



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Experiencia en el manejo conservador con metotrexate
del embarazo ectópico en el Hospital Nacional
Arzobispo Loayza. 2003 – 2005**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Gineco-Obstetricia

AUTOR

Miguel Angel CALA DEL MAR

Lima, Perú

2006



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Cala, M. Experiencia en el manejo conservador con metotrexate del embarazo ectópico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. 2003 – 2005 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2006.

ÍNDICE

| | | |
|---------------------|----------------------------|---------|
| Resumen | | Pág. 3 |
| CAPÍTULO I | Introducción | Pág. 4 |
| CAPÍTULO II | Objetivos | Pág. 12 |
| CAPÍTULO III | Material y métodos | Pág. 13 |
| CAPÍTULO IV | Resultados | Pág. 16 |
| CAPÍTULO V | Discusión | Pág. 22 |
| CAPÍTULO VI | Conclusiones | Pág. 26 |
| CAPÍTULO VII | Referencias Bibliográficas | Pág. 27 |

Resumen

Objetivo: Determinar las principales características del manejo conservador con metotrexate en el embarazo ectópico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2005.

Material y método: Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal con nueve pacientes diagnosticadas de embarazo ectópico que recibieron tratamiento médico con metotrexate. Se definió como embarazo ectópico a la implantación del blastocisto fuera de la cavidad endometrial que requirió la presencia de a) dosaje de β -hCG en sangre ≥ 1000 mU/mL y $< 10\ 000$ mU/mL sin visualización de gestación intrauterina en la ecografía transvaginal, b) imagen ecográfica evidente de gestación ectópica, o c) evolución anormal de los valores de β -hCG en sangre.

Resultados: Cinco pacientes (55,6 %) respondieron de forma favorable al tratamiento, una paciente requirió una dosis adicional del fármaco. Cuatro pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente. El total de pacientes con manejo médico presentó efectos colaterales, siendo el dolor abdominal y el dolor abdominal con náuseas los más frecuentes.

Conclusiones: El tratamiento con metotrexate preferentemente por vía intramuscular en monodosis constituye una alternativa en el manejo del embarazo ectópico, con un índice de efectos secundarios aceptable.

Palabras clave: Embarazo ectópico, manejo conservador, metotrexate.

CAPÍTULO I

Introducción

El número de embarazos ectópicos se ha incrementado en los últimos años, no sólo por un aumento de su incidencia sino también por una mejora en el diagnóstico (1-3). Ha contribuido a este incremento el advenimiento de los métodos anticonceptivos, el desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento de la infertilidad y la liberación sexual de la mujer que, juntos, llevaron a un incremento en los casos de enfermedad inflamatoria pélvica (4).

En la actualidad, el diagnóstico de embarazo ectópico se puede hacer con métodos no invasivos, como las pruebas de embarazo en orina y suero, y la ecografía transvaginal, que se han integrado en algoritmos de diagnóstico (5); los que conjuntamente con una mayor conciencia y conocimiento de los factores de riesgo, han posibilitado un diagnóstico temprano y preciso (6). Por consiguiente, la presentación clínica del embarazo ectópico ha dejado de ser una amenaza para la vida de la mujer, para convertirse en una patología más benigna. Esto, a su vez, ha dado como resultado cambios importantes en las opciones disponibles para el manejo terapéutico (7). Actualmente, se cuenta con muchas opciones de tratamiento para el embarazo ectópico: tratamiento quirúrgico, que puede ser radical o conservador, por laparoscopia o cirugía abierta; tratamiento farmacológico, con diversos fármacos, que se pueden administrar por vía sistémica y/o local por diferentes vías, transvaginal bajo guía ecográfica o laparoscópica; y conducta expectante (8-10). La elección de una modalidad de tratamiento debe basarse en medidas de resultado a corto plazo (éxito del tratamiento primario y reintervenciones por síntomas clínicos o trofoblasto persistente) y a largo plazo (permeabilidad tubárica y fertilidad futura) (6,11-14). Se ha pasado de la

salpinguectomía laparotómica a diferentes estrategias que consiguen una recuperación más rápida, con una menor hospitalización y un menor costo. Actualmente existe un creciente interés por el tratamiento médico del embarazo ectópico, el cual ha sido objeto de varias revisiones (6,15-21).

Es bien conocido que el embarazo ectópico puede regresionar espontáneamente (9,13).

En los últimos años han aparecido diversos trabajos que comunican su experiencia en el tratamiento conservador (17-21). Si se efectúa un análisis conjunto de los resultados de las diferentes series publicadas, se obtiene una tasa de resolución del 66.56%, siendo la tasa de permeabilidad tubárica homolateral del 80.9% (15).

El metotrexate, en principio, se utilizó para el tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional pero, posteriormente, se comenzó a emplear para tratar el embarazo ectópico, inicialmente en casos con difícil abordaje quirúrgico (embarazos abdominales, intersticiales, cervicales, etc.) y más tarde se extendió a todas las localizaciones, constituyendo actualmente una alternativa a la cirugía en más de un cuarto de las mujeres con embarazo ectópico no complicado (6,8).

Los esquemas terapéuticos con metotrexate, tanto en relación con la vía de administración como con la dosificación, pueden ser variados, aunque la más utilizada ha sido la vía intramuscular en inyección única (22) tanto con leucovorina (ácido folínico) como sin ella. La tolerancia al tratamiento ha sido más que aceptable, y ha conseguido tener éxito en alrededor del 90% (15). En nuestro país, existe poca experiencia con el uso del metotrexate en el tratamiento del embarazo ectópico.

El embarazo ectópico es el resultado de la implantación del embrión fuera de la cavidad endometrial en sitios tales como los ovarios, peritoneo, cérvix y trompa (23). Esta última localización corresponde al embarazo tubario y representa el 95 - 97% de todos

los sitios de implantación. La ampolla tubárica es la localización más frecuente de embarazo ectópico y allí se implanta el 55% de todos los embarazos tubarios; el istmo se asocia con un 20 - 25% de las implantaciones, el infundíbulo y las fimbrias albergan un 17% y el segmento intersticial un 2 - 4% de los embarazos tubáricos. Con menor frecuencia el embarazo ectópico se localiza en el ovario, los cuernos del útero, el cuello uterino o la cavidad peritoneal (24). La incidencia de embarazo ectópico en diversos estudios fluctúa entre 0,25% y 1,4% de todos los embarazos registrados, los cuales comprenden la suma de los nacidos, de los abortos y de los ectópicos. La incidencia más alta, 1 por cada 28 partos se ha reportado en Jamaica. En Finlandia se triplicó entre 1966 - 1985 y en EE.UU. se cuadruplicó entre 1970 - 1989 (25). En nuestro país, se observó en 1 por cada 767 embarazos en el Hospital San Bartolomé, 1 por cada 533 en el Hospital Rebagliati, 1 por cada 156 en el Hospital María Auxiliadora y por cada 129 en el Hospital Cayetano Heredia (26-28).

