



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

Embarazo ectópico en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, evaluación de las experiencias y resultados obtenidos del manejo conservador con metotrexate desde enero del 2013 hasta junio de 2014

TESIS

**Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

PRESENTA

ANTONIO GARCÍA LUNA VÁSQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Oliver Paul Cruz Orozco

Director de Tesis y Asesor Clínico.
Instituto Nacional de Perinatología

ASESORA METODOLÓGICA DE TESIS

Dra. Aurora Belmont Gómez

Asesora Metodológica de Tesis.
Instituto Nacional de Perinatología



México 2015



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.

Embarazo ectópico en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, evaluación de las experiencias y resultados obtenidos del manejo conservador con metotrexate desde enero del 2013 hasta junio de 2014

García-Luna-Vásquez A^{1.}, Cruz-Orozco O. P.^{2.}, Belmont-Gómez A.³

¹Médico Residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

²Médico Adscrito a Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

³Médico Jefe de Servicio del Departamento de Farmacología Clínica, Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

Correspondencia:

Antonio García Luna Vásquez, MR.

Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, cp 11000

México D.F

Correo electrónico: antonioglv@hotmail.com

Autorización de Tesis.

Título de la tesis: Embarazo ectópico en el Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes, evaluación de las experiencias y resultados
obtenidos del manejo conservador con metotrexate desde enero del 2013 hasta
junio de 2014



Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez

Director de Enseñanza.

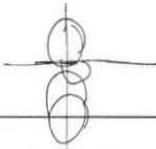
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Tomás Herrerías Canedo

Profesor Titular del Curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Oliver Paul Cruz Orozco

Director de Tesis y Asesor Clínico.

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Aurora Belmont Gómez

Asesora Metodológica de Tesis.

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Índice.

1- Resumen	4
2- Abstract	7
3- Introducción	10
4- Material y Métodos	16
5- Resultados	17
6- Discusión	27
7- Conclusiones	30
8- Bibliografía	32

Resumen

Introducción

El embarazo ectópico ocurre en aproximadamente 1-2% de todos los embarazos. Esta complicación del embarazo puede comprometer la vida y afectar el futuro reproductivo. La prevalencia de embarazo ectópico en México está reportada de 1 en 200 a 1 en 500 embarazos. En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, de enero del 2013 a junio del 2014 se recibieron y atendieron 110 casos con sospecha inicial de embarazo ectópico.

En el pasado, un embarazo ectópico era considerado una emergencia quirúrgica, requiriendo cirugía abdominal abierta y hospitalización posoperatoria. Con el diagnóstico temprano, la disponibilidad de la laparoscopia y el manejo con metotrexate se han hecho posibles.

El metotrexate se une de manera competitiva a la enzima ácido dihidrofolato reductasa, una enzima que convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Esta unión previene la reducción del folato a su forma activa, tetrahidrofolato. El tratamiento de los embarazos tubarios con metotrexate ha demostrado ser más efectivo en embarazos ectópicos tempranos donde el riesgo de ruptura tubaria es pequeño.

Objetivo.

Evaluar el éxito y fracaso del manejo conservador con metotrexate en el Instituto Nacional de Perinatología desde enero del 2013 hasta junio del 2014, así como los factores relacionados al desenlace final del tratamiento.

Materiales y Métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de todos los casos que ingresaron a nuestra institución en el servicio de urgencias con el diagnóstico o la sospecha de embarazo ectópico desde enero del 2013 hasta junio del 2014. De estas pacientes, se registró la manera en la que se hizo el diagnóstico inicial en el servicio de urgencias, ya fuera utilizando determinaciones basales de hCG y/o ultrasonido. Se registró la cuantificación de gonadotropina coriónica humana y sus controles en los casos que contaron con esta herramienta. Se registraron también los siguientes datos ultrasonográficos: presencia de embarazo intrauterino, presencia de embarazo extrauterino, diámetro mayor de saco gestacional, presencia de frecuencia cardíaca fetal, presencia de líquido libre en cavidad abdominal y ubicación del embarazo ectópico. La información se recabó directamente del expediente clínico tanto en físico como electrónico. Los datos de obtuvieron en el instrumento de recolección y posteriormente se vaciaron en una hoja de datos de Excel.

Resultados.

En total se registraron 110 casos con diagnóstico o sospecha inicial de embarazo ectópico. La localización del embarazo ectópico fue del 93 % en salpinges y el resto en otras regiones. El 45% de los pacientes requirió laparotomía como

tratamiento definitivo, siguiendo en magnitud laparoscopia. Sólo el 12.7% (18 pacientes) de los casos recibió manejo conservador con metotrexate. Las semanas de gestación promedio de estas pacientes fue de 6.58 +/- 1.41, con gonadotrofina basal de 1203.5 +/- 1268.9mUI. El diámetro del saco gestacional fue menor a 3.5cm. La frecuencia cardiaca fetal estuvo presente en 1 sólo caso y se detectó líquido libre en abdomen en 7 casos. El éxito del manejo conservador con metotrexate fue del 77.78% y el resto de las pacientes requirieron de otra intervención. Se consideró como falla terapéutica la necesidad de realizar algún otro tipo de intervención a la paciente. Las variables como edad gestacional, tamaño del saco y presencia de líquido libre son similares en las pacientes de éxito en comparación con las de fracaso terapéutico. Sin embargo, la variable de hCG cuantitativa, la concentración basal fue mayor en las pacientes que presentaron fracasos terapéuticos comparados con las que presentaron éxito. En ambos grupos los niveles de gonadotrofina aumentaron en el segundo y cuarto día pos tratamiento, observándose que este aumento fue mayor al 50% de la basal en los casos de fracaso comparados con los éxitos.

Conclusiones.

Los diversos estudios demuestran que los niveles iniciales de hCG poseen gran valor predictivo para el éxito o fracaso del manejo con metotrexate. Otros valores resultan importantes, como la presencia de frecuencia cardiaca fetal o el comportamiento posterior de la hCG para tratar de discernir la falla del éxito.

Abstract.

Introduction.

Ectopic pregnancy happens approximately in 1-2% of all pregnancies. This pregnancy complication can put life at risk and affect future reproductive outcomes. The prevalence of ectopic pregnancy in México is reported to be 1 in 200 to 1 in 500 pregnancies. 110 cases of suspected or confirmed ectopic pregnancy were admitted to the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, from January 2013 to June 2014.

In the past, an ectopic pregnancy was considered a surgical emergency, requiring open abdominal surgery and post-operative hospitalization. With early diagnosis, the availability of laparoscopy and conservative management with methotrexate had become possible.

