3 indica que los factores embrionarios pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis del EE tras la FIV. Además, el estadio de los blastocistos muestra que los embriones de día 6 tenían más probabilidades de eclosionar o nacer en comparación con los de día 5. En la práctica diaria de

muchos centros, los blastocistos descongelados, independientemente del día específico de vitrificación, se transfieren al útero el 7º día después de la administración de hCG (o 5 días en los ciclos de terapia hormonal), mientras que los embriones descongelados del día 3 se transfieren 2 días antes (12).

Trindade et al. (45) encontraron un riesgo 2.3 veces mayor de EE tras la transferencia de embriones en el día 3, coincidente con hallazgos anteriores (12,57). Se ha demostrado que los blastocistos tienen un mayor potencial de implantación general, un mayor diámetro y un menor tiempo antes de la implantación, y estos factores están relacionados con un menor riesgo de viaje retrógrado hacia las trompas de Falopio, lo que disminuye la implantación ectópica (45). Además, la dirección principal de las ondas contráctiles uterinas después de la ovulación es desde el cuello uterino hacia el fondo uterino, y estas contracciones uterinas retrógradas disminuyen progresivamente en frecuencia y amplitud hacia el día 6 o 7 después del disparo de hCG.

Por lo tanto, la transferencia de embriones en el día 5 podría reducir la probabilidad de implantación ectópica en comparación con la transferencia de embriones en el día 3. En contraste con el estudio de Fang et al. (53) y Trindade et al. (45) mencionan que no se encontró diferencias en la incidencia de EE entre las transferencias de embriones del día 3 y del día 5; pero podría deberse a una potencia estadística limitada (45). Mientras que, Gordon et al. (19) no recomienda la transferencia de embriones del día 5 en lugar del día 3 debido a un aumento del 0.3% en la incidencia de EE.

El grosor endometrial también juega un factor importante ya que Liu et al. (7) y Fang et al. (53) indican que un endometrio delgado (<8mm) se asocia no solo con una mayor tasa de EE sino también con una menor tasa de natalidad y un mayor riesgo de complicaciones obstétricas. Sin embargo, Zhao et al. (40) sugiere que no hay un consenso sobre que grosor endometrial es aplicable para la prevención de EE.

Así pues, el endometrio representa un prometedor marcador cuantitativo de la receptividad endometrial y la contractibilidad uterina en un ciclo de transferencia de embriones. Un estudio sugiere que las mujeres con antecedentes de EE tienen un riesgo de recurrencia del EE un 40% mayor después de la FIV en comparación con las mujeres sin antecedentes de EE (49). La transferencia de embriones en pacientes con mayor riesgo de EE, como un ciclo de reemplazo hormonal con endometrio delgado o una paciente con antecedentes de EE con un endometrio

delgado, debe ser evaluada seriamente para determinar si debe proceder. Además, otro mecanismo hipotético de la EE son las señales contradictorias para el embrión procedentes de los epitelios uterino y de Falopio (7)

En consonancia con algunos estudios anteriores (12,57,60), Zhao et al. (40) determinaron que la transferencia de embriones en fase de clivaje fue un factor de riesgo de EE en su estudio. Los embriones en esta fase podrían ser más propensos a "viajar por ahí", a diferencia de los blastocistos (BT) que tienden a buscar inmediatamente el contacto y el apego. Siendo demostrado que la transferencia de embriones en etapa de blastocisto reduce la prevalencia de EE en los ciclos de TRA (61–63).

Esta sugerencia se basa en la fisiología de la implantación humana, en la que el embrión entra en la cavidad uterina en la fase de desarrollo del blastocisto, y cuando se transfiere al útero durante el ciclo de FIV, tiene un diámetro mayor, un tiempo más corto antes de la implantación y una menor probabilidad de migración a la trompa de Falopio (9,44). También se ha postulado que la disminución de la contractilidad uterina (cérvix a fondo) debido a la influencia de la progesterona en la fase lútea (día 6-7 después de la recogida del ovocito) es un factor que minimiza el viaje retrógrado del embrión (62).

