



TEMA 4-2019: Embarazo ectópico: Revisión bibliográfica con enfoque en el manejo médico

Recibido: 23/08/2018

Aceptado: 20/11/2018

- ¹ Huixian Hu Liang
- ² Jairo Sandoval Vargas
- ³ Ana Gabriela Hernández Sánchez
- ⁴ Josué Vargas Mora

- ¹ Médico y Cirujano. Trabajador independiente. Universidad Latina de Costa Rica. Costa Rica.
Hhu2986@gmail.com
- ² Médico y Cirujano. Trabajador independiente. Universidad Autónoma de Centroamérica. Costa Rica.
Jairosv1522@gmail.com
- ³ Médico y Cirujano. Trabajador independiente. Universidad Latina de Costa Rica. Costa Rica.
anaga.hersan@gmail.com
- ⁴ Médico Asistente Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Max Peralta. Costa Rica.
jvargasmd@medicos.cr

Resumen

El embarazo ectópico (EP) o embarazo extra uterino, aceptado del griego “ektopos” que significa fuera de lugar, se refiere a la implantación del blastocisto fuera del endometrio de la cavidad uterina. La trompa de Falopio es el sitio dominante en la mayoría de los casos de embarazo ectópico. Aproximadamente, 75% de las muertes en el primer trimestre y 9% de todas las muertes relacionadas al embarazo son por embarazo ectópico. La etiología del EP es multifactorial. Los mecanismos postulados incluyen: a) obstrucción anatómica, b) anomalías en la motilidad tubaria o función ciliar. c) producto de la concepción anormal, y d) factores quimiotácticos que estimulan implantación tubaria. La triada de dolor, sangrado vaginal y amenorrea fue históricamente utilizada como diagnóstica de EP. Los síntomas de EP frecuentemente son inespecíficos y difíciles de diferenciar de otros procesos ginecológicos, gastrointestinales y urológicos.

El uso del ultrasonido transvaginal (TVS) ha cambiado el abordaje diagnóstico a uno basado en la visualización de la masa ectópica. Se ha demostrado que el TVS es superior al ultrasonido transabdominal (TAS). Las opciones de manejo incluyen el manejo expectante, tratamiento médico, cirugía conservadora y cirugía radical. Con un diagnóstico temprano, la mayoría de mujeres con embarazo ectópico pueden tratarse con metotrexate (MTX). Actualmente existen tres principales regímenes para el manejo del embarazo ectópico con metotrexate: el protocolo multidosis, el protocolo de una sola dosis, y el protocolo de dos dosis.

Palabras clave

Ectópico, metotrexate, fertilidad, protocolo.

Abstract

Ectopic pregnancy (EP) or extra uterine pregnancy, accepted from the Greek word “ektopos” meaning out of place, refers to the blastocyst implantation outside the uterine cavity endometrium. The fallopian tube is the dominant site in the majority of cases of ectopic pregnancy. Approximately, 75% of deaths in the first trimester and 9% of all pregnancy-related deaths are due to EP. The etiology of EP is multifactorial. The postulated mechanism includes ⁽¹⁾ anatomic obstruction, ⁽²⁾ abnormalities in tubal motility or ciliary function, ⁽³⁾ abnormal conceptus, and ⁽⁴⁾ chemotactic factors stimulating tubal implantation. The triad of pain, vaginal bleeding and amenorrhea was historically used to suspect a diagnosis of EP. The symptoms of EP are often non-specific and difficult to differentiate from those of other gynecological, gastrointestinal and urological disorders. The use of transvaginal scan (TVS) has changed the diagnostic approach to one based on visualizing the ectopic mass. TVS has been demonstrated to be superior to transabdominal ultrasound (TAS). Management options include expectant management, medical treatment, conservative surgery and radical surgery. With early diagnosis, most women with ectopic pregnancy could be treated with methotrexate (MTX). Currently, there are three main treatment regimens for management of ectopic pregnancy with methotrexate: the multidose protocol, the single-dose protocol, and the two-dose protocol.

Key words

Ectopic, methotrexate, fertility, protocol.