Methotrexate binds competitively with acid hydrofolate reductase enzyme, an enzyme that converts dihydrofolate to tetrahydrofolate. This binding prevents reduction of folate to its active form, tetrahydrofolate. Tubal pregnancy treatment with methotrexate has been shown to be more effective on early pregnancies where the risk of tubal rupture is small.

Objective.

Asses the success and failure of conservative treatment with methotrexate in the Instituto Nacional de Perinatología from January 2013 to June 2014, and include the related factors involved on the final outcome of treatment.

Materials and Methods.

A retrospective cohort study of all cases that were admitted to our institution through the emergency department with confirmed diagnosis or suspected ectopic pregnancy from July 2013 to June 2014 was evaluated. From these patients, the method used to make initial diagnosis was assessed, by means of using basal determinations of hCG and/or ultrasound. hCG was registered and so posterior determinations. Other ultrasound variables were also evaluated such as: intrauterine pregnancy, extrauterine pregnancy, gestational sac length, cardiac activity presence, free abdominal fluid and ectopic pregnancy location. The information was captured directly from clinical files, including physical as electronic. All data were obtained on the gathering instrument and subsequently filled to an Excel data page.

Results.

A total of 110 cases were registered with a confirmed or suspected ectopic pregnancy. Ectopic pregnancy was localized to Fallopian tube on 93% of the times and the rest on other regions. 45% of all patients required laparotomy as definitive treatment, following laparoscopy. Only 12.7% (18 patients) recieved conservative management with methotrexate. Mean gestational age was 6.58 +/- 1.41 weeks, with basal gonadotropin of 1203.5 +/- 1268.9mUI. Gestational sac length was less

than 3.5cm. Fetal activity was present in only 1 case. Free abdominal fluid was reported in 7 cases. The success with methotrexate treatment was 77.78%, and the rest of patients required some other intervention. Therapeutic failure was considered as the necessity to realize some other intervention to the patient as well as methotrexate administration. Variables like gestational age, gestational sac length, free abdominal fluid are similar on all patients with therapeutic success and therapeutic failure. Though, basal values of quantitative hCG were greater on patients with failure treatment than those with success. Both groups showed higher increments of hCG on the second and fourth days following treatment. This increment was greater than 50% on all cases associated with failure compared with success.

Conclusions.

Different studies demonstrate that initial values of hCG possess great predictive value for determining success or failure of methotrexate treatment. Other values turn out to be important, such as cardiac fetal activity or the following behavior of hCG.

Introducción

El embarazo ectópico ocurre en aproximadamente 1-2% de todos los embarazos.¹⁻

² Esta complicación del embarazo puede comprometer la vida y afectar el futuro reproductivo. La habilidad de diagnosticar esta condición antes de que modifique la morbilidad y futuro reproductivo, la ha cambiado de una enfermedad que pone en peligro la vida, a una entidad más benigna y más manejable.

La prevalencia de embarazo ectópico en México está reportada de 1 en 200 a 1 en 500 embarazos.² En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, de enero del 2013 a junio del 2014 se recibieron y atendieron 110 casos con sospecha inicial de embarazo ectópico.

Los sitios en los que puede presentarse el embarazo extrauterino son múltiples y variados. En el 98% de los casos se presentan en la trompa de Falopio, y de éstos el 70% en la región del ampulla, 11% en el istmo, 12% en la fimbria y 3% en la región intersticial o cornual. Se ha reportado embarazo extrauterino en cicatriz de histerotomía previa, con una incidencia de 1:2000 embarazos ectópicos, embarazo abdominal 1:5000, en ovario 1:7000. De manera rara se manejan reportes de embarazos en cérvix, después de histerectomía y en cuernos rudimentarios.³

Historia y antecedentes.

Se le acredita a Albucasis, un cirujano legendario en la comunidad islámica, el documentar el primer caso de un embarazo ectópico en el 963 d.C. Comenzando el siglo XVI, casos adicionales de embarazo ectópico fueron descritos. En 1563, Horstius encontró remanentes fetales en el abdomen de una mujer de 16 años después de saber que había concebido su tercera gestación. En 1594, Primrose documentó el primer embarazo ectópico gemelar abdominal. En 1693, una autopsia a una prostituta reveló un embarazo extrauterino viable no roto. En 1700, el cirujano holandés Abraham Cyprianus reportó la resolución abdominal de un producto muerto de término en una mujer viva. Increíblemente, la mujer sobrevivió y parió 3 hijos más. En 1708, un embarazo heterotópico fue descubierto en una autopsia. En 1873, el auto-proclamado ginecólogo escocés Robert Lawson Tait realizó cirugía en una mujer con embarazo ectópico roto y ésta sobrevivió. Esta cirugía satisfactoria iniciaría cambios revolucionarios en la terapia de esta condición antes asociada con una mortalidad materna del 100% La principal dificultad: establecer un diagnóstico lo suficientemente temprano para preservar la vida de la mujer.⁴

Antes de 1960, la confirmación de un embarazo temprano dependía de modelos animales. Orina obtenida de la paciente se inyectaba a un animal y se analizaban los cambios en los ovarios producidos unos días después. Pronto apareció una prueba inmunológica de orina que permitía la confirmación del embarazo. Esta prueba sólo era confiable si se había perdido un ciclo menstrual. En 1966 se desarrollaron pruebas inmunológicas séricas para detectar gonadotropina coriónica humana (hCG). Éstas fueron las precursoras de las pruebas inmunológicas de alta

sensibilidad, confiables y rápidas de hoy en día. En 1970, el diagnóstico por imagen con sonografía permitió la identificación del sitio de la gestación. Estas capacidades sonográficas fueron aumentadas con la introducción del transductor transvaginal, permitiendo la identificación de gestaciones con sacos en diámetros $\leq 3\text{mm}$, incluso vistos antes de la ausencia de menstruación. La combinación de títulos de hCG y la sonografía transvaginal han suplantado los hallazgos de la exploración física como las herramientas diagnósticas más precisas para determinar el sitio de la gestación de manera temprana.³

Actualmente las pruebas cuantitativas de hCG pueden realizarse en minutos y detectan niveles de 20-50mIU/ml. Usando este ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) la hCG puede potencialmente detectarse tan temprano como en el día 21 del ciclo menstrual. Usando métodos de radio-inmunoensayo, los niveles séricos de hCG pueden cuantificarse hasta 2mIU/ml. El desarrollo de anticuerpos monoclonales para la molécula entera de hCG también ha reducido la reacción cruzada a otras hormonas que comparten la misma subunidad alfa (hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y hormona estimuladora de Tiroides (TSH)).⁵

Diagnóstico.

