

1121731⁵⁵

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



T E S I S
DE ENSEÑANZA
N.º 60 "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS

**USO DEL METOTREXATE EN EL MANEJO DEL
EMBARAZO ECTOPICO TUBARIO:
REVISION DE LA LITERATURA**

INVESTIGADOR:

Ignacio
DR. BERNARDO SANCHEZ MAJANA

COORDINADOR:

DRA. MA. DEL PILAR VELAZQUEZ SANCHEZ

MEXICO, D.F., ENERO DE

1997



273 J. Velaz



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

René Bailón Uriza
Director

Dr. Francisco Javier Gómez García
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dra. María del Pilar Velázquez Sánchez
Médico adscrito al Departamento de
Obstetricia.

INTRODUCCION

El embarazo ectópico se define como la gestación cuya implantación ocurre fuera de la cavidad uterina y el sitio de presentación más frecuente es la salpinge o tuba uterina (1).

La incidencia de presentación se a incrementado en los últimos 20 años aproximadamente en 3 veces con respecto a los reportes previos; en Estados Unidos de 1970 a 1989 se reportaron 88,400 embarazos ectópicos, lo que representó 1.6% de todos los embarazos (2). Por otro lado, las muertes por embarazo ectópico constituyen el 13% de las causas de mortalidad materna (2).

En la posible etiología se han implicado factores del huevo y de la mujer, siendo una de las principales, la presencia de alteración anatómica de la salpinge en su porción mucosa y/o alteración en la motilidad de la misma. Es de hacer notar que las pacientes que presentan esterilidad o son sometidas a programas de reproducción asistida tienen una mayor frecuencia de embarazo ectópico y es este, uno de los factores que ha incrementado la incidencia, amén de que los métodos actuales de diagnóstico permiten la detección de manera más temprana (3).

En la década de los 80 en un intento por disminuir la morbilidad y la mortalidad por embarazo ectópico, se inició el diagnóstico y manejo temprano del embarazo ectópico con la modalidad de laparoscopia, confirmando estudios amplios la seguridad y eficacia de la cirugía laparoscópica comparada con la laparotomía (4,5); con la ventaja de menor costo, mínima pérdida sanguínea y recuperación en menos tiempo lo que disminuyó el ausentismo; sin embargo las secuelas del embarazo tubario sobre todo aquellas relacionadas con la fertilidad futura se hicieron evidentes.

A finales de los 80's y principios de esta década aparecieron los primeros reportes del manejo médico del embarazo tubario con el uso de metotrexate (6).

La conducta terapéutica depende básicamente del momento de la detección del embarazo ectópico variando desde la conducta quirúrgica radical con salpingectomía e incluso histerectomía y pasando por el manejo microquirúrgico conservador con salpingotomía, salpingostomía o expresión tubaria (4,5); y el médico, con la administración intrasacular, parenteral, oral o intratubaria de agentes tóxicos con el objeto de destruir el tejido trofoblástico, y cuyo representante más estudiado es el metotrexate (6); hasta el manejo expectante basado en los reportes de la literatura donde se encuentra reabsorción espontánea hasta en un 50% de los casos (7,8).

Las bases para manejar el embarazo ectópico y en particular el tubario de manera conservadora se sientan sobre la perspectiva de la fertilidad futura para la paciente con la conservación del órgano con el menor daño para preservar la funcionalidad; es por ello que el manejo médico ofrece ventajas sobre el quirúrgico, y que si bien ha demostrado su eficacia en múltiples ocasiones y en casos elegidos adecuadamente; es decir aquellos en donde el embarazo es pequeño, no se encuentra roto y es posible la vigilancia estrecha de la paciente, el manejo médico ofrece superioridad sobre el quirúrgico, dada la mínima invasión y lesión del órgano afectado.

De acuerdo con los reportes encontrados en la literatura nacional e internacional, el éxito del manejo médico con metotrexate en el tratamiento del embarazo tubario es del 85% con una persistencia de actividad trofoblástica de un 15% y un índice de complicaciones como la ruptura del 10% (7).

Por todo lo anterior es importante realizar una revisión extensa de la literatura nacional e internacional al respecto, las diferentes vías de aplicación del metotrexate en el manejo conservador del embarazo ectópico tubario y poder, en un momento dado, valorar cuál es en el momento actual el manejo más adecuado que minimiza el daño y conserva el órgano y su funcionalidad; reintegrando a la paciente a sus labores en una forma rápida con la disminución de la tasa de morbilidad materna.