Sin embargo, algunos estudios (61) sugieren que la aparición de EE no está influida por el estadio de los embriones. De hecho, algunos informes sugieren incluso que la transferencia de blastocistos podría aumentar el riesgo de EE debido a las tasas de implantación potencialmente más altas de cada blastocisto (40).

La resección de las trompas de Falopio es un procedimiento quirúrgico común en ginecología, y con el progreso de la investigación relacionada y los cambios de paradigma, la tasa de salpingectomía bilateral está aumentando gradualmente (51,64). Las localizaciones más comunes del EE luego de la salpingectomía son el muñón de la trompa de Falopio y el cornete uterino, seguidos de la cavidad abdominal, el retroperitoneo y los ovarios. Además, los clínicos deben tener cuidado con la posibilidad de un embarazo heterotópico en el momento del diagnóstico inicial (8)

Esto sugiere que debe seleccionarse la salpingectomía en el lado afectado cuando haya una indicación quirúrgica de un EE. Además, durante el curso del tratamiento con TRA, deberían

realizarse selectivamente ciclos en fresco o transferencias de embriones de blastocitos para las poblaciones con alto riesgo de EE recurrente (16).

Además, la salpingectomía unilateral y el tratamiento con metotrexato se asocian a una tasa de recurrencia comparable en las pacientes sometidas a FIV. Aproximadamente el 98% de EE se producen en la trompa de Falopio. Por ello, varias teorías han postulado que la EE es el resultado de un impedimento en el transporte de ovocitos secundario a una patología de las trompas de Falopio. Entre las posibles explicaciones se encuentran la disfunción ciliar de la trompa de Falopio, los espasmos del miosálpinx secundarios a la liberación de prostaglandinas, o una inadecuada relajación del miosálpinx (49).

También, las mujeres con infertilidad que se han sometido a una cirugía pélvica distinta de la cesárea suelen padecer obstrucción tubárica, inflamación pélvica, ligadura de trompas y otras afecciones, todas las cuales indican daño o mal funcionamiento tubárico y tienen un papel predominante papel en la patogenia del desarrollo del EE (30).

Se ha concluido que la tasa de recurrencia de EE se correlaciona significativamente con el número de EE anteriores, independientemente del tratamiento de estos EE (41). El tratamiento con metotrexato se asocia a una tasa de recurrencia de EE similar a la de la salpingectomía unilateral en pacientes sometidas a FIV. Por lo tanto, el riesgo de recurrencia no debería ser una razón para favorecer la salpingectomía en lugar del metotrexato en esta población. Además, el metotrexato puede considerarse el tratamiento de primera línea para la mayoría de las EE tempranas no rotas, incluso en pacientes sometidas a FIV (49).

La reserva ovárica es un factor importante en la concepción inducida por la tecnología de reproducción asistida. La reserva ovárica puede influir en la tasa de éxito del embarazo por FIV, aunque no sea por sí misma una causa suficiente (15). Aunque se han sugerido algunos marcadores sustitutos para la reserva ovárica, la hormona foliculoestimulante (FSH) basal y la Hormona antimülleriana (AMH) están reconocidas como marcadores clínicamente disponibles y útiles en la actualidad (65). Aunque la AMH ha sido considerada como el mejor marcador sustituto de la reserva ovárica, algunos informes han mostrado una discordancia entre la AMH y los recuentos de folículos antrales o la respuesta ovárica a la estimulación (66).

En contraste, Tan et al (16) en su trabajo manifestaron que no fue un factor de riesgo de EE la reserva ovárica, aunque esto podría deberse a la escasa proporción de pacientes en la población del estudio con endometriosis o reserva ovárica disminuida.

En cuanto a la transferencia de múltiples embriones, aunque algunos estudios (7,38,63) informaron de que era un factor de riesgo de EE, otro consideró que en realidad no tenía ningún impacto (30). La disminución de la transferencia de tres o más embriones durante los ciclos de TRA también puede contribuir a la disminución de las tasas de EE. Se ha observado una relación dosis-respuesta entre el riesgo de EE y el número de embriones transferidos durante un ciclo de TRA (38).