En los embarazos intrauterinos, los niveles de hCG se elevan de manera curvilínea hasta que alcanzan una meseta alrededor de 100,000mIU. Sin embargo, la elevación de los títulos de hCG es esencialmente lineal antes de 41

días de gestación. Debido a esta linealidad, la tasa en la que la hCG dobla sus niveles puede usarse para valorar la viabilidad de un embarazo. El tiempo promedio para que la hCG sérica doble sus niveles en un embarazo intrauterino es de 48 hrs. No obstante, en pacientes con un embarazo ectópico, la hCG se elevará a un ritmo mucho menor. En base a los estudios que reportan los niveles de hCG en relación al tiempo, la hCG se elevará al menos un 66% de su basal en 48 hrs en el 85% de los embarazos normales (1 desviación estándar). Un aumento <50% en 48hrs nos habla de una alteración (más de 3 desviaciones estándar) y se asociará con un embarazo no viable en el 99% de los casos.⁶

Los síntomas más comunes sugestivos de embarazo ectópico son los síntomas de dolor abdominal o pélvico y sangrado transvaginal del primer trimestre del embarazo. Estos pueden ser erráticos y variables y en algunos casos ausentes. Además, estos síntomas son poco específicos y se asocian a aborto espontáneo, irritación cervical, trauma o infección. A la exploración física, la taquicardia y la hipotensión con irritación peritoneal alertan al clínico de una probable ruptura con necesidad de intervención quirúrgica inmediata. El protocolo de estudio de un probable embarazo ectópico incluye la exclusión de un embarazo intrauterino, debiendo tener en cuenta que la incidencia de un embarazo heterotópico es de 1 en 4,000.⁷

El hallazgo más específico para un embarazo ectópico es la presencia de un embarazo extrauterino vivo. Sin embargo, este signo patognomónico sólo se presenta en el 8-26% de los casos de embarazo ectópico en la sonografía transvaginal. Un anillo tubario extra-ovárico es sensible para un embarazo

ectópico en el 40-68% de los casos. Ligeramente menos específico, pero más común es una masa anexial compleja separada del ovario. La presencia de fluido ecogénico sugiere hemoperitoneo, con una sensibilidad del 100% y valor predictivo positivo del 98% para la presencia de fluido ecogénico durante la valoración transvaginal con la demostración quirúrgica de hemoperitoneo. Cuando se visualiza líquido ecogénico en una paciente con hCG positiva, se tiene un valor predictivo del 86-93% para el diagnóstico de embarazo ectópico y podría ser el único hallazgo sonográfico endovaginal.⁸

Tratamiento.

En el pasado, un embarazo ectópico era considerado una emergencia quirúrgica, requiriendo cirugía abdominal abierta y hospitalización posoperatoria. Con el diagnóstico temprano, la disponibilidad de la laparoscopia y el manejo con metotrexate se han hecho posibles. Las técnicas quirúrgicas laparoscópicas han permitido procedimientos menos invasivos para tratar un embarazo ectópico. En el estudio realizado por Hoover (2002-2007), el tratamiento quirúrgico disminuyó de manera significativa (73.9%), con laparotomía en el 34.8% de los casos y laparoscopia en el 65.2%, y el uso de metotrexate aumentó (26.1%)⁹

El metotrexate es un análogo del ácido fólico que se ha usado de manera extensa en la medicina para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, psoriasis severa y artritis reumatoide del adulto. Se une de manera competitiva a la enzima ácido dihidrofolato reductasa, una enzima que convierte el dihidrofolato en

tetrahidrofolato. Esta unión previene la reducción del folato a su forma activa, tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato sirve para el transporte de grupos de 1-carbono durante la síntesis de nucleótidos de purina timidilato. Sin el tetrahidrofolato, la síntesis y reparación de ADN, así como la replicación celular se encuentran comprometidas. Células que proliferan de manera activa como células de la médula ósea, células fetales, células malignas y células de la boca, intestino, vejiga urinaria son generalmente las más sensibles a los efectos del metotrexate. La afinidad del metotrexate por las células trofoblásticas lo hace ser un medicamento efectivo en alteraciones del embarazo como son los embarazos ectópicos y enfermedades trofoblásticas como la mola persistente y el coriocarcinoma. El metotrexate se elimina por los riñones con el 90% de una dosis intravenosa excretada sin cambios dentro de las 24hrs de su inyección.¹⁰

El tratamiento de los embarazos tubarios con metotrexate ha demostrado ser más efectivo en embarazos ectópicos tempranos donde el riesgo de ruptura tubaria es pequeño. Cuando los niveles de hCG son <5000UI/L, la tasa de fallo (la necesidad de tratamiento quirúrgico subsecuente) es <3.7% En contraste, cuando los niveles de hCG son mayores a 5000UI/L, la tasa de fallo es >14%¹¹

El uso de metotrexate para tratar el embarazo ectópico fue citado por primera vez en 1982. Este protocolo, conocido como de múltiples dosis, fue originalmente modificado del tratamiento de coriocarcinoma. Consiste en inyecciones intramusculares de metotrexate de 1mg/kg con 0.1mg/kg de ácido folínico como rescate. Este régimen se continúa en días alternados hasta que los niveles de hCG desciendan por 15% en 2 días. Hasta 4 dosis pueden llegar a administrarse a

un paciente, pero no forzosamente deben otorgarse las 4 dosis.¹² En un meta-análisis realizado por Barnhart y colaboradores, la tasa de éxito para mujeres manejadas con terapia de una sola dosis fue del 88.1% (940 de 1067) requiriendo en algunos casos dosis subsecuentes, y el éxito para aquéllas manejadas con múltiples dosis fue de 92.7% (241 de 260).¹³

Materiales y Métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de todos los casos que ingresaron a nuestra institución en el servicio de urgencias con el diagnóstico o la sospecha de embarazo ectópico desde enero del 2013 hasta junio del 2014. De estas pacientes, se registró la manera en la que se hizo el diagnóstico inicial en el servicio de urgencias, ya fuera utilizando determinaciones basales de hCG y/o ultrasonido. Destaca que en muchos casos, no se contó con determinación cuantitativa de hCG en el momento de realizar el diagnóstico, por lo que la herramienta diagnóstica principal fue el ultrasonido transvaginal y el estado clínico de la paciente. Se registró la cuantificación de gonadotropina coriónica humana y sus controles en los casos que contaron con esta herramienta. Se registraron también los siguientes datos ultrasonográficos: presencia de embarazo intrauterino, presencia de embarazo extrauterino, diámetro mayor de saco gestacional, presencia de frecuencia cardíaca fetal, presencia de líquido libre en cavidad abdominal y ubicación del embarazo ectópico. También se registraron las condiciones clínicas en las que las pacientes se presentaron en el servicio de

urgencias (frecuencia cardiaca y tensión arterial, valores de hemoglobina en ese momento) y el motivo principal de consulta (dolor abdominal y sangrado transvaginal, detección de pacientes por el servicio de reproducción asistida durante el control y seguimiento, y aquéllas que acudieron referidas por un facultativo o por otra institución). En los casos que las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico o laparoscópico, se registró el hemoperitoneo y sangrado quirúrgico total, así como los reportes de patología. En todas las pacientes se documentó la estancia hospitalaria, incluyendo el día en que se presentan a urgencias hasta su egreso hospitalario.