Introducción

El embarazo ectópico representa un embarazo que se desarrolla fuera de la cavidad uterina. Es un diagnóstico diferencial que debe considerarse siempre en toda mujer en edad fértil que se presenta con dolor abdominal. El cuadro clínico típico de sangrado transvaginal, amenorrea y dolor abdominal no siempre está presente por lo que el diagnóstico requiere de técnicas de imagen precisas que logren identificar la masa anexial. El manejo del embarazo ectópico ha ido evolucionando hacia el desarrollo de técnicas cada vez menos invasivas y de menor costo, esto con el objetivo de mejorar la morbilidad que conllevan los procedimientos invasivos,

principalmente en cuanto a fertilidad y desarrollo de embarazos ectópicos subsecuentes. El manejo médico con metrotexate ha mostrado buenas tasas de éxito en pacientes bien seleccionadas, y sus diferentes protocolos de uso han sido objeto de estudios que comparan la eficacia de cada uno de estos. Se realizará una revisión de la literatura más actualizada sobre los aspectos generales del embarazo ectópico con un mayor enfoque en el manejo médico con metrotexate, comparando la eficacia de los diferentes protocolos de uso que reportan estudios recientes.

Discusión

Definición y epidemiología

El embarazo ectópico (EP) o embarazo extra uterino, aceptado del griego “ektopos” que significa fuera de lugar, se refiere a la implantación del blastocisto fuera del endometrio de la cavidad uterina con un 95.5% implantados en la trompa; donde el feto o embrión usualmente está ausente o deja de crecer. Los otros sitios más comunes de implantación son el ovario (3.2%) y sitios abdominales (1.3%). Es una causa significativa de morbilidad y mortalidad con riesgos asociados de ruptura tubárica y hemorragia intraabdominal en mujeres y puede llevar una morbilidad significativa en la reproducción futura, incluyendo embarazo ectópico subsecuente e infertilidad. Por lo tanto, es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato. La incidencia anual de EP ha aumentado en los últimos 30 años. Aunque los avances en los métodos diagnósticos han permitido diagnósticos más tempranos, sigue siendo una condición que pone en riesgo la vida. Aproximadamente, 75% de las muertes en el primer trimestre y 9% de todas las muertes relacionadas al embarazo son por embarazo ectópico. Alrededor de 10.000 EP se diagnostican anualmente en el Reino Unido. La incidencia en el RU (11-1/1000 embarazos) es similar a la de otros países, como Noruega (14.9/1000) y Australia (16.2/1000).

Tipos de embarazo ectópico: la trompa de Falopio es el sitio dominante en la mayoría de los casos de embarazo ectópico. 75-80% ocurren en la porción del ampulla, 10-15% ocurren en el istmo y cerca del 5% en la fimbria. El embarazo ectópico cervical es raro y representa solo 0.15% de todos los EP. El embarazo ectópico ovárico es una de las variantes más raras,

y la incidencia se estima en 0.15%-3%. El embarazo ectópico en una cicatriz de cesárea es otra forma rara de EP con una incidencia de 1:1800 embarazos. Aquí el saco gestacional se implanta en el miometrio en el sitio de una incisión previa de una cesárea. Varias complicaciones, como ruptura uterina y hemorragia masiva, pueden poner en riesgo la vida e impactar negativamente en la fertilidad futura en los casos de embarazo ectópico en una cicatriz de cesárea. El embarazo intersticial (EI) constituye 2.5% de todos los EP. El diagnóstico correcto de EI puede ser bastante difícil y requiere interpretación ultrasonográfica precisa. Un embarazo ectópico cornual se desarrolla en el cuerno rudimentario de un útero unicornado. Es una de las formas insólitas de EP. Este término es frecuentemente utilizado en la literatura médica como EP intersticial. El embarazo ectópico abdominal con 1.3% de los casos, se diagnostica con un rango de 1:10.000 nacimientos y es una forma seria y extremadamente rara de gestación extrauterina. Se describe como embarazo ectópico abdominal secundario o primario y usualmente resulta de una implantación seguida de ruptura tubárica o aborto a través de la porción de las fimbrias de la trompa de Falopio. El feto usualmente se adhiere a la superficie del útero, ligamentos anchos, o los ovarios, pero puede también adherirse al hígado, el bazo o intestinos. Un embarazo ectópico heterotópico se diagnostica cuando una mujer tiene cualquiera de los EP mencionados anteriormente en conjunto con un embarazo intrauterino. Ocurre con un rango de 1:30.000 embarazos naturales, y 1:100 parejas que conciben por reproducción asistida.⁽¹⁾