Los resultados de múltiples estudios ilustraron que el factor tubárico fue un factor de riesgo independiente para desarrollar EE tras la FIV (13,30,38,39,42,43). En el estudio de Cali et al (39), la infertilidad por factor tubárico aumentó el riesgo de EE en más del doble, resultados que se apoyan en estudios anteriores (7,30,38).

Cai et al. (39) identificaron que un IMC bajo se ha asociado con la génesis de EE y a un mayor número de abortos espontáneos y a un menor número de nacidos vivos tras la FIV, lo que puede indicar un entorno uterino subóptimo para el desarrollo del embrión en mujeres con bajo peso. Las hormonas relacionadas con la regulación de la energía y los factores de crecimiento, como la leptina y el factor de crecimiento insulínico (IGF)-1, pueden alternar significativamente en las mujeres con un IMC bajo. Estas hormonas y factores de crecimiento pueden participar en la implantación y el desarrollo del embrión y sus niveles séricos pueden predecir los resultados de las TRA (67,68).

Los pacientes con bajo peso pueden tener estilos de vida diferentes a los de la población con peso normal o enfermedades crónicas que no se examinan en el proceso de los tratamientos de infertilidad. Por ejemplo, el tabaquismo puede reducir la ingesta de alimentos, estar asociado a enfermedades preclínicas y agruparse con otros comportamientos que pueden afectar al IMC. La asociación entre el IMC y los resultados reproductivos debe interpretarse con precaución, ya que el propio IMC es también una consecuencia de diversos factores fisiológicos y ambientales (39). En contraparte, el estudio de Murtinger et al. (41) afectaron a la tasa de embarazo ectópico

Perkins et al. (38), Jwa et al. (10) y Zargar et al. (23) identificaron que los ciclos frescos tuvieron la tasa más alta de EE, posiblemente por los niveles hormonales elevados que se observan con la

estimulación ovárica utilizada en los ciclos frescos pueden alterar el entorno uterino durante la transferencia del embrión, causando un aumento de la contractilidad uterina, y dar lugar a un movimiento retrógrado del embrión hacia la trompa de Falopio. Las mujeres que se someten a ciclos de donantes y a ciclos congelados-descongelados tienen menos probabilidades de haber tenido una hiperestimulación ovárica controlada y, por tanto, menos probabilidades de tener niveles hormonales elevados.

Coincidentes con estudios anteriores, mediante el registro japonés de TRA, Ishihara et al. (69) demostraron por primera vez que los ciclos de transferencia de embriones en fresco tenían un riesgo significativamente mayor de EE que los ciclos de transferencia congelados. Además, Hu et al. (18) y Jing et al. (47) agregan que la transferencia de embriones congelados ocurre en un ambiente uterino similar a la concepción natural por lo que la incidencia se reduce.

8.2 Complicaciones

Dentro de las complicaciones del EE en las mujeres hospitalizadas por EE, la mortalidad aumentó de 0,29 a 1.65 por 1000 entre 1987-1991 y 2010-2015 ($p=0.06$); la morbilidad/mortalidad grave aumentó de 3.85% a 19,63% (51). Cada EE pone a la mujer en riesgo de morbilidad y mortalidad, a corto plazo por hemorragias intraperitoneales, ruptura de trompas uterinas y el sálpinx o complicaciones correlacionadas con el manejo, y a largo plazo por subfertilidad, dolor o problemas psicológicos en parejas infértiles (4).

Además de ello, se va evidenciado que alrededor de las complicaciones existen factores que incrementan el riesgo a padecerlas cuando existe un EE, de las que resaltan la presencia de un trastorno sanguíneo, pero en su mayoría la preceden patologías crónicas. Además, las mujeres de etnia negra tuvieron más probabilidades de fallecer por complicaciones relacionadas con el EE que las mujeres blancas (52).