La información se recabó directamente del expediente clínico tanto en físico como electrónico. Los datos se obtuvieron en el instrumento de recolección y posteriormente se vaciaron en una hoja de datos de Excel.

Resultados.

En total se registraron 110 casos con diagnóstico o sospecha inicial de embarazo ectópico. El rango de edad fue de 15 a 41 años, con un promedio 28.64 ± 6.28 años. El 82 % de las pacientes tenía el antecedente de 1 a 3 embarazos y el resto presentaron más de 3, cabe señalar que una paciente refirió 8 gestas. Los abortos y las cesáreas fueron lo más frecuente como antecedentes obstétricos (Fig. 1 y 2 respectivamente).

Fig. 1- Número de Gestaciones Previas

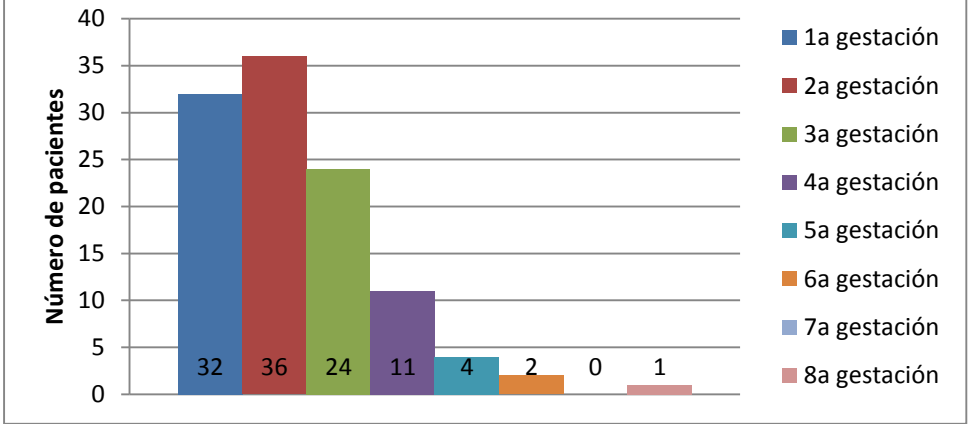
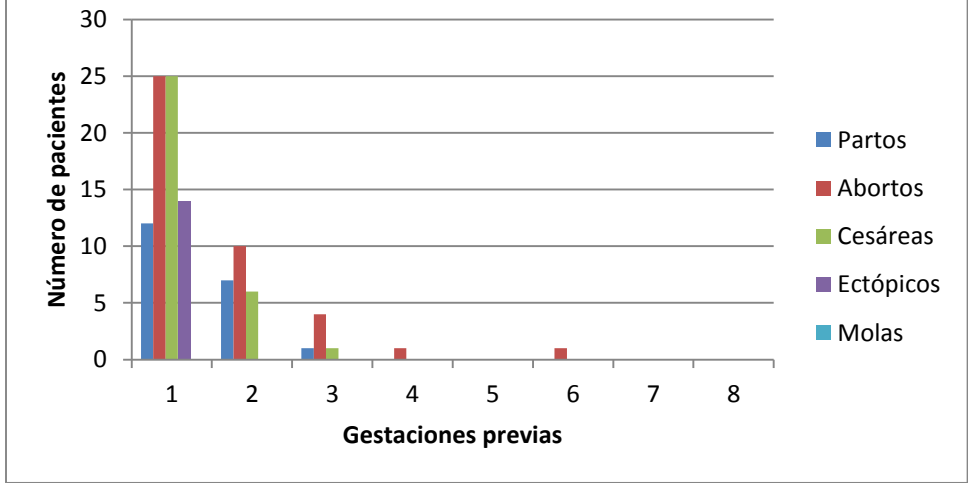
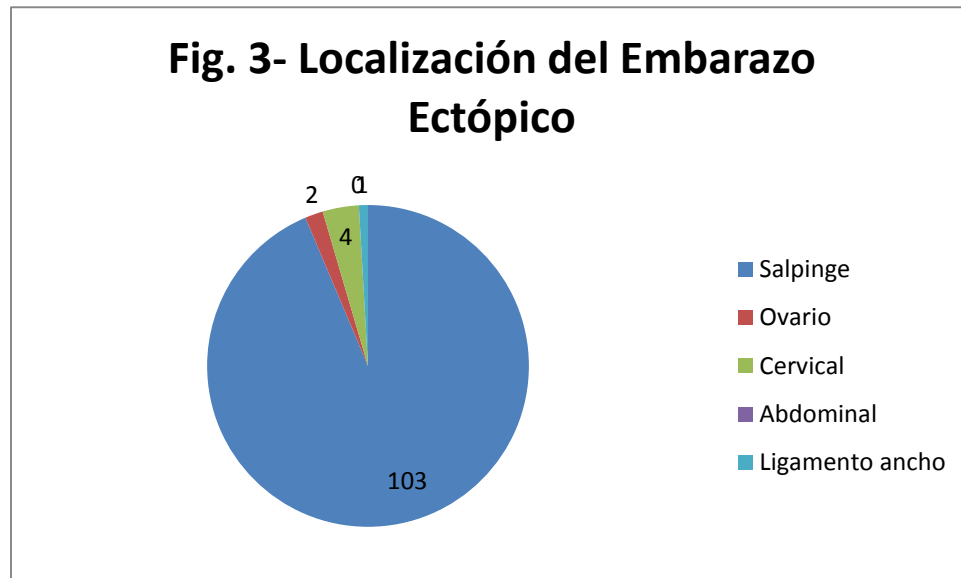