Factores de riesgo

Aunque la etiología del EP es multifactorial, hasta el 50% de las mujeres con EP no tienen riesgos identificables. Los mecanismos que subyacen al riesgo de implantación extrauterina siguen sin estar claros. Los mecanismos postulados incluyen: a) obstrucción anatómica, b) anomalías en la motilidad tubaria o función ciliar. c) producto de la concepción anormal, y d) factores quimiotácticos que estimulan implantación tubaria.

Factores de alto riesgo: la patología tubárica subyacente es probablemente la vía común para el embarazo ectópico inicial y subsecuente. Tener un EP se asocia con infertilidad futura. Para las

mujeres que se embarazan, más del 25% tienen otro EP. Afortunadamente, aproximadamente 80% de los embarazos subsecuentes son intrauterinos. La alteración de la anatomía tubárica se asocia consistentemente con EP y la infección es la causa más probable. Otras causas incluyen anomalías congénitas, endometriosis y cirugía. La salpingitis istímica nodosa (SIN) es una condición en la que el endosalpinx crece dentro del miometrio de los cuernos produciendo un divertículo ciego, en el que el cigoto puede potencialmente quedar atrapado. La endometriosis tubárica y los miomas intrauterinos, especialmente en los cuernos, también causan obstrucción simple. Un tercio de los procedimientos de esterilización fallidos, independientemente de la técnica utilizada, resultan en un EP. Los dispositivos intrauterinos (DIU) están entre los anticonceptivos más efectivos disponibles. La tasa de EP en mujeres que usan un DIU es una décima parte de las mujeres que usan ningún método anticonceptivo. Sin embargo, si una mujer que utiliza un DIU queda embarazada, la probabilidad de EP es generalmente mayor que en mujeres que no utilizan anticonceptivos. Aunque la incidencia de EP con dispositivos intrauterinos es sólo alrededor del 4%, se ha visto que los DIU con progesterona aumentan un tanto el riesgo.

Factores de riesgo moderado: La infección por *Chlamydia trachomatis* o por *Neisseria gonorrhoeae* aumenta el riesgo de embarazo extrauterino 4 veces comparado con mujeres sin salpingitis. Cada episodio sucesivo aumenta el riesgo sustancialmente por el daño tubárico de la acción ciliar, obstrucción tubaria, y adherencias pélvicas. Las infecciones por clamidia resultan en la producción de una proteína especial, la PROKR2, con propiedades quimiotácticas que hacen que la implantación sea más probable en las trompas de Falopio dañadas. Es de destacar que otras infecciones pélvicas y abdominales tales como apendicitis también pueden ser factores de riesgo para futuros EP. En toda la vida, un número de parejas sexuales > 1 se asocia con un aumento moderado del riesgo de EP. La primera relación sexual antes de los 18 años de edad aumenta la probabilidad de múltiples parejas. El número de parejas aumenta el riesgo de infección pélvica, especialmente por clamidia, en mujeres menores de 25 años de edad y por lo tanto el riesgo de EP. Un riesgo controlable es el tabaquismo, que se asocia con deterioro dosis-dependiente de la motilidad de las trompas, alteraciones de la inmunidad,

e inclusive ovulación retrasada. Las alteraciones en la concentración de progesterona modifican la actividad del músculo circular de la trompa uterina. La concentración elevada de progesterona, como en pacientes que utilizan pastillas de progesterona o un DIU que contiene progesterona, o una concentración subóptima de progesterona pueden teóricamente perturbar la motilidad tubarica. Altas concentraciones de estrógenos asociadas con la administración de gonadotropinas humanas para inducir la ovulación interfieren con el transporte tubarico. Por lo contrario, se ha hipotetizado que niveles subóptimos de estrógenos secundarios a ejercicio vigoroso y restricción dietaria, contribuyen a rangos incrementados de embarazo ectópico.