La localización ectópica de un embarazo, casi siempre en la trompa, es una patología de tiene gran importancia por las complicaciones que su evolución lleva implícita, sobre todo la rotura tubárica, pues este órgano no está preparado para distenderse al crecer el embrión provocando la rotura de la trompa, la que produce una hemorragia de tal magnitud que puede llevar a la mujer a la muerte (11); siendo responsable del 5 - 12 % del total de muertes maternas (1). Con el diagnóstico precoz, se puede ofrecer terapia médica con metotrexate y evitar la cirugía en algunas mujeres (6).

El metotrexate, el ácido 4 amino-10 metil polínico, es un miembro de la clase de drogas conocidas como antagonistas del ácido desoxirribonucleico (DNA) como las purinas y el timidilato. Los cofactores tetrahidrolatos derivados del ácido fólico actúan como donantes únicos de carbonos ácido fólico (29). El ácido fólico es un componente

esencial en la síntesis de precursores para la síntesis de estos precursores. El metotrexate y otros análogos de folatos inactivan la enzima tetrahidrofolato reductasa, conduciendo a la depleción de cofactores tetrahidrofolatos requeridos para la síntesis de DNA y RNA (ácido ribonucleico) (19). Para atrapar análogos de ácido fólico intracelularmente, la folil poliglutamato sintetasa añade residuos de glutamato adicionales a la molécula. Estos residuos no cruzan la membrana fácilmente; por lo tanto, este mecanismo es eficiente en incrementar la concentración intracelular de la droga y prolongar la acción de la medicación dentro de las células; y sería responsable de la factibilidad de la administración de dosis única de la droga (30). Dado que el metotrexate interfiere con la síntesis de DNA, no sorprende que sea más efectivo si las células son expuestas al fármaco durante la fase S del ciclo. Esta afirmación es particularmente cierta para células de división rápida, como las células neoplásicas y las células del trofoblasto. Además, la interferencia con la síntesis del RNA afectaría células en fases G₁, G₂, o G₀ porque deteriora la síntesis de proteínas críticas para la supervivencia celular. Las células expuestas al metotrexate, a pesar del estadio del ciclo celular, enfrentan consecuencias letales (31).

El metotrexate puede administrarse vía oral, intramuscular, intratecal o por infusión continua. Puede absorberse por el tracto gastrointestinal a dosis menores de 25 mg/m², mientras las dosis mayores se administran frecuentemente vía intravenosa. Existe una relación directa entre la dosis y la concentración plasmática (19). De las diferentes pautas terapéuticas existentes la más empleada es la de 50 mg / m², en dosis única, por vía intramuscular, sin asociación de leucovorin. Sin embargo otros autores proponen otros regímenes que varían en cuanto a la dosis (0,5 mg/ Kg peso, 1mg/ Kg peso; 50 mg a 300 mg) la vía (IV, IM, oral), el número de dosis (1 a 60), la asociación o no de

leucovorin (0.1 mg/kg) por más de cuatro dosis diarias y la individualización del tratamiento. El leucovorin, también conocido como ácido folínico, ingresa a la célula mediante un sistema celular específico mediado por transportadores, no requiere reducción por la dehidrofolato reductasa para su conversión hacia otros cofactores folatos activos; así actúa como medio de rescate en las células en las que la dehidrofolato reductasa ha sido inactivada por análogos de ácido fólico (15,19,22).

En pacientes con falla renal, la dosis necesita ser ajustada para prevenir toxicidad por un exceso de refuerzo de la dosis. Aproximadamente el 35% de la droga se une a proteínas plasmáticas, y drogas, como sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína, que al desplazar al metotrexate de estas proteínas causan toxicidad. Una pequeña fracción del metotrexate se excreta por las vías biliares; sin embargo, la mayoría se excreta por la orina mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Si se administra conjuntamente con otras medicaciones que tienden a causar reducción del flujo sanguíneo renal, disminuye la excreción del fármaco y puede producir toxicidad (30).

Muchos estudios no controlados reportaron que la terapia intramuscular sistémica con metotrexate y la salpingostomía laparoscópica tienen resultados similares respecto a tasas de éxito, permeabilidad tubárica y resultado reproductivo (32,33). Otros estudios han demostrado que el metotrexate puede ser administrado por inyección intratubárica o intramuscularmente con resultados similares (17,19,34).

El manejo médico de un embarazo ectópico puede usarse como terapia primaria, para el tratamiento de un caso persistente, profilácticamente para evitar persistencia, y en el caso de embarazos ectópico inusuales (19,20,25,35). El tratamiento médico es una alternativa válida para el ectópico no roto, cuyo diámetro máximo sea inferior a 3.5 cm

y niveles de β -hCG menores de 6000 mUI/ml. La gran ventaja del tratamiento sistémico con metotrexate es que evita el riesgo quirúrgico y anestésico que implica la laparoscopia. Sin embargo plantea una serie de dificultades, como el 10% de fracaso terapéutico y otros problemas referentes al diagnóstico (no parece razonable su empleo si se ha hecho el diagnóstico mediante laparoscopia), al seguimiento y control clínico que puede ser prolongado e inquietante. Por otra parte puede producirse rotura tubárica a pesar de niveles bajos y/o descendentes de β -hCG. Finalmente, el tratamiento médico está contraindicado en el embarazo ectópico heterotópico (19,36,37).

El metotrexate causa enteritis hemorrágica de todo el tracto intestinal, lo que conduce a náuseas y vómitos; estomatitis, elevación de las enzimas hepáticas, anorexia, pérdida de peso y diarrea. También produce nefrotoxicidad, neumonitis intersticial, alopecia y dermatitis. Afortunadamente, la experiencia con el metotrexate en el tratamiento del embarazo ectópico, ha tenido excelentes resultados con relativamente pocos efectos colaterales (38-40).

