

GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA **(Pregnancy of Unknown Location –PUL–)**

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

El término gestación de localización incierta (PUL -*Pregnancy of Unknown Location*-) se utiliza para definir a la paciente con un test positivo de embarazo, pero sin poder objetivar signos de gestación intra ni extrauterina. Su diagnóstico ha aumentado como consecuencia del desarrollo de técnicas de alta sensibilidad para la detección de la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica (β hCG) así como la mejora en la ecografía transvaginal.

Esta situación puede incluir gestaciones intrauterinas precoces, gestaciones no evolutivas intra o extrauterinas, así como gestaciones ectópicas. En la mayoría de los casos existe bajo riesgo de complicaciones maternas. Sin embargo, se debe de garantizar un seguimiento hasta que se alcance un diagnóstico final debido al riesgo de gestación ectópica (6-20% de las PUL).

La tasa de PUL en mujeres que realizan una valoración precoz de la gestación varía entre 7-30%, siendo mayor la incidencia en caso de baja calidad ecográfica, inexperiencia del examinador, patología ovárica o uterina que dificulten la visualización de la cavidad uterina y/o los anejos. La *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) sugiere que la incidencia de PUL debe de ser inferior al 15%.

Las gestaciones de localización incierta representan un consumo sustancial de recursos sanitarios, así como una fuente de estrés para las pacientes que en ocasiones reciben informaciones discrepantes, por lo que es imprescindible racionalizar su manejo. Debido a que las pacientes se presentan cada vez de forma más precoz a los servicios sanitarios y a menudo con escasa clínica y teniendo en cuenta que tanto el tratamiento médico como el quirúrgico no están exentos de riesgos, se debe ser prudente en la indicación de intervención en estas pacientes. El objetivo de este protocolo es optimizar el manejo de las PUL en nuestro contexto.

2. DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El término PUL es utilizado para una situación clínica transitoria hasta tener un diagnóstico final que puede ser una gestación intrauterina viable, una gestación no viable (intra o extrauterina), una gestación ectópica o más infrecuentemente una PUL persistente.

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

Los diagnósticos diferenciales principales de la PUL se realizan con:

- **Gestación intrauterina incipiente:** En caso de visualizarse un saco intrauterino sin estructuras embrionarias, existe la posibilidad de que se trate de una gestación incipiente. Es conveniente actuar con prudencia, dado que la gestación intrauterina viable es el desenlace más frecuente de la PUL.
- **Pérdida gestacional:** Dificultad en el diagnóstico diferencial debido a que el grosor endometrial medido mediante ecografía transvaginal no predice con fiabilidad la existencia de vellosidades coriales. De modo similar al caso anterior, es conveniente actuar con prudencia para evitar la realización de legrado aspirativo en presencia de una eventual gestación intrauterina viable.
- **Gestación ectópica:** A pesar de que la gran mayoría de PUL (80-96%) no resultan ser gestaciones ectópicas, el potencial riesgo de morbilidad materna derivado de un diagnóstico erróneo debe ser considerado.

Para realizar el diagnóstico diferencial nos basaremos en:

2.1 Anamnesis y exploración física:

Son factores de riesgo de gestación ectópica las condiciones que impliquen daño a las trompas de Falopio: antecedente de embarazo ectópico o cirugía tubárica previa, enfermedad inflamatoria pélvica, DIU, oclusión tubárica bilateral, esterilidad, técnicas de reproducción asistida, tabaquismo.

Exploración física: se realizará valoración de metrorragia y dilatación cervical.

2.2 Ecografía:

No está demostrada la justificación de la ecografía precoz en pacientes asintomáticas, incluso en aquellas de alto riesgo de gestación ectópica (antecedentes de gestación ectópica, cirugía tubárica o pélvica o EIP, así como portadoras de DIU), aunque se debe de realizar una valoración en función de la prevalencia de la gestación ectópica en el medio donde se aplique. En países donde la prevalencia es alrededor del 6% el screening en pacientes asintomáticas de alto riesgo disminuye el número de pacientes con gestación tubárica accidentada, pero a expensas de una alta tasa de falsos positivos (64%).