Factores de bajo riesgo: Los datos sobre factores de riesgo asociados con embarazo ectópico en mujeres sometidas a terapias de reproducción asistida (ART) son inconsistentes. Perkins et al identificaron 553.557 embarazos reportados entre el 2001 y 2011 al Sistema Nacional de Vigilancia de Técnicas de Reproducción Artificial (ART) de Estados Unidos, para evaluar las tendencias nacionales de la incidencia de embarazo ectópico entre los usuarios de tecnología de reproducción asistida e identificar los factores de riesgo asociados con el embarazo ectópico. Encuentran que la incidencia de embarazo ectópico fue disminuyendo durante el periodo de estudio viéndose la disminución más pronunciada con transferencia de embriones congelados. Reportan que el factor de infertilidad tubario incrementa significativamente el riesgo de embarazo ectópico en un 25%, que la disminución en el número de embriones transferidos durante la ART puede también contribuir a disminuir los rangos de embarazo ectópico. Finalmente, evidencian que los ciclos de embriones frescos de no donantes tuvieron los rangos más altos de embarazo ectópico y que la edad materna avanzada se asoció a un riesgo incrementado de embarazo ectópico en ciclos de embriones frescos de no donantes. La utilización regular de duchas vaginales puede ser indicativa de intentos de eliminar síntomas de irritación o flujo vaginal, esto puede reflejar un mayor riesgo de infecciones pélvicas. La EPI a su vez aumenta el riesgo de EP. La edad avanzada es un factor de riesgo no controlable para EP. La incidencia más alta es en el rango de edad de 35-44 años. De hecho, las mujeres mayores de 35 años tienen una tasa de EP que es 8 veces mayor que la de mujeres más jóvenes. Algunos postulan que hay pérdida de actividad mioeléctrica dentro de la trompa de Falopio conforme las mujeres envejecen. ⁽²⁻³⁾

■ **Tabla 1.** Riesgo relativo de Embarazo Ectópico

Alto riesgo	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Ectópico previo	Chlamydia	GIFT
Esterilización tubaria	Infertilidad	Edad <18
DIU	Parejas sexuales >1	Edad >35
EPI	Fumado	Duchas
SIN		

Fuente: Clinical Obstetrics and Gynecology volume 55, number 2, 376–386. EPI: enfermedad pélvica inflamatoria, SIN: salpingitis ístmica nodosa, GIFT: transferencia intratubárica de gametos.

Cuadro clínico y diagnóstico

La triada de dolor, sangrado vaginal y amenorrea fue históricamente utilizada como diagnóstica de EP. Estos síntomas, con o sin síncope, dolo en el hombro y shock, generalmente llevan a intervención quirúrgica. Ahora, la historia clínica y el examen físico solos rara vez llevan al diagnóstico o exclusión de un EP. Un tercio de las mujeres con EP no tienen signos clínicos y más de 10% no tienen síntomas. Los síntomas de EP frecuentemente son inespecíficos y difíciles de diferenciar de otros procesos ginecológicos, gastrointestinales y urológicos, incluyendo apendicitis, salpingitis, ruptura de quiste de cuerpo lúteo, aborto, torsión anexial o ITU. La cantidad de sangrado asociado con EP varía, aunque clásicamente el paciente se quejará de “manchado”. El dolor abdominal frecuentemente está ausente o es un hallazgo tardío, probablemente por el reconocimiento temprano del embarazo por el uso de pruebas de embarazo comerciales y el fácil acceso a un ultrasonido vaginal (TVS). La mayoría de las mujeres con dolor abdominal en el embarazo temprano no tienen un EP. Características menos comunes del EP incluyen náusea, vómito y diarrea. En la ruptura de un EP puede haber distensión abdominal, dolor, peritonitis y shock hemorrágico. Debe considerarse el diagnóstico de embarazo ectópico en todas las mujeres en edad reproductiva con un inicio súbito de dolor abdominal o síntomas gastrointestinales. Mohan y Thomas en su estudio retrospectivo observacional de 87 casos de embarazo