El tratamiento conservador del embarazo ectópico no roto mediante medicamentos, prácticamente se inició en 1982 con el trabajo de Tanaka *et al* (41) quienes realizaron con éxito el primer tratamiento en una paciente con 6 semanas de gestación ectópica no rota, y recomendaron el empleo del metotrexate para el embarazo intersticial; mientras que Miyazaki y Ory en 1983 y 1988, respectivamente, comunicaron los resultados de los primeros estudios clínicos que utilizaron éste fármaco como tratamiento del embarazo ectópico (42).

En un estudio multicéntrico, que incluyó 100 mujeres hemodinámicamente estables con embarazo tubárico no roto, confirmado por laparoscopia, sin actividad cardíaca fetal y sin signos de sangrado activo, Hajenius *et al* (43), no encontraron diferencias

significativas en el éxito del tratamiento primario ni en la preservación tubárica, descartando así diferencias importantes en el efecto terapéutico a corto plazo. Sin embargo, observaron que el sesenta y uno por ciento de las mujeres que recibieron terapia con metotrexato sistémico presentó complicaciones y/o efectos secundarios.

Nieuwkerk *et al* (44) reportaron que la calidad de vida relacionada con la salud se vio afectada más seriamente después del uso de metotrexato sistémico que luego de una salpingostomía laparoscópica. Las mujeres que recibieron tratamiento médico presentaron más limitaciones en el funcionamiento físico y social y en el desempeño de roles y manifestaron peores percepciones de su salud, menos energía, más dolor, más síntomas físicos, peor calidad de vida en general y se sintieron más deprimidas que las mujeres que recibieron tratamiento quirúrgico.

Un ensayo randomizado controlado se realizó para comparar esquemas de tratamiento con dosis única y dosis múltiple (37). 51 mujeres con sospecha de embarazo ectópico se asignaron randomizadamente a grupos de tratamiento con metotrexate con dosis única y múltiple. La concentración de β -hCG para la inclusión fue menor de 10 000 UI/L. El metotrexate a dosis única tuvo éxito en el 90% de mujeres y el de dosis múltiple en el 86%. No hubo evidencia de diferencias en el tiempo medio de resolución y en la presentación de efectos colaterales entre los esquemas.

Los resultados combinados de tres estudios (45-47) que incluyeron 207 mujeres hemodinámicamente estables con embarazo tubárico pequeño, sin rotura de trompas mostraron que el uso de metotrexato sistémico en régimen intramuscular de dosis única resultó significativamente menos satisfactorio que la salpingostomía laparoscópica en la evacuación del embarazo tubárico. Esto se debió en gran medida a la tasa significativamente mayor de trofoblasto persistente que requería inyecciones adicionales

de metotrexato, intervención que resultó satisfactoria, como lo demuestra la tasa comparable de preservación tubárica. El tiempo medio para la disminución de la concentración de hCG sérica a niveles no detectables fue significativamente menor después de la salpingostomía laparoscópica, y el tiempo de *clearance* de la progesterona sérica fue significativamente menor después de la salpingostomía laparoscópica.

Yalcinkaya *et al* (48) en un pequeño estudio doble ciego que incluyó 40 mujeres hemodinámicamente estables con embarazo tubárico sin rotura, una dosis menor de metotrexato fue tan efectiva como una dosis mayor del mismo fármaco para la eliminación del embarazo ectópico y no aumentó la frecuencia de trofoblasto persistente.

En un metaanálisis llevado a cabo por Barnhart *et al* (21) en 2003 se estableció un 88,1% de éxito con metotrexate por vía intramuscular en monodosis, y un 14,5% de las pacientes precisaron dosis adicionales, mientras que Rodríguez *et al* (22) encontraron una tasa de curación del 83,8%, y que el 10,4% necesitó una segunda dosis de metotrexate.

En nuestro país, en la revisión bibliográfica realizada se encontró que sólo dos estudios abordaban la problemática del tratamiento del embarazo ectópico con metotrexate. Bautista *et al* (49) observaron que este fármaco es una importante alternativa en el manejo del embarazo ectópico abdominal con placenta *in situ* sin efectos tóxicos; mientras que Román *et al* (50) reportaron que el metotrexate vía oral es eficaz en el tratamiento del embarazo ectópico no complicado.

CAPÍTULO II

Objetivos

Objetivo General

- Determinar las principales características del manejo conservador con metotrexate en el embarazo ectópico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2005.

Objetivos específicos

- Identificar las localizaciones más frecuentes del embarazo ectópico.
- Identificar la edad gestacional al momento del diagnóstico de embarazo ectópico.
- Identificar las dosis de metotrexate, el número de dosis y la vía de administración usadas en el tratamiento médico del embarazo ectópico.
- Determinar el número de días en que se logra la negativización del dosaje sérico de la fracción β de la hormona gonadotropina coriónica humana.
- Conocer el porcentaje de éxito y fracaso del tratamiento médico con metotrexate en pacientes con embarazo ectópico.
- Determinar la frecuencia de casos con confirmación laparoscópica del diagnóstico de embarazo ectópico antes de iniciar el tratamiento con metotrexate.
- Determinar los valores del dosaje sérico de la fracción β de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG) al inicio del tratamiento y al 4^{to} y 7^{mo} días después de haber iniciado el tratamiento.
- Identificar los principales hallazgos ecográficos al inicio del tratamiento con metotrexate.
- Determinar los principales efectos colaterales que se presentan durante el tratamiento médico con metotrexate en pacientes con embarazo ectópico.

CAPÍTULO III

Material y Métodos

En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal con la totalidad de pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico que recibieron tratamiento médico con metotrexate durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2005.

La determinación de las pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico que recibieron tratamiento médico con metotrexate fue por identificación de casos consecutivos.

Se definió como embarazo ectópico a la implantación del blastocisto fuera de la cavidad endometrial que requirió la presencia de a) dosaje de β -hCG en sangre ≥ 1000 mU/mL y $< 10\,000$ mU/mL sin que se visualice gestación intrauterina en la ecografía transvaginal, b) imagen ecográfica evidente de gestación ectópica, o c) evolución anormal de los valores de β -hCG en sangre, definida como un incremento inferior al 60% en un intervalo de 48 horas y sin que se aprecie gestación intrauterina en la ecografía transvaginal.