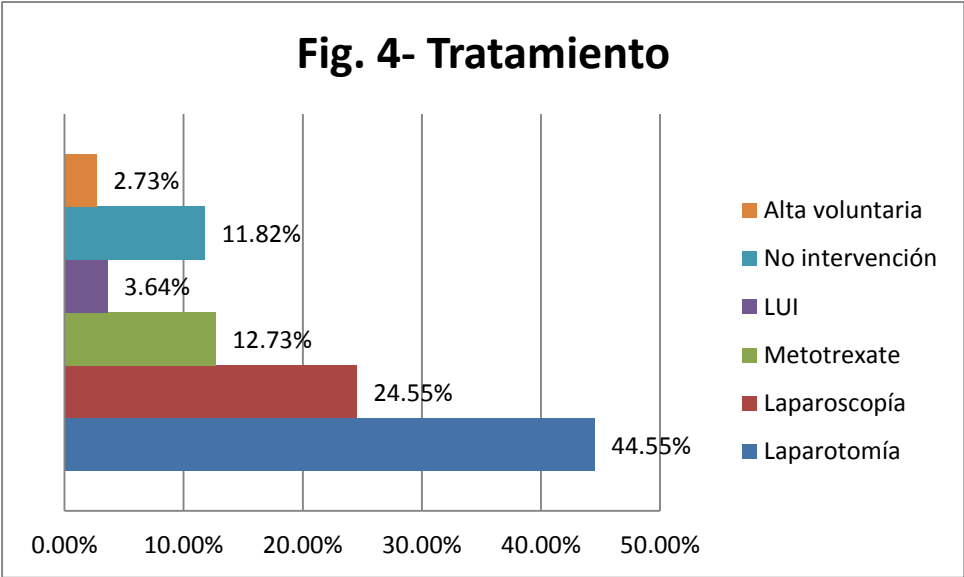
Fig. 2- Antecedentes Obstétricos



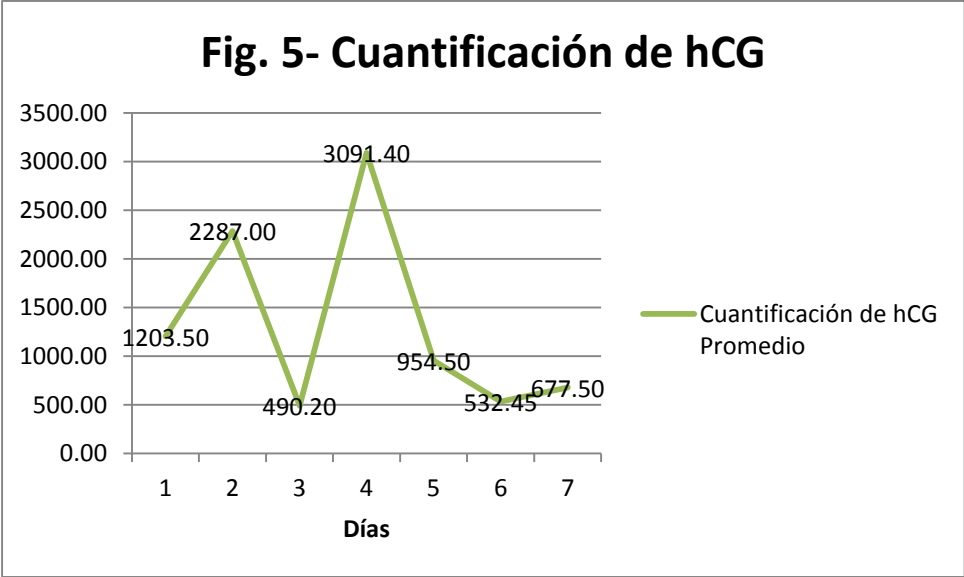
La localización del embarazo ectópico fue del 93 % en salpinges y el resto en otras regiones (Fig. 3).



De las 110 pacientes estudiadas se realizó alguno de los siguientes tratamientos: Laparotomía, laparoscopia, tratamiento conservador con metotrexate, legrado uterino instrumentado (ante la confirmación de un aborto o en algunos casos de embarazo ectópico cervical), sin intervención (resolución espontánea), alta voluntaria de la paciente (en estos casos sin recibir tratamiento definitivo o sin concluirlo). El 45% de los pacientes requirió laparotomía como tratamiento definitivo, siguiendo en magnitud laparoscopia. Sólo el 12.7% (18 pacientes) de los casos recibió manejo conservador con metotrexate (Fig. 4).



El seguimiento de los niveles plasmáticos de gonadotrofina de los 110 pacientes se muestra en la figura 5. Como podemos observar, estos niveles tienden a aumentar y posteriormente disminuyen en el transcurso de los 5 días de su seguimiento inicial se observan 2 picos.



De los 18 pacientes que recibieron tratamiento conservador con metotrexate, el rango de edad fue de 22-38 años, con un promedio de 29.48 +/- 6 años. Las características obstétricas se muestran en las siguientes figuras: al igual que la población general, el antecedente de menos de 3 gestaciones predomina, de las cuales el parto fue el antecedente obstétrico más frecuente. La localización más frecuente del embarazo ectópico también predominó en las salpinges (Fig. 6-8).