INCIDENCIA

La verdadera incidencia del embarazo ectópico es difícil de determinar, influenciada de acuerdo al grupo de población estudiada, los diversos factores de riesgo, así como raza y estado socioeconómico.

Se han usado denominadores que no son comparables con otras poblaciones como son el número total de nacimiento, el número total de embarazos, que pueden ser confusos para estimar y dar una incidencia verdadera del embarazo ectópico.

En Inglaterra, en un estudio de 1974 a 1976 la tasa de embarazo ectópico tubario entre las mujeres de 14 a 44 años de edad fué de 41 por 100 mil por año (10).

En Estados Unidos la incidencia por nacidos vivos se reporta como 1:64 a 1:241. Como se mencionó anteriormente entre 1970 a 1989 el Centro de Control de Enfermedades detectó 88,400 casos lo que dió el 1.6% de todos los embarazos (2,11).

En Jamaica se reporta una incidencia muy alta de 1:28 (12); y en los países asiáticos como Saigón de 1:40 (13); y en los países africanos de 1:2600 (14).

En México el reporte de incidencia es de 1:40 a 1:400 partos (15). En el hospital "Luis Castelazo Ayala" la incidencia encontrada en los últimos 2 años es de 1:200 partos.

ETIOLOGIA

Se ha visto que anomalías cromosómicas y estructurales pueden predisponer a la presentación del embarazo ectópico tubario, ocurriendo en la trompa sin evidencia de anomalías anatómicas (16).

Se menciona la asociación de enfermedad pélvica inflamatoria y el embarazo ectópico, sin embargo, algunos autores han mencionado que por estudio histológico en los casos de embarazo tubario, que la trompa de falopio no presentaba evidencia de infección previa en más del 50% de los casos (17).

Por otro lado, las cirugías que se llevan a cabo sobre salpinges en especial la reconstructivas por esterilidad e incluso la esterilización predisponen a la implantación ectópica.

El uso del Dispositivo Intrauterino o DIU se ha asociado grandemente a la presentación de gestación ectópica debido a los cambios inflamatorios en el endometrio y la alteración de la motilidad tubaria especialmente en aquellos medicados con progestágenos.

En cuanto a los implantes intradérmicos anticonceptivos (norplant), existen reportes en la literatura que mencionan que estos protegen a la mujer del embarazo ectópico, ya que en estudios de grandes poblaciones usuarias, cuando se presenta embarazo en la mujer con este método anticonceptivo, esta tiene un riesgo de 4-5 veces menor de que este sea ectópico, en comparación con la sola protección del 1% de las no usuarias (18).

Las mujeres tratadas con inductores de ovulación tienen una incidencia del 3% de presentar embarazo ectópico (16).

Factores hormonales como el uso de píldoras solas de progesterona para la contracepción predisponen para el desarrollo del embarazo ectópico, pero en otros estudios se ha reportado que el uso continuo de dosis bajas de progesterona eleva de dos a cinco veces el riesgo de embarazo ectópico (18).

La incidencia de embarazo heterotópico es de 1:30,000 embarazos, incrementándose la incidencia por la manipulación de gametos en reproducción asistida; sin embargo en estos casos, generalmente el diagnóstico se puede hacer en forma temprana con el uso de la ultraecografía y esto permite un manejo mejor (19).

Se reporta que el embarazo ectópico causa el 10% de morbilidad materna y es la mayor causa de mortalidad en el primer trimestre, incrementándose este porcentaje hasta 12-8% cuando se trata de un ectópico de repetición (20,21).

DIAGNOSTICO

A pesar de que existen síntomas clínicos clásicos de embarazo ectópico, en estadíos tempranos puede el examinador equivocarse con condiciones ginecológicas diversas, como enfermedad pélvica inflamatoria, ruptura de cuerpo lúteo, sangrado uterino anormal y aborto. El diagnóstico clínico correcto se calcula sólo en 50% de los casos (1).

En la Tabla I, de acuerdo con una revisión de varios autores, se suman los hallazgos físicos encontrados en el embarazo ectópico.

El dolor abdominal es el más común de todos los síntomas y puede ser difuso, bilateral o contralateral al sitio del ectópico y se presenta en el 80-90% de los casos.

El sangrado uterino anormal se presenta en un 50-80% de los casos y la cantidad es variable encontrándose como hallazgo en el estudio histopatológico la reacción de "Arias-Stella" (22).