Dado que la prevalencia de la gestación ectópica en nuestro medio es baja (2.3%), nuestra recomendación es **la no realización de ecografía TV precoz sistemática en pacientes asintomáticas**. En caso de presentar síntomas leves (dolor abdominal EVA < 4, metrorragia inferior a

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

menstruación) **no** se recomienda realizarla antes de las 5 semanas de gestación en caso de ciclos regulares y en ausencia de factores de riesgo para gestación ectópica. Si se realizara una ecografía, la no visualización de la gestación no implica necesariamente el seguimiento de este protocolo puesto que la no visibilidad del saco puede ser debida a una edad gestacional inferior de la esperada. Hay que contextualizar la situación clínica y si no existen signos de alarma, remitir para seguimiento en ASSIR o ginecólogo de referencia.

2.3 Bioquímica sanguínea:

βhCG

El nivel discriminatorio de βhCG para visualizar un saco gestacional ha ido disminuyendo a lo largo de los años gracias al aumento de la sensibilidad de las técnicas bioquímicas y de la imagen, situándose en la actualidad en 1000-2000 mIU/ml.

Mediciones únicas de βhCG no son de utilidad para predecir el pronóstico de PUL. Además, los niveles no son predictivos de gestación intrauterina vs extrauterina. Por el contrario, mediciones seriadas de βhCG son buenos predictores de viabilidad de la gestación y son mejores que la medición sérica de progesterona para predecir localización.

Para facilitar el manejo clínico, resulta útil el ratio de βhCG: βhCG a las 48-72h/βhCG inicial.

- Gestación viable: existe un aumento de βhCG que oscila entre 35-66%.
- Gestación no viable: existe un descenso de βhCG del 21-35% (mayor descenso cuanto mayor concentración inicial de βhCG). Un descenso > 13% en 48 horas o ratio de βhCG < 0.87 tiene una sensibilidad de 92.7% y una especificidad de 96.7% para predecir una gestación no viable.

Habitualmente las gestaciones ectópicas presentarán aumentos subóptimos de βhCG respecto a gestaciones intrauterinas o descensos inferiores a PUL no viables. Sin embargo, hasta un 15-20% de pacientes que doblan los niveles βhCG de manera similar a gestaciones intrauterinas y hasta el 10% de pacientes en las que disminuyen los niveles βhCG de manera similar a las PUL no viables serán finalmente gestaciones ectópicas.

Progesterona

Los niveles séricos de progesterona son buenos indicadores de viabilidad de la gestación, pero no de su localización (por lo tanto, la determinación única de progesterona no tiene suficiente capacidad discriminativa para el diagnóstico de gestación ectópica). Es por ello que la utilidad de la progesterona radica potencialmente en clasificar las pacientes como de bajo riesgo en caso de PUL no evolutiva y que no requerirán un control tan exhaustivo: Valores ≤0.63 ng/ml (≤2 nmol/l) presenta alto VPP para gestaciones no viables (tanto intrauterinas como extrauterinas) mientras que >18.9 ng/ml (>60 nmol/l) se correlacionan con gestaciones evolutivas.

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

En caso de utilizarse, no existe evidencia de que los niveles séricos de progesterona se correlacionen con la efectividad del tratamiento médico con Metotrexate en caso de gestación ectópica o PUL.

Otros marcadores bioquímicos

Aunque no están todavía incorporados en los protocolos de manejo clínico por sus limitaciones en cuanto a disponibilidad en el laboratorio y/o coste, existen múltiples marcadores que han sido valorados: la Activina A y ADAM12 parecen marcadores potencialmente útiles para predecir localización de la gestación y PAPP-A para viabilidad. Existen varias moléculas en fase de investigación como potenciales estimadores de la viabilidad y localización de la gestación.

2.4 Modelos de predicción matemáticos:

Se han desarrollado varios modelos matemáticos basados en modelos de regresión logística y en el método de Bayes que combinan diversos marcadores bioquímicos para predecir la viabilidad de PUL, dividiendo las pacientes en grupos de alto riesgo (riesgo de gestación ectópica $\geq 5\%$) y grupo de bajo riesgo (riesgo de gestación ectópica $< 5\%$). Entre ellos destaca el que utiliza la β hCG al diagnóstico, el ratio β hCG (Modelo M4, Condous *et al* UOG 2007) y el modelo que utiliza la progesterona, la β hCG al diagnóstico y el ratio β hCG (Modelo M6, Van Calster *et al* UOG 2016).