8.3 Prevención

Las estrategias para reducir las tasas de EE son limitadas, por lo que, es fundamental identificar los factores de riesgo (tabla 1). Sin embargo, se han desarrollado varias pautas con el fin de prevenir el EE coexistente con FIV (7), donde los médicos deben estar alertas de que se transfirió más de un embrión o que se realizó una hiperestimulación ovárica durante el embarazo, cambios

anormales en la gonadotropina coriónica humana después de la FIV, estudios de imagen para un diagnóstico precoz (70).

Dentro de los factores de protección identificados encuentra el ciclo de transferencia congelada (55), y el estado blastocisto del embrión en la transferencia (10,50), en consonancia con el estudio de Zeng et al. (4) identificó que el BT congelada simple reduce la tasa de EE en comparación con la BT fresca simple (0.78% frente al 1.2%). La BT doble congelada tiene una tasa de EE menor que la BT doble fresca (1.1% frente a 1.9%). En comparación con la BT doble, la política de BT única se asoció con una reducción significativa de la incidencia de EE (1.0% frente a 1.7%). Estos hallazgos también son coherentes con resultados de un metaanálisis por parte Muller et al. (44).

Así mismo, la técnica de transferencia de embriones del médico podría ser un factor iatrogénico, ya que el embrión o blastocisto puede pasar a uno de los sitios de punción creados por la aguja de aspiración, de esta forma durante los ciclos de transferencia de embriones en fresco, la lesión ovárica después de la recuperación de ovocitos puede brindar una oportunidad para la implantación ectópica (15,70).

Además, las pautas actuales recomiendan la transferencia de un solo embrión en pacientes con buen pronóstico, para disminuir el riesgo de embarazo múltiple, asociado con un aumento del riesgo de morbilidad materna y fetal. Por esta misma razón, se recomienda que los pacientes se abstengan de tener relaciones sexuales sin protección durante los ciclos de FIV (71). Santos et al. (13) sugiere que se debería revisar la posibilidad de aplicar una política de transferencia de un solo blastocisto en poblaciones seleccionadas, ya que esto reduciría no sólo las tasas de embarazos múltiples y la morbilidad materna y neonatal, sino también las tasas de EE y la morbilidad y mortalidad maternas relacionadas con la misma.

9. LIMITACIONES

Debido a la falta de estudios realizados en Latinoamérica no se pudo valorar en mejor medida factores de riesgo, complicaciones, ya que, la mayoría de estudios identificados pertenecen a realidades ajenas, como de países desarrollados con amplia experiencia en terapias de FIV.

Otro limitante fue la falta de acceso a base de datos pagadas, debido a la limitante económica.

10. CONCLUSIONES

Los factores relacionados con embarazo ectópico tras la fertilización in vitro pueden ser iatrogénicos (número de embriones transferidos, protocolos de estimulación ovárica, día de la transferencia embrionaria, cirugías previas, temperatura del embrión transferido), embrionarios (etapa embrionaria al momento de la transferencia) o de origen materno (factor tubárico, grosor endometrial, reserva ovárica, IMC bajo, la edad).

No se conoce la razón exacta de los mecanismos patogénicos del EE, investigaciones apoyan la hipótesis de que la causa principal de la implantación tubárica es el mal funcionamiento de la propia trompa, aunque también pueden estar implicados factores embrionarios y uterinos. Otra explicación sería la alteración de la función tubárica y de la receptividad endometrial.

La morbilidad/mortalidad aumentó por EE entre 1987-1991 y 2010-2015, complicaciones relevantes fueron la hemorragia provocada por ruptura de EE, infecciones, complicaciones anestésicas; con variables que aumentaron el riesgo de morbimortalidad (edad de 15 a 24 años, enfermedad crónica genitourinaria, neoplasia maligna/in situ, obesidad y trastorno sanguíneo).