El retraso menstrual se reporta del 75 al 95% de los casos. Frecuentemente el ciclo menstrual anterior se describe como más largo de lo normal, así como adelanto o atraso de acuerdo con la última menstruación.

La presencia de masa anexial se encuentra en aproximadamente la mitad de las pacientes, asociándose en un pequeño número a una masa contralateral que es el cuerpo lúteo.

Las alteraciones hemodinámicas con cambios en la tensión arterial o el pulso se relacionan con hemoperitoneo que se presenta en la ruptura (1,9).

En la Tabla II se muestra la utilidad del ultraecocsonograma dentro del diagnóstico de embarazo ectópico, mostrando una sensibilidad de 60 a 78% (23). En un estudio descrito por Stovall y cols. demostraron diagnóstico ultrasonográfico de embarazo tubario en 94,2% de 113 casos (23).

TABLA I. HALLAZGOS CLINICOS DEL EMBARAZO ECTOPICO TUBARIO

REFERENCIA	N° Pac	Dolor abdom %	Choque %	Masa %	Irritac. periton. %	Tamaño uterino normal %
Bell 1950	130		15.3%			
Drna 1951	224		8.9	32.6		
Crawford 1954	300	90.7	23.3	38.3	33.7	75
Armstrong 1959	482	92.7	16.6	67.3	40.1	
Scisson 1959	50	98	20	64	74	70
Schiffer 1963	268	37.7	7.8	56.7		
Webster 1965	699	93.5		50		
Breen 1970	654		48.7	49	52	
Helvacioglu 1979	284	83.5	1.4	29.9	41.2	74.3
Kitchin 1979	191			17.3	42.9	85.9
Brenner 1980	300			53.7		70.7

TABLA II. DIAGNOSTICO DE EMBARAZO ECTOPICO CON ULTRAECOSONOGRAFIA

AUTOR	US	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
ROMERO 1988	ABDOMINAL	41	96
CHAMBERS 1990	VAGINAL	60	99
ENK 1990	VAGINAL	78	84
STOVALL 1992	VAGINAL	94	

Otros trabajos reportan que el diagnóstico se realiza a 20-40% de las pacientes que escapan al diagnóstico clínico.

Cuando se agrega al ultrasonido la correlación con cuantificación de gonadotropina coriónica (sub unidad beta) la sensibilidad y especificidad se incrementan notablemente. (Tabla III).

El diagnóstico del embarazo ectópico tubario se ha revolucionado en las últimas dos décadas con el advenimiento de técnicas de laboratorio para detección de sub unidad beta de hormona gonadotropina coriónica a niveles muy bajos y la mayor acuciosidad en ultrasonografía con mejores aparatos y mayor resolución y la disponibilidad amplia de laparoscopia diagnóstica. La determinación seriada de gonadotropina coriónica orienta hacia el diagnóstico temprano de embarazo ectópico, ya que si normalmente se duplica en 3 días en el embarazo normal, en presencia de un embarazo anómalo, como es el caso del ectópico, el patrón de duplicación se ve alterado; esto, por sí solo no es suficiente, por lo que debe hacerse correlación de beta coriónica con ultrasonografía endovaginal o bien abdominal. Con niveles de HGC sub unidad beta por arriba de 1500 UI debe visualizarse saco gestacional intrauterino por ultrasonografía endovaginal, y con 6000 UI por vía abdominal. Del mismo modo, la determinación seriada de progesterona sérica que exhibe patrón anormal orienta al diagnóstico de embarazo ectópico (9). Así la detección temprana del embarazo ectópico tubario no roto permite un manejo conservador ya sea médico o quirúrgico.

TABLA III. EFICACIA DEL ULTRAECOSONOGRAMA (UESG) ABDOMINAL Y VAGINAL Y hCG SOLA O COMBINADA CON UESG ABDOMINAL EN EL DIAGNOSTICO DE EMBARAZO ECTOPICO

HALLAZGOS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
hCG MAYOR 25 U/l	100	81
CUALQUIER HALLAZGO ANORMAL POR UESG ABDOMINAL	65	57
hCG MAYOR 25 U/l Y CUALQUIER HALLAZGO ANORMAL UESG ABDOMINAL	95	98
UESG VAGINAL	80	26

METOTREXATE EN EL TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTOPICO TUBARIO

El metotrexate es un antagonista del ácido fólico y produce catálisis de la dehidrofolato reductasa, lo cual interrumpe la síntesis de los timidazoles nucleótidos purínicos y de los ácidos aminos interfiriendo en la multiplicación celular. Su vía de administración puede ser parenteral, intrasacular o intratubaria; con presentación en forma de ampula. Las reacciones adversas reportadas son principalmente náusea, vómito, leucopenia, dolor abdominal y elevación de las enzimas hepáticas; todas ellas comúnmente reversibles sobretodo si la administración del medicamento es en dosis pequeñas o únicas al discontinuar el tratamiento (24). Se ha sugerido que puede ser teratogénico en embarazos posteriores a su administración, sin embargo la acción es mínima como sugieren estudios recientes (25-27).