Se incluyó en el estudio a las pacientes hemodinámicamente estables que recibieron tratamiento con metotrexate por el diagnóstico de embarazo ectópico. Se requirió dosaje de β -hCG en sangre ≥ 1000 mU/mL y $< 10\,000$ mU/mL, tamaño del embarazo ectópico no mayor de 4 cm, ausencia de líquido libre en la cavidad pélvica al examen ultrasonográfico, ausencia de actividad cardiaca embrionaria y ausencia de antecedente de enfermedades renales, hematológicas o hepáticas. También se requirió que el hemograma, úrea, creatinina y transaminasas fueran normales antes del inicio del tratamiento y que la historia clínica se encuentre accesible y/o con información requerida completa. Aquellas pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico

hemodinámicamente inestables, con sospecha de embarazo ectópico sin dosaje de β -hCG en sangre, sin ultrasonografía transvaginal, y/o sin hemograma, úrea, creatinina y transaminasas normales antes del inicio del tratamiento, con antecedente documentado de hipersensibilidad al metotrexate y con historia clínica no accesible y/o con información requerida incompleta fueron excluidas del estudio.

Se definió como la edad gestacional al tiempo de amenorrea al momento de la intervención quirúrgica, expresado en semanas y como valor de la β -hCG en sangre al inicio del tratamiento al dosaje por primera vez de la sub – unidad β de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana ante la sospecha de un embarazo ectópico.

Se consideró fracaso del tratamiento a la necesidad de realizar intervención quirúrgica por cualquier razón después de la administración del metotrexate, incluyendo la intervención quirúrgica por presunción de rotura tubárica (inestabilidad hemodinámica, caída del hematocrito, o visualización sonográfica de líquido libre en la cavidad pélvica) y la falta de resolución del embarazo ectópico después de la administración de tres dosis de metotrexate.

Se definió como paridad a la clasificación de la madre según el número de partos anteriores a la gestación actual: nulípara (0 hijos), primípara (1 hijo), múltipara (2-5 hijos) y gran múltipara (≥ 6 hijos).

Los datos fueron recolectados por el propio investigador de fuente primaria (historia clínica e informes operatorios) previa autorización de la Dirección General del Hospital Arzobispo Loayza. Se registraron datos sociodemográficos y epidemiológicos como: edad, estado civil y paridad y se coordinó con el personal de la institución que pudo intervenir en el estudio. Los datos se registraron en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa *SPSS 13.00* tomando en cuenta todas las variables e indicadores.

Para las variables cuantitativas edad gestacional, dosis de metotrexate, número de dosis, número de días hasta la negativización del β -hCG en sangre, valor del β -hCG en sangre al inicio del tratamiento, valor del β -hCG en sangre al 4^{to} día del tratamiento y valor del β -hCG en sangre al 7^{mo} día del se determinó medidas de tendencia central (mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar). Para las variables cualitativas: localización del embarazo ectópico, vía de administración, resultado del tratamiento, confirmación laparoscópica del diagnóstico antes de inicio del tratamiento, hallazgos ecográficos al inicio del tratamiento y efectos colaterales; se determinaron frecuencias y porcentajes.

CAPITULO IV

Resultados

Para este estudio, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, de 342 pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico, sólo 9 (2,6 %) cumplieron los criterios de inclusión y recibieron manejo conservador con metotrexate. Cabe precisar que la incidencia de embarazo ectópico durante el período de estudio fue de 33.2 x 1000 partos (342/10298).

La edad del total de la población estudiada varió entre los 27 y 40 años, con un promedio de 32,67 +/- 4,18 años y tuvo una distribución normal (figura 1).

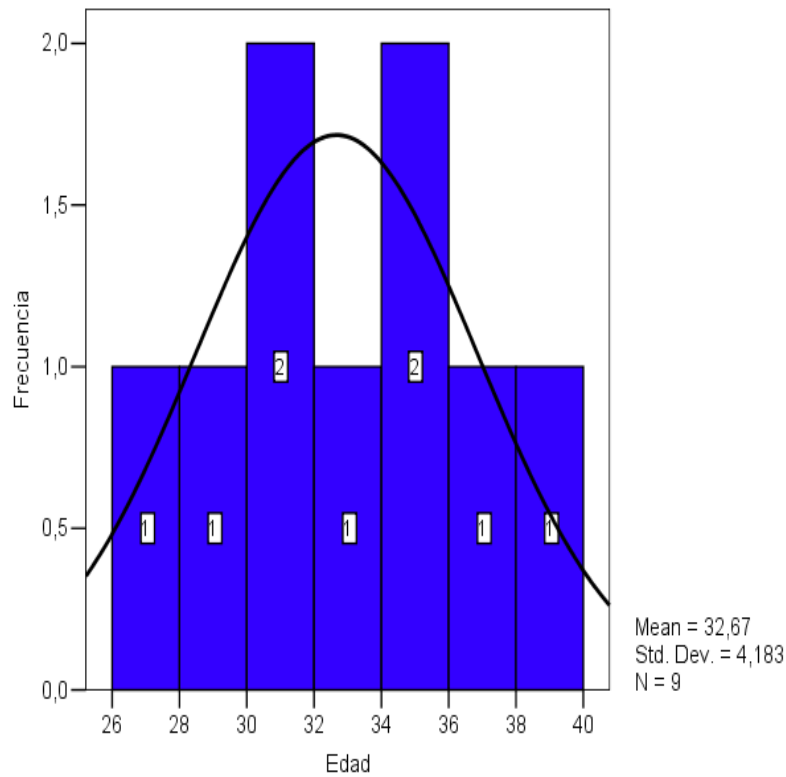


Figura 1. Distribución de la población estudiada según edad.

La tabla 1 resume las principales características sociodemográficas de la población estudiada. No se observó pacientes con embarazo ectópico manejados con metotrexate en el grupo etareo adolescente. El estado civil predominante en la población estudiada

fue el de conviviente. No se registró ningún caso de embarazo ectópico con manejo conservador en pacientes gran múltiparas.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las pacientes con manejo conservador con metotrexate

| Característica | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Grupo etáreo | | |
| Adolescente (11-19 años) | 0 | 0,0 |
| Adulta joven (20 – 34 años) | 6 | 66,7 |
| Adulta añosa (35-49 años) | 3 | 33,3 |
| Estado civil | | |
| Soltera | 2 | 22,2 |
| Conviviente | 7 | 77,8 |
| Casada | 0 | 0,0 |
| Separada/Divorciada | 0 | 0,0 |
| Viuda | 0 | 0,0 |
| Paridad | | |
| Nulípara | 3 | 33,3 |
| Primípara | 3 | 33,3 |
| Múltipara | 3 | 33,3 |
| Gran múltipara | 0 | 0,0 |

La localización del embarazo ectópico fue tubárica en el total de casos. La figura 2 muestra que el segmento tubárico más afectado fue el ampular, que registró el 88,9% (n =8) del total de casos, seguido por el ístmico, con el 11,1% (n = 1) de casos.