Las estrategias para reducir las tasas de EE son limitadas, por lo que, es fundamental identificar los factores de riesgo. Dentro de factores protectores se encuentra el ciclo de transferencia de un embrión congelado, la fuente de esperma de la pareja, el grosor endometrial >8 mm, el estado blastocisto del embrión transferido, la transferencia de embriones al quinto día y la edad materna joven.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599–606.
2. Xue Y, Tong X, Zhang H. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization treatment in women with previous recurrent ectopic pregnancy. *PLoS One*. 2022;17(8):1–13.
3. Refaat B, Dalton E, Ledger W. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: Pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;13(1):1–18.
4. Zeng M, Li L. Frozen blastocyst transfer reduces incidence of ectopic pregnancy compared with fresh blastocyst transfer: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(2):93–9.
5. Maheshwari A. In vitro fertilisation. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2020;30(2):48–54.
6. Hilbert S, Gunderson S. Complications of Assisted Reproductive Technology. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(2):239–49.
7. Liu H, Zhang J, Wang B. Effect of endometrial thickness on ectopic pregnancy in frozen embryo transfer cycles: an analysis including 17,244 pregnancy cycles. *Fertil Steril*. 2020;113(1):131–9.
8. OuYang Z, Yin Q, Wu J. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization after bilateral salpingectomy: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;254(6):11–4.
9. Krishnamoorthy K, Greenberg P, Perlman B. The incidence of ectopic/heterotopic pregnancies after blastocyst-stage frozen-thawed embryo transfers compared with that after cleavage-stage: a Society for Assisted Reproductive Technologies Clinical Outcomes Reporting System study. *F&S Reports*. 2021;2(4):421–7.
10. Jwa S, Seto S, Takamura M. Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1198–206.
11. Xu H, Feng G, Wei Y. Predicting ectopic pregnancy using human chorionic gonadotropin

- (hCG) levels and main cause of infertility in women undergoing assisted reproductive treatment: Retrospective observational cohort study. *JMIR Med Informatics*. 2020;8(4):1–9.
12. Du T, Chen H, Fu R. Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6. *Fertil Steril*. 2017;108(1):108–16.
 13. Santos S, Tournaye H, Polyzos N. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: A 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies. *Hum Reprod*. 2016;31(2):393–402.
 14. Naredi N, Singh S, Gurmeet P. Fresh versus frozen embryo transfer after an in vitro fertilization cycle: Is there a difference in the ectopic pregnancy rate? *Med J Armed Forces India*. 2021;77(2):175–80.
 15. Kim S, Kim Y, Shin J. Correlation between ovarian reserve and incidence of ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Yonsei Med J*. 2019;60(3):285–90.
 16. Tan Y, Bu Z, Shi H. Risk Factors of Recurrent Ectopic Pregnancy in Patients Treated With in vitro Fertilization Cycles: A Matched Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(9):1–7.
 17. Étienne B, Claude N, Grégory A. Laparoscopic management of an ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer at CHRACERH: A case report. *Laparosc Endosc Robot Surg*. diciembre de 2018;1(3):70–3.
 18. Hu Z, Li D, Chen Q. Differences in Ectopic Pregnancy Rates between Fresh and Frozen Embryo Transfer after In Vitro Fertilization: A Large Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(12):112–9.
 19. Gordon C, Keefe K. Is timing everything? Risk of ectopic pregnancy in day 3 versus day 5 transfer. *F&S Reports*. 2021;2(4):370–1.
 20. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan nacional de desarrollo 2021-2025. 2021. p. 1–84.
 21. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38 p.