La historia de la aplicación de metotrexate en ginecología y obstetricia se ha descrito por Li y colaboradores en 1956 para el tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional (30). En 1982 Tanaka y colaboradores describieron el primer caso en el cual un embarazo ectópico intersticial se resolvió exitosamente con terapia de metotrexate y se demostró la permeabilidad posterior de la salpinge por histerosalpingografía (31). Ory y cols. reportaron un estudio con 6 pacientes tratadas con metotrexate intravenoso concluyendo se trata de una alternativa en el tratamiento del embarazo ectópico tubario conservador (32).

En los primeros reportes en la literatura la utilización del metotrexate se realizó con múltiples dosis y con rescate con leucovorina (6); sin embargo con mayor experiencia posteriormente se han utilizado solamente dosis únicas por vía intramuscular con la misma eficacia que con el uso de múltiples dosis y con la incidencia mínima de efectos colaterales (23).

El uso de metotrexate ha resultado un éxito en la resolución del embarazo ectópico hasta en un 95% de los casos y una tasa subsecuente de embarazo a término por arriba del 50% y en algunas series 80% de las pacientes llegan a embarazos exitosos ("take home baby"). (28,29).

Después de la utilización del metotrexate en el manejo médico del embarazo ectópico tubario se han establecido criterios de inclusión para la elección de pacientes candidatas a este tratamiento para obtener las mayores tasas de éxito con las mínimas complicaciones y son los que se utilizan de manera unificada en la literatura por la mayoría de los autores. Estos criterios son:

- a) Embarazo tubárico no roto
- b) Tamaño menor de 35 mm por medición ultrasonográfica endovaginal
- c) Ausencia de embrión vivo en el saco gestacional
- d) Deseo de conservar la fertilidad
- e) Pacientes sin patología hepática, hematológica, renal, neurológica o cualquiera que contraindique el uso de metotrexate
- f) Pacientes que acepten el procedimiento conociendo el riesgo.

En general, la administración de la tasa de éxito en el tratamiento del embarazo tubario con metotrexate es del 95% con criterios estrictos de inclusión (33). La tasa de permeabilidad tubaria bilateral se encuentra en un rango de 53 a 100%, con una media de 66% (28,29). Estas tasas tienen una comparación favorable con el manejo quirúrgico cuyas tasas son del 40 a 70% (1,34).

La vía de administración del metotrexate como tratamiento para el embarazo ectópico tubario puede realizarse por vía parenteral (intramuscular o intravenosa) o bien intrasacular (vía laparotomía, laparoscopia o por punción transvaginal con vía ultrasonográfica) y por vía intratubaria a través de guía histeroscópica.

**TABLA IV. CRITERIOS DE ICLUSION PARA EL EMBARAZO ECTOPICO TUBARIO Y
TRATAMIENTO CONSERVADOR CON METOTREXATE**

- EMBARAZO TUBARICO NO ROTO
- TAMAÑO MENOR DE 35 mm POR MEDICION UESG ENDOVAGINAL
- AUSENCIA DE EMBRION VIVO EN EL SACO GESTACIONAL
- DESEO DE PRESERVAR LA FERTILIDAD
- PACIENTES SIN PATOLOGIA HEPATICA, HEMATOLOGICA, RENAL, NEUROLOGICA O CUALQUIER PATOLOGIA QUE CONTRAINDIQUE EL USO DE METOTREXATE O EN EL PROCEDIMIENTO EN CASO DE USARLO LAPAROSCOPICO
- PACIENTES QUE ACEPTEN EL PROCEDIMIENTO