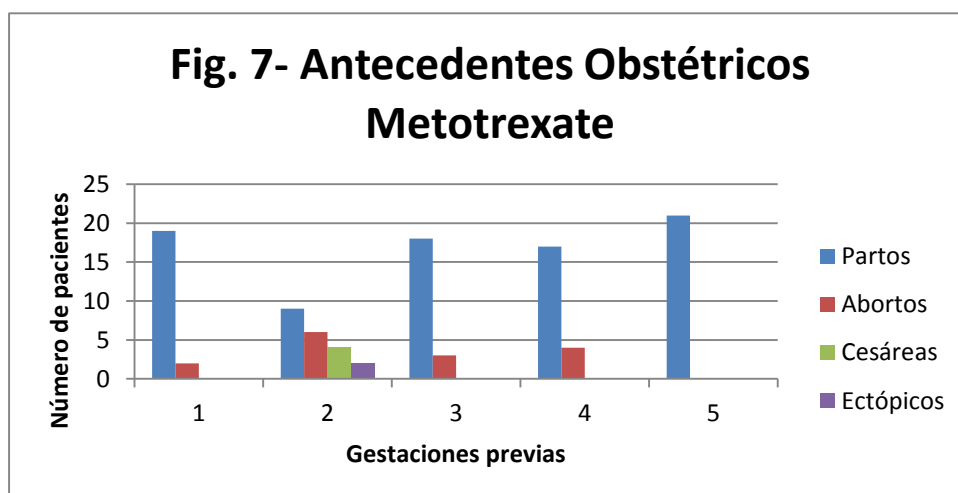
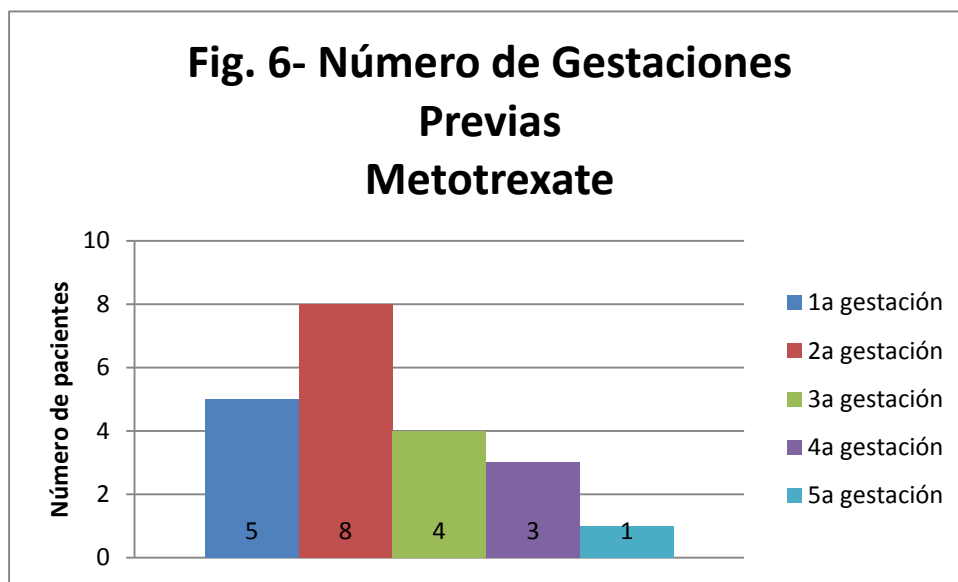
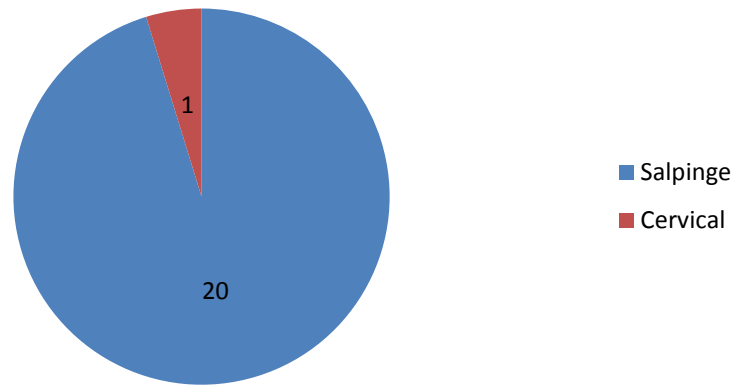


Fig. 8- Localización del Embarazo Ectópico



Todas las pacientes contaron con una hemoglobina basal dentro del rango normal. Las semanas de gestación promedio de estas pacientes fue de 6.58 +/- 1.41, con gonadotrofina basal de 1203.5 +/- 1268.9mUI. El diámetro del saco gestacional fue menor a 3.5cm. La frecuencia cardiaca fetal estuvo presente en 1 sólo caso y se detectó líquido libre en abdomen en 7 casos. (Tabla 1).

Tabla 1- Características de las pacientes que recibieron tratamiento conservador con metotrexate:		
	Promedio	Desviación estándar
Semanas de gestación	6.58	1.41
Gonadotrofina basal	1203.5	1268.9
Diámetro de saco gestacional	1.78	0.8
Hemoglobina	13.57	0.9
Características ultrasonográficas	Presente	No presente
Frecuencia cardiaca fetal	1 caso	17 casos
Líquido libre en abdomen	7 casos	11 casos

Cabe mencionar que dentro de nuestra cohorte, 2 pacientes decidieron egresar de manera voluntaria sin recibir tratamiento alguno, por lo que estos dos casos quedan excluidos de los análisis. En un caso particular a la paciente se le ofreció de primera instancia tratamiento conservador con metotrexate, sin embargo, debido a la disminución de los valores de hCG, finalmente se optó por no realizar ningún tipo de intervención y manejarlo de manera expectante, por lo que tampoco se considera en el siguiente análisis.

Los niveles de gonadotrofina de los pacientes que recibieron manejo conservador presentaron 2 aumentos en el transcurso de su seguimiento, que coinciden con la población total estudiada. Sin embargo, este aumento fue menor al 50% de la hCG basal (Fig. 9-10).