El modelo M4 tiene un valor predictivo negativo (VPN) y una sensibilidad para diagnóstico de gestación ectópica del 97.2% y 81.4%, respectivamente. El modelo M6 incluyendo la progesterona tiene un VPN del 99.1% y una sensibilidad del 94.9% para el diagnóstico de gestación ectópica. El modelo M6 que NO incluye la progesterona tiene un VPN del 98.6% y una sensibilidad del 93% para el diagnóstico de gestación ectópica.

En nuestro contexto, el manejo clínico se realizará según el algoritmo descrito al final del protocolo, que es una adaptación del modelo M6.

3. MANEJO CLÍNICO Y ALGORITMO

La mayoría de PUL **NO** presentan un riesgo de complicaciones:

- 80-96% serán gestaciones intrauterinas: aproximadamente un 47-70% son gestaciones no evolutivas donde no se determina la localización y entre 17-41% de PUL son diagnosticadas finalmente de gestación intrauterina evolutiva.
- 8-16% de las PUL terminan con el diagnóstico de gestación ectópica (no necesariamente accidentada).

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

En las pacientes hemodinámicamente estables y que presentan síntomas leves (EVA<4, metrorragia inferior a una menstruación...) se indicarán pruebas complementarias en función de las siguientes condiciones:

- Ciclos irregulares
 - Amenorrea ≥ 5 semanas
 - Factores de riesgo de gestación ectópica: antecedente de embarazo ectópico o cirugía tubárica previa, enfermedad inflamatoria pélvica, DIU, oclusión tubárica bilateral, esterilidad, técnicas de reproducción asistida, tabaquismo.
- a) Pacientes SIN presentar ninguna condición previa: no está indicado realizar ecografía ya que la conducta expectante ha demostrado ser segura. Se facilitará a las pacientes una hoja informativa (anexo 1 al final de este protocolo) y se recomendará realizar un control en ASSIR o ginecólogo de referencia en unas dos semanas para valorar evolución clínica.
- b) Pacientes CON alguna de las condiciones previas: se indicará realizar una ecografía transvaginal, en función de la cual diagnosticaremos una gestación intrauterina, gestación ectópica o PUL.
- a. PUL con amenorrea <5 semanas \rightarrow control en su ASSIR o ginecólogo de referencia en unas dos semanas, informando de los signos y síntomas de alarma.
 - b. PUL con FUR incierta \rightarrow individualizar el caso según contexto clínico.
 - c. PUL con amenorrea ≥ 5 semanas \rightarrow realizar analítica con β hCG y progesterona y recitar en unas 48-72 horas para nueva determinación de β hCG. En la visita se realizará de nuevo la ECOTV y si persiste el diagnóstico de PUL se calculará el riesgo de gestación ectópica según el modelo M6 (<https://redcap.clinic.cat/surveys/?s=C4TRF7AADE8KE8HD>). En este modelo se puede incluir o no el resultado de la progesterona según si disponemos de él. Es importante remarcar que el modelo M6 solo se aplicará al inicio del diagnóstico de PUL, sin requerir repetir el cálculo de riesgo en los siguientes pasos.

3.1. Resultados y manejo tras aplicación del modelo M6

En los casos de bajo riesgo de embarazo ectópico (<5%) según el modelo M6, valoraremos el resultado de la progesterona. Si la progesterona es ≤ 0.63 ng/ml (≤ 2 nmol/l) se orientará como una **pérdida gestacional** y se indicará esperar la primera menstruación en aproximadamente 1 mes. Si la progesterona es > 0.63 ng/ml o no disponemos de ella, se indicará nueva visita en unas 2 semanas en ASSIR o ginecólogo de referencia para confirmar evolución.