La vía parenteral ofrece la ventaja de no requerir de procedimiento invasivo para la aplicación, la facilidad de administración, pero la presencia de mayores efectos colaterales con respecto a otras vías. La dosis administrada por diversos autores se analiza en las tablas V y VI; en general se administra 1 mg/kg de peso/día por períodos que van de 3 a 5 días, existen reportes de dosis única con porcentajes de resolución similares, pero parece ser que la dosis calculada por metro cuadrado (50 mg/m²) es la que ofrece menores efectos adversos. Los porcentajes de resolución son en promedio de 80 a 95%, con permeabilidad tubaria demostrada por histerosalpingografía después del procedimiento de entre 53 al 100% con un promedio de 66% (28,29); estas tasas tienen una comparación favorable con la microcirugía donde el promedio va de 40 a 70% (1,34) y una tasa de embarazo a término posterior de 50% en promedio con reportes tan variables como de 33 hasta 90% y una tasa de ectópico de repetición de 10% en promedio. Esta vía de administración es, por lo tanto útil, adecuada, de bajo costo y con éxito alto.

Otra de las vías de administración es la transvaginal con gúfa histeroscópica o sin ella con la ventaja de aplicarse de manera directa a la salpinge. La resolución varía según los diferentes reportes con promedio de 80%, con permeabilidad tubaria del 38% y una tasa de embarazo a término posterior de 33% (35). En un estudio de 183 pacientes Tulandi y Cols. reportó una tasa de ectópico de repetición de 1.6%; la dosis que utilizó fue de 1 mg/kg de peso como dosis única, con necesidad de repetir la dosis a los 5 días en 37% de los casos por datos compatibles de actividad trofoblástica persistente sin tener rupturas (35). Tabla VII.

La administración de metotrexate intrasacular, en una revisión de 1987 a 1993, donde los estudios abarcaron de 10 a 52 casos, se observó remisión en 93% de los casos con permeabilidad de la tuba afectada por histerosalpingografía de 73.3% y una tasa de embarazo de 52.4% y 5% de ectópico de repetición; la dosis administrada fue única de 12.5 mg con una estancia hospitalaria de 0 a 6 días (36). Esta vía de administración es la que ofrece los mejores índices de resolución y mínima persistencia ya que la aplicación es directa; tiene la desventaja de que requiere de la realización de laparoscopia, laparotomía o bien el uso de transductores especiales y equipo de

TABLA V. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON METOTREXATE POR VIA PARENTERAL EN EL EMBARAZO ECTOPICO TUBARICO

AUTOR	Nº de casos	Resolucion	Dosis	Permeabilidad	Toxic.
TANAKA 1982	1	1 (100)	5mg/dx5d IM	1/1 (100)	1
CHOTINER 1985	1	1 (100)	25mg/dx3d IM	NA **	5
ORY 1985	6	5 (83)	1mg/kg/dx4d IV	NA	5
RODI 1986	7	7 (100)	1mg/kg/dx4 IM	4/5 (80)	3
COWAN 1986	1	1 (100)	1mg/kg/dx3d IM	1/1 (100)	1
SAUER 1987	21	20 (95)	1mg/kg/dx4d IM	15/20 (75)	5
ICHINOE 1987	23	22 (96)	0.4mg/kg/dx5d IM	10/19 (53)	5
STOVALL 1989	36	34 (94)	1mg/kg/dx4d IM	NA	3
TOTAL:	96	927% (95)		31/66 (66)	24% (25)

* Valores en porcentajes

** No aplicable

TABLA VI. TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTOPICO TUBARICO CON METOTREXATE INTRAMUSCULAR

Autor	N° casos	Resolución	Permeabilidad	Embarazo	Ectópico	Dosis
Ichinoe 1987	23	22 (95)*	19 (86)	10 (45)*	0	0.4 mg/kg
Stovallt 1987	57	46 (81)	46 (100)	41 (90)	5 (9)	12.5mg
Stovallt 1991	13	12 (94)	9 (79)	4 (33)	5 (41)	50mg/m2
Spank 1991	29	28 (96)	**	**	**	50mg/m2
TOTAL	122	108 (88)	74 (68)	55 (50)	10 (9.2)	

* Porcentajes

** No reportados

TABLA VII. TRATAMIENTO CON METOTREXATE INTRATUBARICO EN EL EMBARAZO ECTOPICO

Autor	N° casos	Resolución	Permeabilidad	Embarazo	Ectópico	Dosis	Rep. dosis
Tulandit 1991	12	9 (75)*	1	1	0	1mg/kg	4 pacientes
Tulandit 1992	40	28 (70)	11	9	0	1mg/kg	
Risquez 1992 **	31	27(87)	7	5	0	50 mg	
Fernandez 1993	100	83 (79)	37	34	3	2mg/kg	37 pacientes
TOTAL	183	147(80)	56(38)	49(33)			

* g
 **Canulación transcervical con aplicación de metotrexate tubáico

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

alta complejidad ultrasonográfico y por vía laparoscópica la pericia y experiencia del cirujano, lo que eleva el costo del procedimiento, sin embargo la gran ventaja de visualizar de manera directa el embarazo tubario compensa la necesidad del equipo y la capacitación que se requiere. Un punto importante a considerar cuando se decide la aplicación intrasacular es que debe aspirarse el líquido amniótico del saco previo a la aplicación de metotrexate (36,37).