Fig. 9- Distribución de hCG en Éxitos con Metotrexate

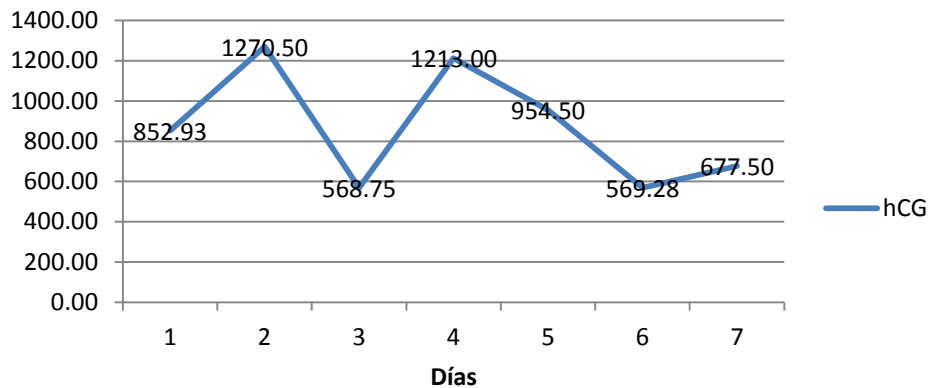
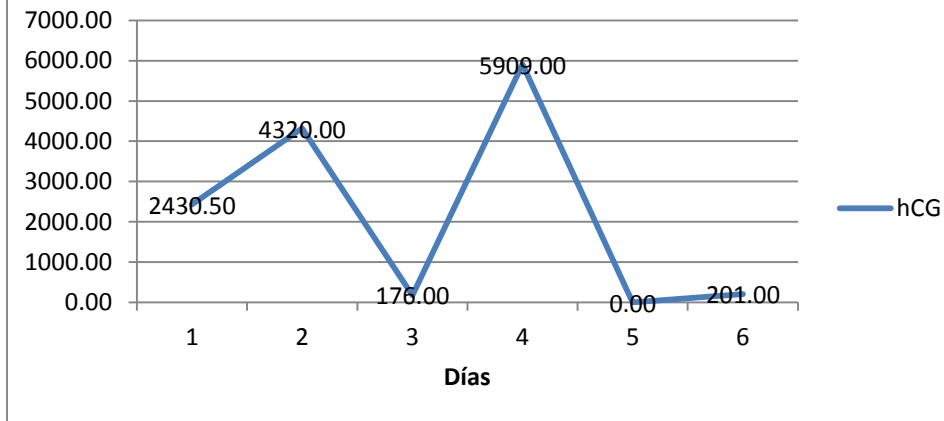
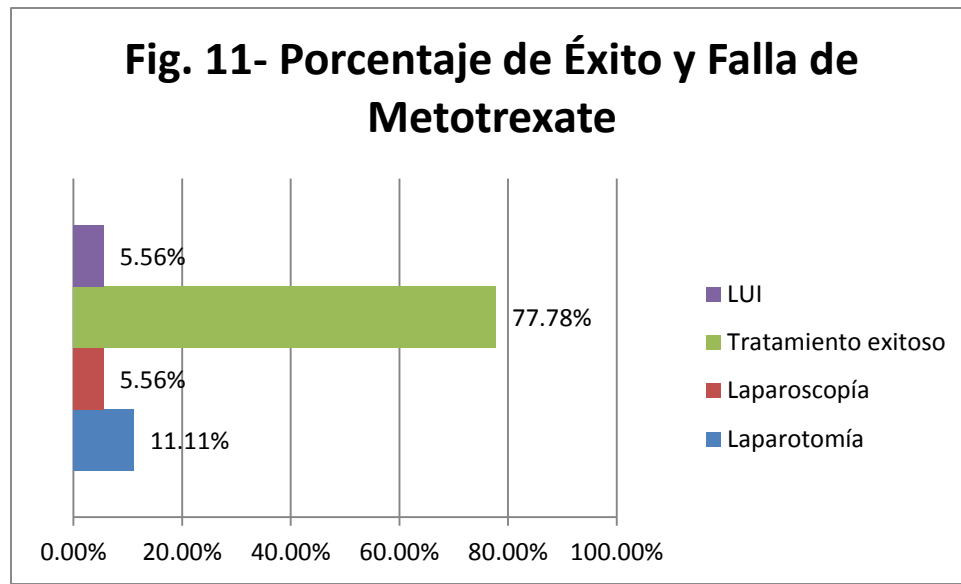


Fig. 10- Distribución de hCG en Fracazos con Metotrexate



El éxito del manejo conservador con metotrexate fue del 77.78% y el resto de las pacientes requirieron de otra intervención. Se consideró como falla terapéutica la

necesidad de realizar algún otro tipo de intervención a la paciente además de la administración de metotrexate, como laparotomía, laparoscopia, o legrado uterino instrumentado (embarazo ectópico cervical) (Fig. 11).



En la tabla 2 se presentan las características de las pacientes que recibieron tratamiento conservador; se resaltan los resultados de éxitos y de aquellas pacientes que el tratamiento con metotrexate no fue exitoso. En nuestra serie, existió un solo caso tratado con régimen de única dosis, con resultado satisfactorio. Las variables como edad gestacional, tamaño del saco y presencia de líquido libre son similares en las pacientes de éxito en comparación con las de fracaso terapéutico. Sin embargo, la variable de hCG cuantitativa, la concentración basal fue mayor en las pacientes que presentaron fracasos terapéuticos comparados con las que presentaron éxito. En ambos grupos los niveles de

gonadotropina aumentaron en el segundo y cuarto día pos tratamiento, observándose que este aumento fue mayor al 50% de la basal en los casos de fracaso comparados con los éxitos. Un solo caso presentó frecuencia cardiaca fetal y pertenece al grupo de fracasos.

Tabla 2- Características de las pacientes que recibieron tratamiento conservador con metotrexate, éxito y fracaso:		
	Éxito	
	Promedio	Desviación estándar
Semanas de gestación	6.61	1.45
Gonadotropina basal	852.93	587.76
Diámetro de saco gestacional	1.84	0.8
Hemoglobina	13.74	0.84
Características ultrasonográficas	Presente	No presente
Frecuencia cardiaca fetal	0 casos	14 casos
Líquido libre en abdomen	5 casos	9 casos
	Fracaso	
	Promedio	Desviación estándar
Semanas de gestación	6.5	1.47
Gonadotropina basal	2430.5	2246.35
Diámetro de saco gestacional	1.63	0.93
Hemoglobina	12.95	0.93

Características ultrasonográficas	Presente	No presente
Frecuencia cardiaca fetal	1 casos	3 casos
Líquido libre en abdomen	2 casos	2 casos

Discusión.

El meta-análisis realizado por Kunhart explica en detalle las condiciones en las cuales los tratamientos con metotrexate han sido exitosos y fallidos. Este estudio reporta una tasa de éxito general utilizando cualquier régimen de metotrexate del 89% (1181 de 1327 pacientes). En el Instituto, nuestra tasa de éxito es en el período comprendido en este estudio del 77% (14 de 18 pacientes). La cuantificación promedio de hCG reportada es de 33,120.75, con un rango de 2-59,000 Un incremento en los valores de hCG se encuentra positivamente correlacionado con falla en el tratamiento. Se reportó frecuencia cardiaca fetal en el 7.2% de los casos (65 de 903). En nuestra población de estudio, sólo 1 caso de 17 reportó frecuencia cardiaca fetal (5.8%, con falla terapéutica). La presencia de actividad cardiaca fetal se encuentra asociada de manera positiva con falla en el tratamiento (OR 9.09; IC 95%, 3.76-21.95). Se menciona que la presencia de dolor abdominal se reportó en el 28.3% (189 de 688) de las mujeres tratadas.¹³

Los predictores de éxito más comúnmente citados son los niveles de hCG, niveles de progesterona, tamaño del embarazo ectópico y la presencia de sangre libre en peritoneo. De estos datos, sólo los niveles de hCG, progesterona y la presencia de frecuencia cardiaca fetal han demostrado significancia estadística. De manera

interesante, el tamaño del embarazo ectópico, la presencia de sangre libre en peritoneo confinada a la pelvis, volumen de hematomas no demostraron ser factores de riesgo para el fracaso del tratamiento. La regresión logística de estas 3 variables estadísticamente significativas demostró que sólo los niveles de hCG son el único factor contribuyente a la tasa de fracaso, con un incremento marcado de los niveles de hCG hasta después de 15,000mIU/ml.¹⁰ Analizando los casos de nuestra serie que fueron considerados como fracasos, se observa que existe una gran diferencia entre los niveles de hCG basales y los controles subsecuentes, con incrementos significativos entre éstos. Además, como se señaló con anterioridad, en 1 de los casos se observó la presencia de frecuencia cardíaca fetal, factor asociado a fracaso en el tratamiento con metotrexate.