En los casos de alto riesgo de embarazo ectópico ($\geq 5\%$) según el modelo M6, el seguimiento dependerá de la segunda determinación de β hCG (día 2-3):

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

a) β hCG ≥ 1500 \rightarrow visita con ecografía en UPGP (HCB) / Agenda GEU de urgencias (HSJD) con nueva determinación de β hCG y progesterona en unas **48-72h horas (día 4-6)**. Según la evolución y nivel de β hCG del día 4-6:

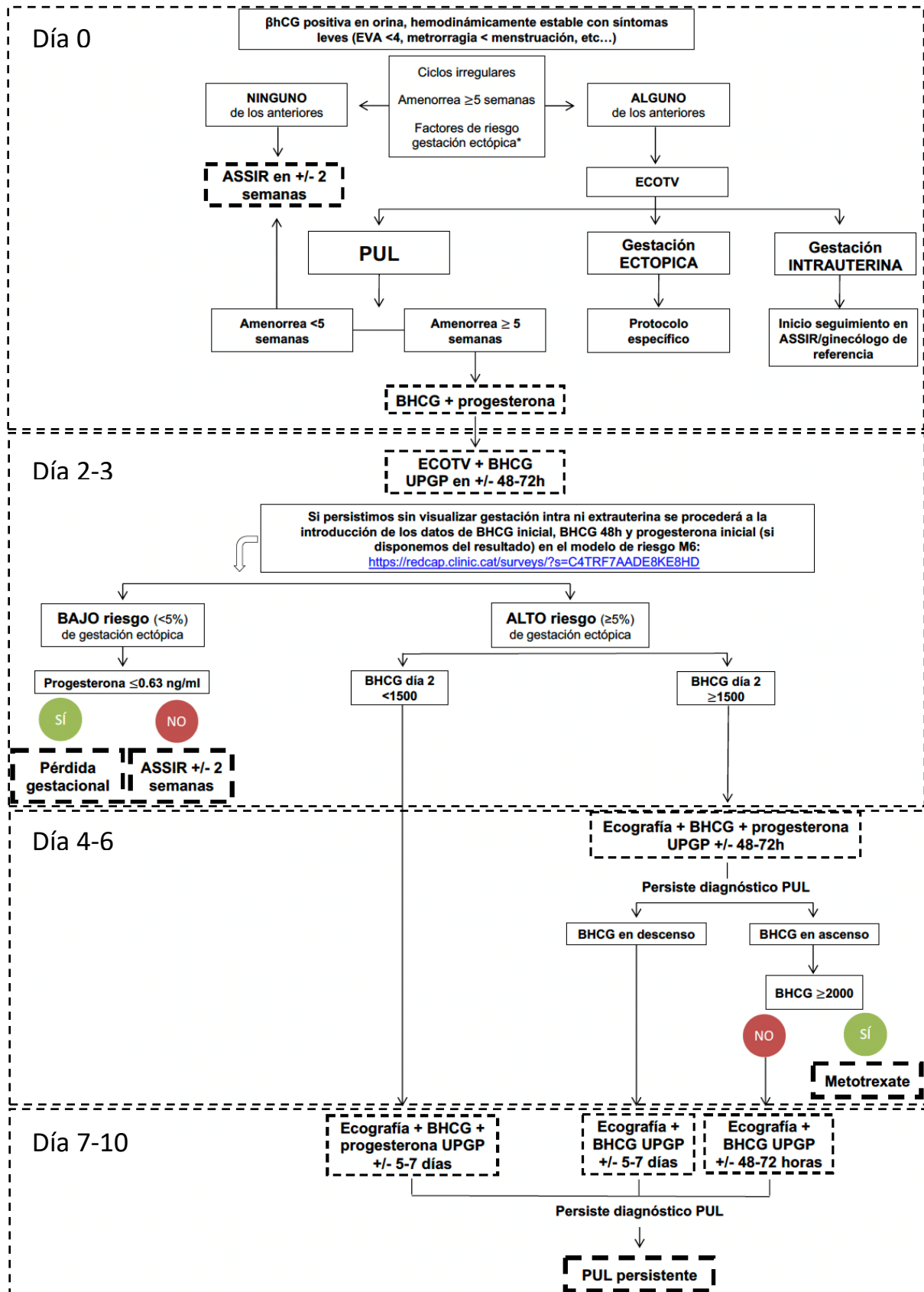
- β hCG en ascenso y ≥ 2000 \rightarrow Tratamiento con **Metotrexate** (si no existen contraindicaciones).
*Si β hCG ≥ 5000 sin visualizar imagen ecográfica deberemos individualizar el caso.
- β hCG en ascenso y < 2000 \rightarrow Visita con β hCG en UPGP (HCB) / Agenda GEU de urgencias (HSJD) en unas **48-72h (día 6-9)**.
- β hCG en descenso \rightarrow visita con β hCG en UPGP (HCB) / Agenda GEU de urgencias (HSJD) en unos **5-7 días (día 9-13)**.

b) β hCG < 1500 \rightarrow visita con ecografía en UPGP (HCB) / Agenda GEU de urgencias (HSJD) con nueva determinación de β hCG y progesterona en unos **5-7 días (día 7-10)**.