El tratamiento con metotrexate parenteral reduce la morbilidad del tratamiento quirúrgico, con pequeñas desventajas como son una tasa de toxicidad sistémica del 20 al 30% y la complicación frecuente de estomatitis, y con menor frecuencia elevación de enzimas hepáticas y supresión de la médula ósea, que como ya se mencionó anteriormente es mínima y sobretodo con dosis única y pequeña (33).

Un punto importante a tomar en cuenta para manejar a la paciente en forma conservadora con metotrexate es que amerita vigilancia estrecha y prolongada, lo que se traduce en hospitalización mayor que cuando se realiza manejo quirúrgico; el promedio de días de hospitalización varía de 6 a 12 días se requiere de equipo costoso y capacitación especial, sin embargo tomando en cuenta el costo/beneficio al analizar la reintegración de la mujer a sus labores, menor incapacidad física y sobretodo la conservación del órgano y su función consideramos que el metotrexate ofrece uno de los mayores adelantos en el manejo del embarazo ectópico tubario (38).

Quizá la parte más importante a considerar dentro del manejo de la paciente con metotrexate para el tratamiento del embarazo ectópico tubario es la vigilancia subsecuente a la administración del medicamento. Dicha vigilancia se debe realizar dentro del hospital con determinaciones seriadas de sub unidad beta de gonadotropina coriónica; de hecho algunos autores no recomiendan el uso de metotrexate si las concentraciones séricas iniciales son mayores de 10 ml mUI/ml (39,40). La determinación debe realizarse diariamente y si la curva de concentraciones seriadas permanece estable o se incrementa es indicativa de realización de laparoscopia diagnóstica y en caso de existir evidencia de persistencia o crecimiento salpingectomía (41). En algunos reportes la

titulación se realiza a los días 2, 4 y 7 considerando persistencia de embarazo si la determinación es igual o mayor a 15% entre los días 4 y 7; y en estos casos se recomienda la aplicación de una segunda dosis de 50 mg/m². El promedio de disminución progresiva es que a los 12 días se encuentren niveles inferiores a 10 mUI/ml (42). La resolución media, es decir con concentraciones menores a 10 mUI es de 18 a 53 días (promedio 29 días) (44)

El riesgo de ruptura posterior a la aplicación de metotrexate en 284 casos reportados fué de 5% (43), aumentando el riesgo a 17% cuando los criterios de inclusión ya mencionados no se cumplen.

Por último, es importante mencionar que se ha demostrado permeabilidad tubaria y altas tasas de embarazo a término, sin embargo no es posible dilucidar si el embarazo ocurrió por medio de la salpinge implicada en el embarazo ectópico, aunque existen algunos autores que han mencionado embarazo posterior a manejo conservador en pacientes con salpinge única.

Consideramos que el manejo conservador del embarazo ectópico tubario además de ser una alternativa perfectamente viable, ofrece una opción magnífica cuando se cumplen los criterios estrictos de inclusión, para mantener a la paciente en condiciones de preservar la salud reproductiva y exponerla en lo mínimo posible a intervención quirúrgica y cirugía mutiladora en mayor o menor grado; y que si bien en nuestro país aún resulta difícil encarar en manejo por limitaciones tecnológicas y económicas, ya existen reportes de manejo en nuestro país con resultados muy alentadores. Es necesaria la capacitación del personal de salud para la realización de un diagnóstico temprano y oportuno para poder ofrecer el mejor manejo de acuerdo a la valoración individual de cada paciente.