La edad gestacional al momento del diagnóstico de embarazo ectópico varió entre las 5 y 10 semanas, con un promedio a las 7,11 +/- 1,53 semanas y tuvo una distribución normal (figura 3).

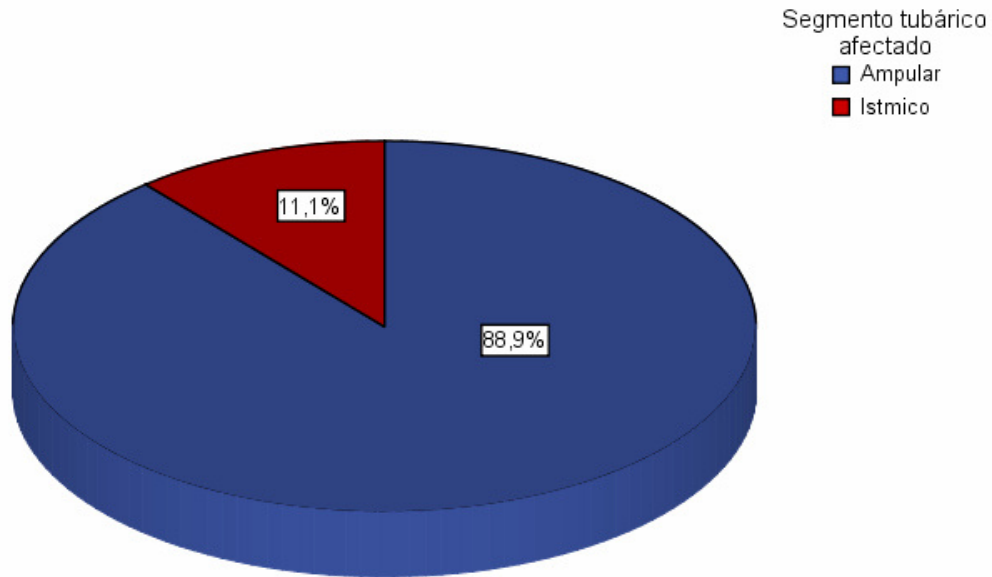


Figura 2. Distribución de las pacientes con manejo conservador con metotrexate según el segmento tubárico afectado

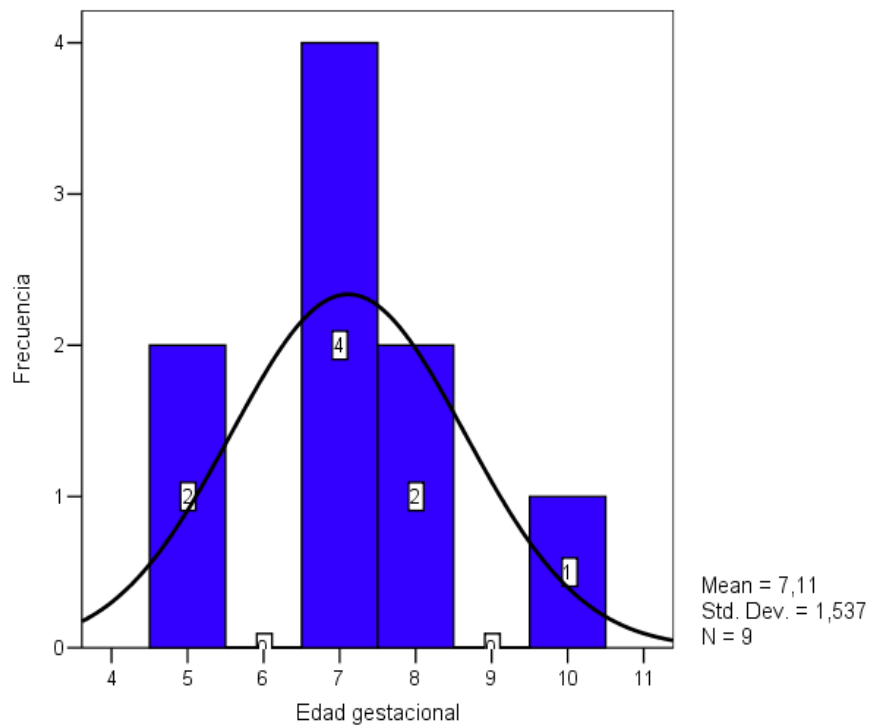


Figura 3. Distribución de las paciente según edad gestacional al momento del diagnóstico de embarazo ectópico

El 88,9% de las pacientes con manejo conservador del embarazo ectópico con metotrexate recibió dosis de 50 mg/m²/dosis y el 11,1% recibió dosis de 1 mg/kg peso/dosis (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de las pacientes con manejo conservador del embarazo ectópico con metotrexate según dosis

| Dosis | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 mg/kg peso/dosis | 1 | 11,1 |
| 50 mg/ m ² /dosis | 8 | 88,9 |
| Total | 9 | 100,0 |

En el 88,9% (n = 8) del total de pacientes con manejo conservador del embarazo ectópico con metotrexate se administró una sola dosis del fármaco y en ese mismo porcentaje la vía de administración fue intramuscular; mientras en el 11,1% (n = 1) la vía de administración fue endovenosa y un porcentaje similar de pacientes precisó una segunda dosis.

El número de días hasta la negativización del β -hCG en sangre de las pacientes con manejo conservador del embarazo ectópico con metotrexate varió entre 11 – 60 días, y el promedio fue de 22,7 +/- 15,2 días.

Se realizó confirmación laparoscópica del diagnóstico de embarazo ectópico antes del inicio del tratamiento en el 11,1% (n = 8) del total de casos con manejo conservador con metotrexate.

La figura 4 muestra que el manejo conservador del embarazo ectópico con metotrexate tuvo éxito en el 55,6 % (n = 5) de los casos tratados; mientras que fracasó en el restante 44,4 % (n = 4); las que precisaron tratamiento quirúrgico. A dos de ellas (22,2%) se les

realizó salpingectomía total y a las otras dos se les realizó salpingostomía por video laparoscopia.