22. Matos H, Rodríguez O, Estrada G. Caracterización de embarazo Ectópico. *Rev inf cient.* 2018;97(6):1–9.
23. Zargar M, Dehdashti S, Najafian M. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization using fresh or frozen embryo transfer. *J Bras Reprod Assist.* 2021;25(4):570–4.
24. Wu Y, Chen W, Zhou L. Single embryo transfer improve the perinatal outcome in singleton pregnancy. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(19):3266–71.
25. Herrera M, Pinillo Á, Couret M. Embarazo ectópico del segundo trimestre. *Rev Cuba Ginecol y Obstet.* 2017;43(3):143–52.
26. Pontius E, Vieth J. Complications in Early Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(2):219–37.
27. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Embarazo ectópico. *EMC - Tratado Med.* 2017;21(3):1–5.
28. Stabile G, Romano F, Buonomo F. Conservative Treatment of Interstitial Ectopic Pregnancy with the Combination of Mifepristone and Methotrexate: Our Experience and Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2020;2020(6):1–7.
29. Layden E, Madhra M. Ectopic pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2020;30(7):205–12.
30. Liu X, Qu P, Bai H. Endometrial thickness as a predictor of ectopic pregnancy in 1125 in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a matched case–control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(6):1797–803.
31. Refaat B, Simpson H, Britton E. Why does the fallopian tube fail in ectopic pregnancy? The role of activins, inducible nitric oxide synthase, and MUC1 in ectopic implantation. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1115–23.
32. Refaat B. Role of activins in embryo implantation and diagnosis of ectopic pregnancy: A review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12(1):1–8.
33. Shaw J, Dey S, Critchley H. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):432–44.
34. Revel A, Ophir I, Koler M. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Hum*

- Reprod. 2008;23(6):1372–6.
35. Jia Z, Shuang L, Xiao W. Eutopic or Ectopic Pregnancy: A Competition between Signals Derived from the Endometrium and the Fallopian Tube for Blastocyst Implantation. *Placenta*. 2009;30(10):835–9.
 36. Shao R, Nutu M, Weijdegård B. Clomiphene citrate causes aberrant tubal apoptosis and estrogen receptor activation in rat fallopian tube: Implications for tubal ectopic pregnancy. *Biol Reprod*. 2009;80(6):1262–71.
 37. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1–34.
 38. Perkins K, Boulet S, Kissin D. Risk of Ectopic Pregnancy Associated With Assisted Reproductive Technology in the United States, 2001–2011. *Obstet Gynecol*. 2018;125(1):70–8.
 39. Cai J, Liu L, Jiang X. Low body mass index is associated with ectopic pregnancy following assisted reproductive techniques: a retrospective study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2021;128(3):540–50.
 40. Zhao Y, Liu D, Liu N. An Endometrial Thickness < 8 mm Was Associated With a Significantly Increased Risk of EP After Freeze-Thaw Transfer: An Analysis of 5,960 Pregnancy Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(6):1–8.
 41. Murtinger M, Wirleitner B, Schuff M. Suboptimal endometrial-embryonal synchronization is a risk factor for ectopic pregnancy in assisted reproduction techniques. *Reprod Biomed Online*. agosto de 2020;41(2):254–62.
 42. Liu J, Kong H, Yu X. The role of endometrial thickness in predicting ectopic pregnancy after in vitro fertilization and the establishment of a prediction model. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(9):1–10.
 43. Bu Z, Xiong Y, Wang K. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6-year, single-center study. *Fertil Steril*. 2016;106(1):90–4.