Si tras las visitas de seguimiento llegamos al día 7-10 desde el diagnóstico y persiste el diagnóstico de PUL, estaremos delante de un PUL persistente (ver siguiente apartado).

A continuación, se muestra el algoritmo diagnóstico:

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)



* Factores de riesgo de gestación ectópica: antecedente de embarazo ectópico o cirugía tubárica previa, enfermedad inflamatoria pélvica, DIU, oclusión tubárica bilateral, esterilidad, técnicas de reproducción asistida, tabaquismo.

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

4. SEGUIMIENTO SI PUL PERSISTENTE

PUL persistente de más de 7-10 días

Ante el diagnóstico de PUL persistentes de más de 7-10 días, la conducta a seguir depende de la sintomatología, la estabilidad hemodinámica de la paciente y los niveles de β hCG.

En general, en caso de:

1. **Progesterona** ≤ 0.63 ng/ml: se orientará como una **pérdida gestacional** y se indicará esperar la primera menstruación en aproximadamente 1 mes. Se indicará solicitar visita en ASSIR o ginecólogo de referencia aproximadamente en 1 mes.
2. **β hCG <2000** la conducta expectante ha demostrado tener la misma eficacia que tratamiento médico (si paciente hemodinámicamente estable). Se ofrecerá control analítico semanal hasta cuando existan dos determinaciones con descenso de β hCG >50% y el nivel de β hCG sea <200. En estos casos, se solicitará visita telefónica en UPGP (HCB) / Obs Alt Risc 1rT/Prematuridad (HSJD) en 1 mes aproximadamente y se indicará a la paciente realizar un test de embarazo en domicilio si no ha aparecido la primera menstruación. En la visita telefónica se valorará si ha aparecido la primera menstruación y/o el resultado del test de embarazo en domicilio.
3. **β hCG ≥ 2000** se puede optar por tratamiento médico o quirúrgico:

a) Tratamiento médico

En ausencia de contraindicaciones*, el protocolo de tratamiento médico es una dosis única de metotrexate 1mg/kg o 50 mg/m² (Grado de evidencia A) para PUL persistentes en pacientes asintomáticas con β hCG >2000 IU/l. En caso de niveles de β hCG >5000 IU/l, se deberá individualizar el caso. La decisión de tratamiento médico se realizará preferentemente en consultas externas/UPGP, valorando los niveles de indicación en función de contexto clínico donde se aplica. En caso de descenso insuficiente de β hCG (inferior a 15% en control semanal) se puede administrar una segunda dosis (máximo 3 dosis).

Previamente al tratamiento se debe de realizar una analítica sanguínea con hemograma, función renal y hepática. La reserva ovárica y los resultados posteriores en ciclos de reproducción asistida no parecen verse afectados por el tratamiento con metotrexate. Se recomienda evitar gestación durante los primeros 6 meses (mínimo 3) después de la última dosis de metotrexate por el efecto teratogénico del mismo.

* Contraindicaciones al MTX en caso de PUL persistente:

- Niveles de β hCG ≥ 5000
- Hemoperitoneo ecográficamente significativo (fuera del Douglas)

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

- Inmunodeficiencia
- Leucopenia, anemia, plaquetopenia moderada a severa.
- Sensibilidad al MTX
- Enfermedad pulmonar activa
- Úlcera gástrica activa
- Alcoholismo, hepatopatía y/o nefropatía
- Lactancia materna
- Rechazo a eventual transfusión sanguínea.

b) Tratamiento quirúrgico

La laparoscopia exploradora puede estar indicada ante el fracaso del tratamiento médico o como alternativa a tratamiento médico en caso de PUL persistente con β hCG \geq 5000. También en casos de inestabilidad hemodinámica, o gestación ectópica con contraindicación de tratamiento médico (ver protocolo específico).