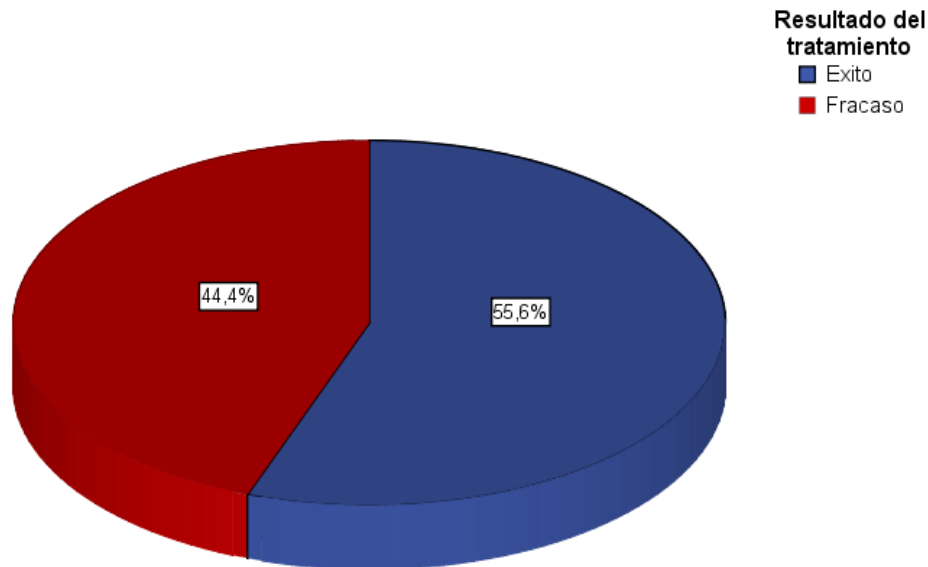


Figura 4. Distribución de pacientes con manejo conservador del embarazo ectópico con metotrexate según resultado del tratamiento

En la tabla 3 se muestran los valores de β -hCG en sangre al inicio, así como su evolución.

Tabla 3. Evolución de los valores de β -hCG en sangre (mU/ml)

| | Media +/- DE | Rango |
|---------------------------|---------------------|----------------|
| β -hCG al inicio | 5959 +/- 5727,0 | 42,0 - 16400,0 |
| β -hCG a los 4 días | 6948,0 +/- 6701 | 34,0 - 19850,0 |
| β -hCG a los 7 días | 1530,3 +/- 1758,0 | 13,0 - 5131,0 |

El tamaño medio +/- DE del embarazo ectópico fue de 22,7 +/- 15,2 mm y varió entre los 10 – 40 mm.

Se contabilizaron efectos colaterales tras la administración del fármaco en el total de casos, 33,3% mostraron dolor abdominal y náuseas, 33,3% padeció dolor abdominal; y el resto presentó náuseas y vómitos, náuseas, y diarrea, representando cada una el 11,1%; respectivamente (figura 5).

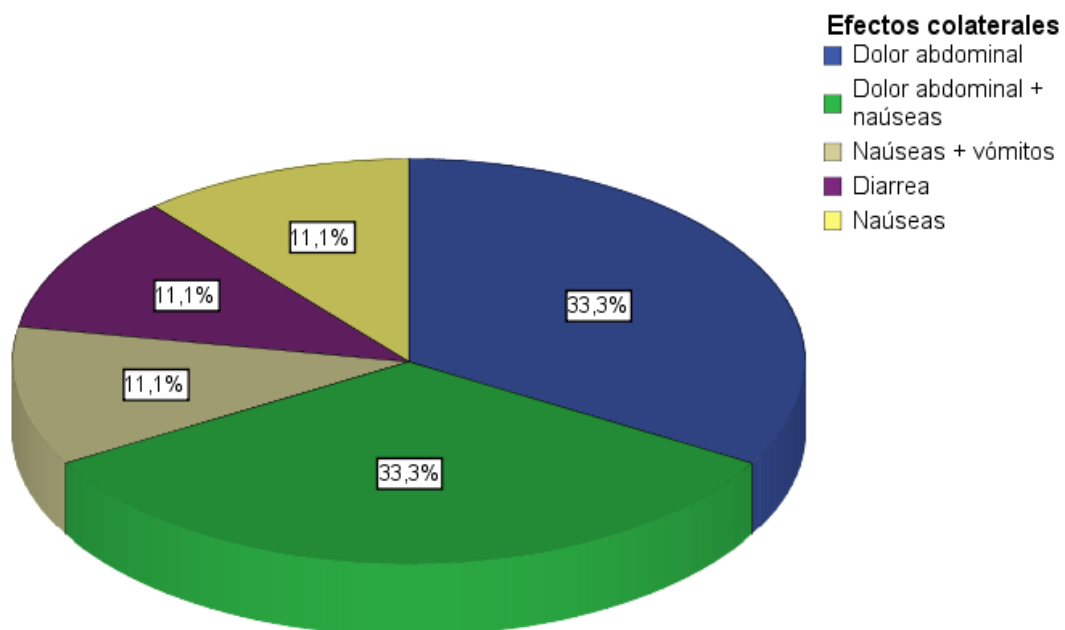


Figura 5. Efectos colaterales en paciente con manejo conservador del embarazo ectópico con metotrexate

CAPÍTULO V

Discusión

En el momento actual se acepta que en todo el mundo ha ocurrido un incremento en la incidencia de embarazos ectópicos, atribuible probablemente a la mayor frecuencia de inflamaciones pélvicas, dispositivos intrauterinos, técnicas de reproducción asistida, etcétera, siendo aún un serio problema para la Obstetricia moderna (1,6,8).

Otro aspecto importante del embarazo ectópico a considerar es su letalidad, pues todavía es causa de muertes maternas en nuestro país y en todo el mundo. Se considera, al igual que otros autores (6,12,23,24,25), que actualmente el diagnóstico de embarazo ectópico se puede realizar, y con suficientes garantías, valorando parámetros hormonales y ecográficos, y evitando así los riesgos vinculados a la anestesia y la cirugía. Asimismo, el embarazo ectópico ha pasado a ser una enfermedad con posibilidad de tratamiento médico, lo que implica conocer adecuadamente las indicaciones y características de los fármacos utilizados, a fin de lograr la máxima efectividad con esta alternativa terapéutica que evita el riesgo que conlleva una cirugía.

En los últimos años se ha evidenciado un incremento de la incidencia del embarazo ectópico y del manejo médico con metotrexate de esta patología (12,15,16,21,36-40).

Sin embargo, en la práctica se ha observado, que en nuestro país, se considera muy poco esta alternativa terapéutica, habiendo encontrado sólo dos estudios que abordan esta problemática, siendo ambos reportes de uno y dos casos, respectivamente (49,50). Por ello, el Hospital Loayza, sería una de las instituciones de salud pioneras en el país en incorporar el tratamiento del embarazo ectópico con metotrexate a la práctica obstétrica.