44. Muller V, Makhmadalieva M, Kogan I. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization: meta-analysis and single-center experience during 6 years. *Gynecol Endocrinol.* 2018;32:69–74.
45. Trindade V, Hentschke M, Dornelles V. Tubal factor, cleavage stage and more than one embryo transferred were risk factors associated with ectopic pregnancy after assisted reproductive treatment. *J Bras Reprod Assist.* 2022;26(2):321–8.
46. Londra L, Moreau C, Strobino D. Is the type of gonadotropin-releasing hormone suppression protocol for ovarian hyperstimulation associated with ectopic pregnancy in fresh autologous cycles for in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2016;106(3):666–72.
47. Jing S, Li X, Zhang S. Increased pregnancy complications following frozen-thawed embryo transfer during an artificial cycle. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(5):925–33.
48. Lin S, Yang R, Chi H. Increased incidence of ectopic pregnancy after in vitro fertilization in women with decreased ovarian reserve. *Oncotarget.* 2017;8(9):14570–5.
49. Irani M, Robles A, Gunnala V. Unilateral Salpingectomy and Methotrexate Are Associated With a Similar Recurrence Rate of Ectopic Pregnancy in Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(5):777–82.
50. Jwa S, Takamura M, Kuwahara A. Effect of endometrial preparation protocols on the risk of ectopic pregnancy for frozen embryo transfer. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8.
51. Lisonkova S, Tan J, Wen Q, et al. Temporal trends in severe morbidity and mortality associated with ectopic pregnancy requiring hospitalisation in Washington State, USA: A population-based study. *BMJ Open.* 2019;9(2):1–8.
52. Creanga A, Berg C, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):5–12.
53. Fang T, Chen M, Yu W. The predictive value of endometrial thickness in 3117 fresh IVF/ICSI cycles for ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(8):102–7.
54. Solangon SA, Otify M, Gaughran J, et al. The risk of miscarriage following surgical treatment of heterotopic extrauterine pregnancies. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(1):1–8.

55. Zhang X, Ma C, Wu Z. Frozen–Thawed Embryo Transfer Cycles Have a Lower Incidence of Ectopic Pregnancy Compared With Fresh Embryo Transfer Cycles. *Reprod Sci.* 2018;25(9):1431–5.
56. Li Q, Liu A, Shen H. Endometrial compaction after human chorionic gonadotrophin administration reduces ectopic pregnancy rate following fresh embryo transfer in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in patients with non-thin endometrium: a retrospective. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):1–9.
57. Zhang B, Cui L, Tang R. Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 Embryo Transfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):169–72.
58. Xue Y, Zhang F, Zhang H. Time to pregnancy in women with previous ectopic pregnancy undergoing in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–9.
59. Paltieli Y, Eibschitz I, Ziskind G. High Progesterone Levels and Ciliary Dysfunction—A Possible Cause of Ectopic Pregnancy. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(2):103.
60. Fang C, Huang R, Wei L, et al. Frozen-thawed day 5 blastocyst transfer is associated with a lower risk of ectopic pregnancy than day 3 transfer and fresh transfer. *Fertil Steril.* el 1 de marzo de 2015;103(3):655-661.e3.
61. Cheng L, Lin P, Huang F. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;54(5):541–5.
62. Li C, Zhao W, Zhu Q. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15(1):187–90.
63. Rombauts L, McMaster R, Motteram C, et al. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2017;30(12):2846–52.
64. Elson C, Salim R, Potdar N, et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* el 1 de diciembre de 2016;123(13):e15–55.

65. Zakhari A, Ates S, Shaulov T. Does ovarian reserve affect outcomes in single ideal blastocyst transfers in women less than 40 years of age? *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):233–9.
66. Alebić M, Stojanović N, Dewailly D. Discordance between serum anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts: not only technical issues. *Hum Reprod.* 2018;33(6):1141–8.
67. Catteau A, Caillon H, Barrière P. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):320–41.
68. Yu M, Cui X, Wang H. FUT8 drives the proliferation and invasion of trophoblastic cells via IGF-1/IGF-1R signaling pathway. *Placenta.* 2019;75(6):45–53.
69. Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan. *Fertil Steril.* el 1 de mayo de 2011;95(6):1966–9.
70. Huang Y, Huang Q, Liu J, et al. Concurrent Ovarian and Tubal Ectopic Pregnancy After IVF-ET: Case Report and Literature Review. *Front Physiol.* 2022;13(April):1–5.
71. Hamlin A, Bauer J, Polotsky A. Ruptured ectopic pregnancy following a cycle of freeze-all in vitro fertilization: A case report. *Case Reports Women's Heal.* julio de 2018;19(8):67–72.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Nataly Estefanía Hurtado Guncay portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0301964078**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Embarazo Ectópico asociado a la fertilización in vitro”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **21 de noviembre de 2022**



Nataly Estefanía Hurtado Guncay

C.I. 0301964078