Hamed refiere que mientras más grande es la masa ectópica, mayor es la posibilidad de producción de hCG y por tanto será mayor la dosis de metotrexate requerida para controlar los trofoblastos activos. Ésta es la justificación para utilizar regímenes de múltiples dosis o dosis repetidas en los protocolos de dosis únicas.¹⁴

De los casos que presentaron falla en el tratamiento, en uno se realizó laparoscopia debido a que la paciente presentó dolor abdominal. La literatura señala que es común para los pacientes con metotrexate experimentar un episodio de dolor abdominal incrementado durante el tratamiento de un embarazo ectópico, sin embargo, no se conoce la causa exacta de esto, es probable que el dolor se deba a aborto tubario o estrechamiento tubario debido a la formación de

hematoma. El dolor resulta autolimitarse y se puede manejar con agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINES).¹⁵

En los casos de falla terapéutica que tuvimos, una paciente que refirió dolor abdominal seguido de la administración de metotrexate, se le realizó ultrasonido encontrando un aumento en el tamaño de la masa ectópica, requiriendo manejo quirúrgico. La literatura demuestra que posterior al tratamiento con metotrexate, 56% de las masas ectópicas incrementan su tamaño si son seguidas con ultrasonidos. Se ha demostrado que las masas persistirán por algún tiempo, con la de mayor duración documentada en 108 días. La persistencia después de la desaparición de hCG también es común. Lipscomb refiere que estas masas no deberían interpretarse como falla en el tratamiento, puesto que probablemente representan hematomas en resolución en vez de tejido trofoblástico.¹⁶

En un estudio realizado por Sagiv donde la gonadotropina fue la única variable que era diferente en el grupo de éxito comparado con la de fracaso, se observa que los niveles basales de gonadotropina influyeron en forma importante en la respuesta al tratamiento conservador. Paciente con niveles por debajo de 2000ul de hCG presentaron éxito terapéutico, y aquellos con niveles mayores terminaron con fracaso. Comparado con nuestro estudio, las pacientes con éxito terapéutico, los niveles plasmáticos basales de hCG se encontraron por debajo de 2,000ul. Este autor refiere que se debe considerar los niveles basales de hCG para inferir una probable falla terapéutica.¹⁶ En nuestro caso es muy difícil sustentar este argumento ya que el número de casos estudiados es pequeño (Tabla 3).

Comparación de hallazgos obtenidos por Sagiv ¹⁶ y los obtenidos en INPer.		
Valores de hCG basal	Éxito	Fracaso
Sagiv	1601 +/- 1733 (n=167)	3798 +/- 3482 (n=71)
INPer	852 +/- 587 (n=14)	2430 +/- 2246 (n=4)

Los hallazgos encontrados en nuestra población van en relación a lo publicado por Morlock. Las instituciones que reportan tasas de resolución del 90% o más poseen un protocolo de diagnóstico y tratamiento detallado, con personal bien versado en el manejo de las pacientes y devotos al protocolo, con los medios para realizar sin demora ensayos de hCG, ultrasonidos transvaginales de alta resolución, y la capacidad de llevar seguimiento por personal capacitado 24hrs al día. Las instituciones con protocolos menos exigentes parecen tener tasas de éxito más bajas.¹⁸

Conclusiones.

El manejo del embarazo ectópico continúa cambiando en nuestros tiempos, y tiende hacia un tratamiento menos invasivo y que ayude a preservar y mejorar el futuro reproductivo de la mujer. De vital importancia para lograr estos objetivos son el diagnóstico temprano y oportuno, y la selección adecuada de las pacientes candidatas a tratamiento laparoscópico y, sobretodo, a manejo conservador con

metotrexate. En este último es de vital importancia el seleccionar de la mejor manera a las pacientes, para reducir el riesgo de laparotomía, de complicaciones y así ofrecer en la mayor medida un tratamiento conclusivo.

Los diversos estudios demuestran que los niveles iniciales de hCG poseen gran valor predictivo para el éxito o fracaso del manejo con metotrexate. Otros valores resultan importantes, como la presencia de frecuencia cardíaca fetal o el comportamiento posterior de la hCG para tratar de discernir la falla del éxito. Resulta de vital importancia comprender cuál es el entorno normal del comportamiento clínico de la paciente que recibe metotrexate como manejo conservador del embarazo ectópico, como los hallazgos esperados durante las evaluaciones sonográficas, así como la expectativa ante una paciente que muestra dolor.

Agradecimientos.

A mis tutores, que me prestaron su valioso tiempo.

A mis padres y mi hermana, por su cariño y comprensión.

A mi familia, porque sin ella mi trabajo no tendría sentido.

Bibliografía:

- 1- Van Mello NM, Mol F, Ankum WM, Mol BW, van der Veen F, Hajenius PJ. Ectopic pregnancy: how the diagnostic and therapeutic management has changed. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1066–73.
- 2- Basavilvazo Rodríguez MA, Ríos Castillo B, Ruiz García FJ, Vital Reyes VS. Diagnóstico y Tratamiento de Embarazo Tubario. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2009.
- 3- Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Jun;55(2):376–86.
- 4- Glenn J, Irvine LM. Dr Robert Lawson Tait: the forgotten gynaecologist. *J Obstet Gynaecol*. 2011 Nov;31(8):695–6.
- 5- Givens VM, Lipscomb GH. Diagnosis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Jun;55(2):387–94.
- 6- Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Jun;55(2):376–86.
- 7- Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 1):399–413.
- 8- Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q*. 2004 Sep;20(3):105–17.

- 9- Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010 Mar;115(3):495–502.
- 10-Lipscomb GH. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;55(2):424–32.
- 11-Ehrenberg-Buchner S, Sandadi S, Moawad NS, Pinkerton JS, Hurd WW. Ectopic pregnancy: role of laparoscopic treatment. *Clin Obstet Gynecol.* 2009 Sep;52(3):372–9.
- 12-Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;55(2):440–7.
- 13-Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol.* 2003 Apr;101(4):778–84.
- 14-Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Jan;116(1):67–71.
- 15-Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):590–3.
- 16-Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Feb;116(2):101–4.

- 17-Brown DL, Felker RE, Stovall TG, Emerson DS, Ling FW. Serial endovaginal sonography of ectopic pregnancies treated with methotrexate. *Obstet Gynecol.* 1991 Mar;77(3):406–9.
- 18-Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):407–12.