El metotrexate es el fármaco clásicamente empleado en la enfermedad trofoblástica. Su gran eficacia en la destrucción del tejido trofoblástico ha promovido su empleo en el

tratamiento del embarazo ectópico (30). Si bien existe una notable discrepancia en cuanto a los criterios diagnósticos y de inclusión, a la dosis, vía y duración de la terapia, así como a la definición de "resolución", un análisis conjunto de las series publicadas que cuentan con 6 ó mas casos (15) evidenció una tasa de resolución del 89.5%, siendo la permeabilidad tubárica homolateral del 80.9%. En este estudio se encontró un éxito del 55,6%, muy por debajo de lo reportado por la mayoría de autores, que han reportado tasas de resolución que varían del 85 – 94% (17,23,51).

Hay que especificar que algunas pacientes no cumplían los criterios de inclusión: 2 pacientes con valores de β -hCG inferiores a 1000 mU/ml y 2 pacientes con β -hCG superiores a 1000 mU/ml recibieron metotrexate; y fueron consideradas para el análisis final por lo reducido de la casuística.

Con la pauta de dosis única de metotrexate se recomiendan las siguientes determinaciones: al iniciar el tratamiento (día 1) y posteriormente en los días 4 y 7. Los niveles de β - HCG en el día 4 generalmente son superiores a los del día 1, sin que ello signifique necesidad de cirugía, sino que corresponden a la destrucción de material trofoblástico y no debe llevarnos a decisiones precipitadas y equivocadas. Si los niveles del día 7 son inferiores a los del día 4, la β - HCG se controla semanalmente hasta que sea negativa. Si en el día 7 es mayor que en el día 4, se indica una segunda dosis y de nuevo la determinación se realiza los días 4 y 7. Esta eventualidad ocurre tan sólo en el 4% de los casos. En este estudio, una sola paciente necesitó una segunda dosis de metotrexate; sin embargo, representó el 11%, pero se logró curar.

El tratamiento sistémico con metotrexate requiere un control estrecho de los niveles de la fracción β de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG). El seguimiento ecográfico post- administración de metotrexate presenta importantes limitaciones, pues

los hallazgos son confusos (hematoma, incremento del líquido en Douglas) y pueden confundirse con rotura. Hay que tener presente que en ocasiones el metotrexate sistémico puede producir dolor difícil de diferenciar de la rotura tubárica. Dicho dolor podría corresponder a la degeneración trofoblástica con sangrado por el *ostium* tubárico, produciendo irritación peritoneal, o podría ser causado directamente por la administración del fármaco (12,17,19,20).

El tiempo transcurrido hasta la completa resolución coincide con lo publicado, y en este estudio tuvo una media de 22,7 días. Otros autores refieren cifras de entre 23,1 y 35,5 días (18,20,22,52). Esto es importante a la hora de informar a la paciente, ya que es necesario que sepa que deberá completar el seguimiento hasta la negativización de la β -hCG, y que conozca que este período será de alrededor de un mes.

Potter *et al* (18) reportaron que la visualización de un saco gestacional por ultrasonografía transvaginal era el único predictor significativo de falla del tratamiento. En esta casuística, se constató que en todas las pacientes en quienes fracasó el tratamiento tuvieron un saco gestacional visible.

Los resultados de este estudio fundamentan el uso de metotrexate sistémico en el tratamiento del embarazo ectópico no complicado en dosis única, a pesar de la existencia de efectos colaterales asociados, por lo que actualmente, se ha considerado el uso de minidosis consiguiendo el mismo efecto clínico citotóxico con menores efectos secundarios (53).

La aparición de efectos secundarios o colaterales, que pueden considerarse de escasa trascendencia, es de similar a la de otros autores (21,22), y casi todos ellos se refieren al dolor abdominal. Se podría discutir la inclusión del dolor abdominal posterior a la administración de metotrexate como un efecto secundario. Comparto la opinión de otros

autores (2,19,20), en que se trata de un efecto debido al tratamiento pero no al fármaco en sí, además, dada la afección que se analiza, es difícil relacionar de forma taxativa el dolor con el empleo de metotrexate, aunque es cierto que en un porcentaje no despreciable de casos se produce la aparición o una exacerbación del dolor abdominal los días posteriores a su administración.

Se confirmó que cuando una mujer necesita tratamiento quirúrgico por el diagnóstico de embarazo ectópico, el tratamiento de elección es la salpingotomía o la salpinguectomía (6,13,24).

El conocimiento de la variedad de presentaciones del embarazo ectópico ayudará al diagnóstico. El manejo médico ha disminuido el número de pacientes que necesitan laparoscopia / laparotomía. Con estos tratamientos conservadores existe un incremento del rol de la ecografía en el *triage* y seguimiento de pacientes con embarazo ectópico.

Aunque el tratamiento estándar del embarazo ectópico continúa siendo el quirúrgico, cada vez es más frecuente encontrar a pacientes susceptibles de recibir tratamiento médico. Sin embargo, se necesitan grandes estudios prospectivos randomizados para conseguir una respuesta definitiva sobre si la cirugía laparoscópica o el metotrexate debería ser el tratamiento de primera línea.

CAPÍTULO VI

Conclusiones

- El 2,6% de pacientes con embarazo ectópico recibió manejo médico con metotrexate.
- La localización más frecuente del embarazo ectópico fue la tubárica y el segmento más afectado correspondió a la región ampular.
- El manejo médico con metotrexate tuvo éxito en el 55,6% de casos de embarazo ectópico.
- La dosis de metotrexate más frecuente para el manejo conservador del embarazo ectópico fue de 50mg /m²/dosis, en monodosis y la administración preferentemente fue vía intramuscular.
- Los principales efectos colaterales fueron el dolor abdominal y el dolor abdominal acompañado de náuseas.