ectópico reportan como síntoma más común el dolor abdominal bajo, en 80 casos (91.95%). Se presentó amenorrea en 76 casos (87.35%), mientras que sangrado vaginal en 42 casos (40.27%). La triada clásica de dolor, sangrado y masa anexial se identificó en solo 35 casos (40.23%). 9 casos (9.20%) se presentaron con shock, 2 casos se presentaron solo con dolor de espalda, 1 caso con solo dolor de pecho y 1 caso con únicamente dolor lumbar.

Diagnóstico por ultrasonido: hasta 1980, el diagnóstico por ultrasonido se basaba en la inhabilidad de visualizar un embarazo intrauterino (IUP) más que en la identificación de un embarazo extrauterino. Esto era considerado una indicación de laparoscopia, con un alto rango inevitable de “laparoscopia negativa”. El uso del ultrasonido transvaginal (TVS) ha cambiado el abordaje diagnóstico a uno basado en la visualización de la masa ectópica. Se ha demostrado que el TVS es superior al ultrasonido transabdominal (TAS), con sensibilidad para el diagnóstico de EP en recientes estudios de 77-80% para TAS y 88-90% para TVS.

Criterios para el diagnóstico ultrasonográfico de embarazo ectópico tubárico:

Endometrio:

No hay una apariencia o grosor específico que apoye fácilmente el diagnóstico de EP. En más del 20% de los casos puede verse una colección de líquido en la cavidad endometrial, clásicamente referida como “pseudosaco”. Sin embargo, un área hipocóica en la cavidad endometrial es más probable que sea un embarazo intrauterino, por lo que no debe hacerse un diagnóstico presuntivo de EP basado solamente en este hallazgo.

Líquido libre pélvico: es común ver una pequeña cantidad de líquido libre anecoico en el saco de Douglas en las gestaciones ectópicas e intrauterinas. La presencia de líquido ecogénico se ha reportado en 28-56% de las mujeres con EP. Esto se correlaciona bien con los hallazgos quirúrgicos de un hemoperitoneo pero no confirma una ruptura tubárica, pues la sangre comúnmente se fuga desde las fimbrias. Un marcador mayor de sangrado intraabdominal severo es la presencia de líquido en el espacio de Morrison entre el hígado y el riñón.

Embarazo ectópico tubárico: el hallazgo más común en alrededor de 60% de los casos es una masa anexial homogénea no quística. Un metaanálisis de 10 estudios encontró que este era el criterio más efectivo

en el cual basar el diagnóstico de EP tubárico, con un especificidad, valor positivo predictivo, sensibilidad y valor predictivo negativo de 98.9%, 96.3%, 84.4% y 94.8%, respectivamente. En cerca del 20% de los casos puede ser posible visualizar un saco gestacional extrauterino vacío o signo de la rosquilla. En otro 20%, este saco puede contener un saco vitelino y/o un polo embrionario que puede o no tener actividad cardíaca. El término ‘ectópico viable’ se aplica cuando se visualiza actividad cardíaca embrionaria. Un consenso reciente sobre nomenclatura propuso que el término ‘EP definido’ se use si se observa un saco vitelino y/o embrión (con o sin actividad cardíaca). El término ‘EP probable’ se sugiere si se visualiza una masa homogénea o una estructura en forma de saco extrauterino.

Diagnóstico quirúrgico: la cirugía diagnóstica se reserva para mujeres que se presentan con signos de abdomen agudo y shock hipovolémico. El diagnóstico quirúrgico puede también realizarse en mujeres con embarazo de localización desconocida que se tornan sintomáticas. Aunque la laparoscopia es considerada por algunos el estándar de oro para el diagnóstico de EP, esta posición es ahora insostenible dado el alto valor predictivo de los ultrasonidos, el uso generalizado de estrategias de tratamiento conservador y la realidad clínica de que los diagnósticos falsos positivos y negativos de la EP se producen incluso con cirugía.^(4,5)

Opciones de manejo

Manejo expectante: el monitoreo hasta la recuperación es una buena opción para algunos embarazos ectópicos así como para embarazos de localización desconocida. El manejo expectante consiste en monitorizar a la mujer hasta que se recupere (hasta que el nivel de hCG caiga por debajo de 2IU/L). El seguimiento debe ser intensivo: cada día al inicio y después semanalmente hasta que el nivel de hCG retorne a lo normal.