En caso de laparoscopia blanca (sin evidencia macroscópica de gestación ectópica), se indicará realizar adicionalmente un legrado aspirativo.

Responsables del protocolo:	M Larroya, A Goncé, F Migliorelli, A Peguero, S Ferrero, M Palacio.
Fecha del protocolo y actualizaciones:	22/08/2017, 24/11/2021
Última actualización:	02/08/2023
Próxima actualización:	02/08/2027
Código Hospital Clínic:	MMF-16-2017
Código Sant Joan de Deu:	A-OBS-PC-0022-01

PROTOCOLO: GESTACIÓN DE LOCALIZACIÓN INCIERTA (PUL)

HOJA INFORMATIVA PARA LAS PACIENTES

Tengo un pequeño retraso menstrual, un test positivo de embarazo y un pequeño sangrado ¿qué puedo hacer?

Lo más probable es que no podamos ver la gestación porque es muy pequeña y aún no puede ser detectada por la ecografía. Puede usted dirigirse a su Centro de Asistencia Primaria donde le harán el seguimiento oportuno. Si usted se encuentra bien, no es necesaria una cita antes de 7-14 días.

La gestación incipiente provoca molestias abdominales, parecidas a las que aparecen antes de la regla y a veces, un pequeño sangrado. Ello no tiene porqué ser ningún síntoma preocupante.

Si el retraso menstrual es inferior a cinco semanas desde la última regla, los ciclos son regulares, se encuentra bien y no hay factores de riesgo (antecedentes de gestación fuera del útero, cirugía de las trompas, infecciones pélvicas, DIU, ligadura de trompas, esterilidad, técnicas de reproducción asistida, tabaquismo...), puede ser innecesario que espere a ser visitada de urgencias.

¿Puede ser un aborto?

No podemos saberlo. A partir de la fecundación, el embrión incipiente es completamente autónomo. Y si es de la calidad necesaria, seguirá adelante independientemente, de la dieta, el reposo, el estado de ánimo, o los cuidados médicos. En el caso que la gestación no progrese, en este momento no podemos hacer nada para ayudar. En la mayoría de ocasiones el aborto es un proceso de selección natural normal y necesario. Obviamente las conductas de riesgo (como por ejemplo el consumo de alcohol, tabaco, drogas...) que ponen en peligro su salud no le van a hacer ningún bien al futuro recién nacido, pero habitualmente no provocan el aborto.

¿Y si estoy de más de cinco semanas y no se ve dónde está el embrión?

Ello significa que ahora mismo no podemos ver su embarazo en una ecografía transvaginal, a pesar de tener una prueba positiva de embarazo en orina. Se trata de un embarazo de localización desconocida todavía (o PUL –pregnancy of unknown origin- en inglés).

Existen cuatro posibles razones por las que no podemos ver su embarazo:

- 1) Puede tener un embarazo normal muy pequeño aún. Esto es lo más probable si usted no ha tenido ningún sangrado vaginal y no está segura de la fecha de su último período o si la duración de su ciclo es irregular.
- 2) Su embarazo puede estar creciendo dentro de la matriz pero a un ritmo más lento. Puede ser normal o que la gestación se interrumpa.
- 3) Puede que se trate de un embarazo ectópico, donde el embarazo crece fuera de su matriz. No hay un nivel hormonal fijo que nos diga cuándo deberíamos ser capaces de ver el embarazo ectópico por ecografía.
- 4) Si ha sangrado, puede que haya tenido un aborto espontáneo. Suele ser un sangrado como una regla o en más cantidad. El test de embarazo aún es positivo durante un tiempo porque el nivel hormonal tarda en hacerse negativo.

En la mayoría de las ocasiones no podremos saber en una primera exploración cuál es su situación. Le indicaremos un seguimiento en su CAP o en la consulta según su caso.

¿Y ahora? ¿Qué otras pruebas me harán? ¿Cuál será mi seguimiento?

Si es muy pronto, lo mejor suele ser esperar y repetir las pruebas en 7-14 días. En algunos casos, le tomaremos una muestra de sangre para medir la hormona del embarazo (gonadotropina coriónica humana) y la progesterona, que repetiremos a las 48-72h junto con una nueva ecografía. Sea como sea, suele ser necesario un tiempo de espera para ayudar a determinar qué situación es la más probable en su caso.