CAPÍTULO VII

Referencias Bibliográficas

1. Tenore J. Ectopic Pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1080 – 8.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of tubal pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington: ACOG Practice Bulletin N° 3, 1998.
3. Balasch J, Barri P. Treatment of ectopic pregnancy: the new gynaecological dilemma. *Hum Reprod* 1994; 9: 547 – 58.
4. Alvarez M, Nanning C. Rol de la cirugía endoscópica en el manejo actual del embarazo ectópico tubárico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70: 15 -20.
5. Pisarka M, Carson S, Buster J. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1115- 20.
6. Farquhar C. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005; 366: 583 – 91.
7. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the initial evaluation and management of patients presenting to the emergency department in early pregnancy. *Ann Emer Med* 2003; 41:123-133.
8. Tay J, Moore J, Walker J. Ectopic pregnancy. *BMJ* 2000; 320: 916 – 19.
9. Hajenius P, Mol B, Bossuyt P, Ankum W, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1: CD000324.
10. Tulandi T, Sammour A. Evidence-based management of ectopic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 12: 289 - 92.
11. Carr R, Evans P. Ectopic pregnancy. *Primary Care* 2000; 27: 169 - 183.
12. Buster J, Pisarska M. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 23 – 30.

13. Bakken I, Skjeldestad F. Incidence and treatment of extra uterine pregnancies in Norway 1990 – 2001. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003; 12: 3016 – 20.
14. Goldrath M, Platt L. Treatment of ectopic tubal pregnancies by laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 409 – 13.
15. Matorras R, García A. Tratamiento no quirúrgico del embarazo ectópico tubárico. *Progr Obstet Ginecol* 1997; 40: 379 - 400.
16. Tulandi T. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 38: 107- 13.
17. Stovall T. Medical treatment should be routinely used as primary therapy for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 346 - 52.
18. Potter M, Lepine L, Jamieson D. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1192 - 94.
19. Barnhart K, Esposito M, Coutifaris C. Update on the medical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 653 – 67.
20. Lipscom G, Stovall T, Ling F. Non surgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2003; 343: 1325 – 29.
21. Barnhart K, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 101: 778 – 84.
22. Rodriguez A, Fernández J, Puerta A, Montoya F. Embarazo ectópico tubárico: resultados del tratamiento médico con metotrexato. *Clin Invest Gin Obstet* 2004; 31: 150 – 3.
23. Rock J, Damario M. Embarazo ectópico. En Te Linde. Ginecología quirúrgica.

Rock J, Thompson J, eds. Octava edición, Editorial Médica Panamericana SA, Buenos Aires. 1998; pp. 519 - 382-546.

24. Lehner R. Ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263: 87 - 92.
25. Lemus J. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 369 - 75.
26. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk Factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 282 – 86.
27. Bjartling C, Osser S, Persson K. The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic markers of *Chlamydia trachomatis*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 123 – 28
28. Gerard H. Viability of *Chlamydia trachomatis* in fallopian tubes of patients with ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1998; 70: 945 - 8.
29. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, De Tayrac R, Capella-Allouc S. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 181 – 85.
30. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 409 – 417.
31. Canis M, Savari D, Pouly J, et al. Ectopic pregnancy: criteria to decide between medical and conservative surgical treatment? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32: S 4 – S63.
32. Tahsen S, Wyldes M. A comparative case-controlled study of laparoscopic versus laparotomic management of ectopic pregnancy: an evaluation of reproductive performance after radical vs conservative treatment of tubal ectopic pregnancy. *J Obstet Gynecol* 2003; 2: 189 – 90.

33. Dias Pereira G, Hajenius P, Mol B, *et al.* Fertility outcome after systemic methotrexate and laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 724 – 5.
34. Mol B, Hajenius P, Ankum W. Screening for ectopic pregnancy in symptom-free women at increased risk. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 704 – 07.
35. Graczykowski J, Mishell D. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 118 – 22.
36. Jiménez-Caraballo A, Rodríguez-Donoso G, Dueñas J. Tratamiento con metotrexato del embarazo ectópico no complicado. Experiencia de 10 años. *Prog Obstet Ginecol* 2002; 454: 201- 07.
37. Klauser C, May W, Johnson V, Cowan B, Hines R. Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomised “single dose” compared with “multidose” trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (suppl): 64S.
38. Enríquez B, Fuentes L, Gutiérrez N, León M. Tendencias actuales en el tratamiento del embarazo ectópico. *Rev Cub Obstet Ginecol* 2003; 29: 220 – 8.
39. Preyost R. Metrotexate for treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Clin Pharm* 1992; 11: 529 - 32.
40. Terán Davila J. Metrotexate y conducta expectante en el embarazo ectópico no roto. *Rev Obst Ginec Venezuela* 2002; 62: 161 - 74.
41. Tanaka T. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotexate. Report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37: 85 - 87.
42. *Williams*. Éxito y fracaso reproductivo. Embarazo ectópico: Obstetricia, 20 Ed. New York: Appleton Century Crofts; 1998: 569 - 89.

43. Hajenius P, Engelsbel S, Mol B, *et al.* Systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy: a randomised clinical trial. *Lancet* 1997; 350: 774 - 9.
44. Nieuwkerk P, Hajenius P, Ankum W, Van der Veen F, Wijker W, Bossuyt P. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health related quality of life. *Fertil Steril* 1998; 70: 511 - 7.
45. Frydman R. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998; 13: 239 - 43.
46. Saraj A, Wilcox J, Najmabadi S, Stein S, Johnson M, Paulson R. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 989 - 94.
47. Sowter M, Farquhar C, Petrie K, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *BJOG* 2001; 108: 192 - 203.
48. Yalcinkaya T, Brown S, Thomas D, Heywood E, Resley T, DePond R. A comparison of 25 mg/m² and 50 mg/m² dose of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy. *Abstract of the Scientific Oral and Poster Sessions of the American Society for Reproductive Medicine*. Boston, USA: Noviembre 1996: O - 027.
49. Bautista F, Villavicencio M, Vargas P, Bautista F, Gómez E. Metotrexate en el manejo de la placenta *in situ* en el embarazo ectópico abdominal. XIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología. 12 – 17 de marzo de 2000. Lima – Perú.

50. Román V, Fierro D, Fierro L. Tratamiento médico del embarazo ectópico no complicado con metotrexate vía oral. (Reporte de dos casos). XIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología. 12 – 17 de marzo de 2000. Lima – Perú.
51. Sau M, Kumar A, Kenneth J, Goldthrop W. Treatment of unrupted ectopic pregnancy with methotrexate. A UK experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 790 – 2.
52. Lipscomb G, Bran D, McCord M, Portera J, Ling F. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1354 – 8.
53. Gaviño F, Ruíz C, Salazar C, Sánchez V, Ahued J. Experiencia inicial con un esquema de minidosis única de metotrexate para el anejo de embarazo ectópico no roto. *Ginec Obst Méx* 1999; 67: 234 – 7.