TABLA VIII. TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTOPICO TUBARICO CON APLICACION DE METOTREXATE INTRASACULAR POR LAPAROSCOPIA

Autor	N° casos	Resolución	Permeabilidad	Embarazo	Ectópico	Dosis
Zakot 1987	10	8 (80)*	8 (100)	8 (100)	0	12.5 mg
Koois 1988	25	24 (90)	24 (100)	24 (100)	0	100 mg
Pansky 1989	27	24 (88)	6 (14)	3 (12)	0	12.5 mg
Kojima 1989	9	9 (100)	9 (100)	9 (100)	0	25 mg
Lappas 1991	52	50 (96)	46 (91)	20 (40)	0	12.5 mg
Molina 1993	10	9 (90)	1 (11)	1 (11)	0	12.5 mg
TOTAL	133	124 (93)	91 (73)	65 (52)	0	
*%						

Velazquez Sánchez MP, Sánchez Majana B: USO DEL METROTEXATE EN EL MANEJO DEL EMBARAZO ECTÓPICO TUBARIO. REVISIÓN DE LA LITERATURA. Tesis Recepcional, Hospital "Luis Castelazo Ayala", 1995.

La incidencia real del embarazo ectópico no está determinada en nuestro medio se han reportado cifras que varían de 1: 40 hasta 1: 400, en el Hospital "Luis Castelazo Ayala" la incidencia encontrada en los últimos 2 años es de 1: 200 partos. El manejo conservador del embarazo ectópico, en particular el tubario, establece la necesidad de considerar las expectativas de la fertilidad futura para la paciente con la conservación del órgano con el menor daño para preservar la funcionalidad, es por esta razón que el tratamiento médico ofrece ventajas sobre el quirúrgico.

Se realizó una revisión en la literatura con el fin de determinar cuál es el papel actual del metotrexate en el manejo del Embarazo ectópico. El metotrexate es un antagonista del ácido folínico que produce catálisis de la dehidrofolato reductasa, lo que interrumpe la síntesis de timidazoles nucleótidos purínicos y de los ácidos aminos interfiriendo en la multiplicación celular, la vía de administración puede ser parenteral, intrasacular e intratubaria, las reacciones adversas reportadas son náuseas, vómito, leucopenia, dolor abdominal y elevación de las enzimas hepáticas, todas ellas reversibles al suspender el medicamento. La historia de la aplicación de metotrexate se describió por Li y colaboradores en 1956 para el tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional, en 1982 Tanaka y colaboradores describieron el primer caso en el cual un embarazo ectópico intersticial se resolvió exitosamente con metotrexate y demostró permeabilidad posterior de la salpinge por histerosalpingografía, en los primeros reportes la utilización del metotrexate se realizó con dosis múltiples y con rescate con leucovorina, sin embargo la experiencia posterior mostró la utilidad de la dosis única por vía intramuscular con la misma eficacia que con el uso de dosis múltiples y con incidencia mínima de efectos colaterales. En diversos trabajos se ha reportado que el uso del metotrexate ha resultado un éxito en la resolución del embarazo ectópico con porcentajes hasta del 95 %, con tasas de embarazos subsecuentes que varían del 50 % hasta el 80 % en algunas series, actualmente se han definido las siguientes indicaciones para su uso: Embarazo tubárico no roto, tamaño del embarazo menor de 35 mm, Ausencia de embrión vivo el saco gestacional. Deseo de conservar la fertilidad, Pacientes sin patología hepática, hematológica, renal, neurológica. Pacientes que acepten el procedimiento conociendo el riesgo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Samuel, L. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: A medical adventure. Eur J Obstet Gynecol, 1992;43:1-7.
- 2) Centers for Disease Control. Ectopic pregnancy -United States, 1988-1989. MMWR 1992;41:591-4.
- 3) Koonin LM, Atrash HK, Lawson HW, Smith JC. Maternal mortality surveillance, United States, 1979-1986. MMWR CDC Surveill Summ. 1991;40:1-13.
- 4) Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, Ketter LM. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. Fertil Steril 1992;57:1180-5.
- 5) Vermesh M, Silva PD, Rosen GF. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. Obstet Gynecol 1989;73:400-4.
- 6) Maymon R, Shulman A, Maymon BB. Ectopic pregnancy, the new gynecological epidemic disease: review of the modern work-up and the nonsurgical management options. Int J Fertil 1992;37:146-64.
- 7) Ylostalo et al. Expectant management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol, 1992;80:345-48.
- 8) Fernández H, Rainhorn JD, et al. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1988;71:171-4.
- 9) Luri S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy a medical adventure. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol, 1992;43:15.

- 10) Barnes A, et al. Ectopic pregnancy. Incidence and review of determinant factors. *Obstet Gynecol Surv*, 1983;38:345.
- 11) Atrash H, et al. Ectopic pregnancy mortality in the United States 1970-1983. *Obstet Gynecol*, 1987;70:817.
- 12) Douglas CP. Tubal ectopic pregnancy. *Br Med J*. 1963;28:38.
- 13) Hong NS and Din HN. Ectopic tubal pregnancy. *Proceedings Asiat Cong Obstet Gynecol*, 1957:4.
- 14) Correa P, et al. Evolution excepcionales the grossesse abdominal. *J Gynecol Obstet biol Reprod*, 1979;8:235.
- 15) Asociación Médica de Ginecología y Obstetricia Hospital # 3. IMSS. *Ginecología y Obstetricia*. 2a. Edición, 1985:259.
- 16) Dotters D, Davis JR. Sex ratio ectopic gestations. *Fertil Steril*, 1984;41:778.
- 17) Beral V. Epidemiological study of recent trends in ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 1975;82:775.
- 18) Ory HW. The women healthy study: ectopic pregnancy and intradermic device: new perspectives. *Obstet Gynecol*, 1981; 57:127.
- 19) Lower AM and Tyack AJ. Heterotopic pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer: two cases reports and review of the literature. *Human Reprod*, 1989;4:726.
- 20) Dorfman SF. Death from ectopic pregnancy United States 1979 to 1980. *Obstet Gynecol*, 1983;62:334.
- 21) Grudzinskas JG. *Complications in early pregnancy in treatment and prognosis in obstetrics and gynecology*. London, her medical publishing, 1980, pp 70.

- 22) Budowick et al. The histopatology of developing tubal ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1980; 34:169.
- 23) Stovall. Single dose methotrexate: an expended clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1993;168:1759.
- 24) Rodi I, Sauer M, Gorrill M. et al. Medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: Preliminary experience. *Fertil Steril* 1986;46:811-3.
- 25) Schaffer D. et al. Trophoblast tissue culture of human intrauterine and ectopic pregnancies and treatment with methotrexate. *Human Reprod*, 1992;7:311.
- 26) Bourget et al. Pharmacokinetics of methotrexate and clinical response associated in the medical treatment ectopic pregnancies. *Therapie*, 1991;46:399.
- 27) Fernández et al. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1993;59:773
- 28) Ichione K, et al. Nonsurgical therapy to preserve oviduct function in patients with tubal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1987;156:484.
- 29) Sauer MV. Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy an extended clinical trial. *Fertil Steril*, 1987;157:752.
- 30) Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956;93:361.
- 31) Tanaka T, et al. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: Report of successful case. *Fertil Steril*, 1982;37:851.
- 32) Ory SJ, Villanueva AL. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*, 1986;154:1299.

- 33) Leach RE. Modern management of ectopic pregnancy. *J Reprod Med*, 1989;34:324.
- 34) Badaway SZ, et al. Conservative surgical treatment of tubal pregnancy. *Int J Fert*, 1986;31:187.
- 35) Tulandi T, et al. Treatment of ectopic pregnancy by transvaginal intratubal methotrexate administration. *Obstet Gynecol*, 1991;77:627.
- 36) Molina A. Tratamiento conservador del embarazo ectópico con metotrexate. *Ginecol Obstet Mex*, 1993;61:201.
- 37) Stoval TG, et al. Single dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991;77:749.
- 38) Mitchel D. Cost of ectopic management:surgery vs methotrexate. *Fertil Steril*, 1993;61:201.
- 39) Seifer DB. Reproductive potential after treatment for persistent ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:194-6.
- 40) Seifer DB. Persistent ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:153-9.
- 41) Fernández et al. The use of pretherapeutic predictive score to determine inclusion criteria for the nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:995-8.
- 42) Pansky M. Local methotrexate injection: A nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:393-6.
- 43) Kooi S., HansCL. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1992;47:739-49.
- 44) Kojima E. The treatment of unruptured tubal pregnancy with intratubal methotrexate injection under laparoscopy control. *Obstet Gynecol* 1990;75:723-5.

45) Ory SJ. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. JAMA,1992;267:534-37.

46) Kooi, et al. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancies. Obstet Gynecol Surv, 1992;47:739.

47) Pansky, et al. Nonsurgical management of tubal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1991;6:1474-7.

48) Bengston G, et al. Low dose oral methotrexate as second line therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol,1992;79:589.

49) Mottla GL, Rulin M, Guclck DS. Lack of resolution of ectopic pregnancy by intratubal injection of methotrexate. Fertil Steril, 1992;57:685.

50) Cannon L, et al. Methotrexate treatment of tubal pregnancy. Fertil Steril, 1991;55:1033.