Tratamiento médico: Tanaka et al. reportaron el primer uso de metrotexate como tratamiento médico para el embarazo ectópico en 1982. El metrotexate es un antimetabolito que actúa en células activas proliferativas, incluyendo tejido trofoblástico. La dosis utilizada de metrotexate en el embarazo ectópico es 1mg/kg o 50mg/m².

■ **Figura 1.** Criterios ultrasonográficos para embarazo ectópico

Type of EP	Sonographic criteria
Tubal	(1) Empty uterine cavity (2) An inhomogeneous adnexal mass or, an empty extra-uterine gestation sac or a yolk sac or fetal pole ± cardiac activity in an extra-uterine sac
Interstitial	(1) Empty uterine cavity (2) Products of conception/gestation sac located in the interstitial (intramyometrial) portion of the tube surrounded by a continuous rim of myometrium (3) Interstitial line sign (thin echogenic line extending from a central uterine cavity echo to the periphery of the interstitial sac)
Cornual	(1) A single interstitial portion of the Fallopian tube in the main uterine body (2) Products of conception/gestation sac mobile and separate from the uterus surrounded by the myometrium (3) Vascular pedicle joining the gestational sac to the unicornuate uterus
Cervical	(1) Empty uterine cavity (2) Barrel shaped cervix (3) Products of conception/gestation sac below the level of the internal cervical os (4) Negative sliding organ sign
Caesarean section scar	(1) Empty uterine cavity (2) Products of conception/gestation sac located anteriorly at the level of the internal os covering the presumed site of the previous lower segment Caesarean section scar (3) Negative sliding organ sign (4) Evidence of peritrophoblastic flow on color Doppler examination
Ovarian	(1) Empty uterine cavity (2) Cystic structure with a wide echogenic ring on or within the ovary, generally seen surrounded by ovarian cortex and separate from the corpus luteum
Intramural	(1) Empty uterine cavity (2) Products of conception/gestation sac completely surrounded by myometrium and separate from the endometrial cavity
Abdominal	(1) Empty uterine cavity (2) No evidence of a dilated Fallopian tube or complex adnexal mass (3) Gestation sac surrounded by loops of bowel and separated by peritoneum (4) Wide mobility similar to fluctuation of the sac

Fuente: Human Reproduction Update, Vol.20, No.2 pp. 250–261, 2014

Cirugía conservadora: actualmente, la salpingectomía se realiza con laparoscopia mientras sea posible. La mayor desventaja de la cirugía conservadora es el riesgo de células trofoblásticas persistentes. Un estudio aleatorio bien diseñado sugiere que la inyección postoperatoria profiláctica de rutina de metrotexate reduce el riesgo.

Cirugía radical: la salpingectomía se realiza generalmente con laparoscopia. La salpingectomía involucra la eliminación de la trompa de Falopio con los productos del embarazo adentro, ya sea desde el cuerno hasta la porción de la fimbria (anterógrado) o de la fimbria a la porción del cuerno (retrógrado). Se realiza con disección cuidadosa del mesosalpinx y la trompa de Falopio con electrocauterio bipolar. El salpinx es removido de la cavidad abdominal en una bolsa de espécimen para evitar la diseminación de trofoblastos. ⁽⁶⁾

Tratamiento quirúrgico

Cuando el manejo quirúrgico se considera apropiado, las guías del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recomiendan la vía laparoscópica sobre la laparotomía. Las guías del RCOG para el manejo del embarazo ectópico recomiendan un abordaje laparoscópico en pacientes hemodinamicamente estables que requieren cirugía. La cirugía laparoscópica ha sido comparada con cirugía abierta en 228 mujeres en tres estudios aleatorios controlados. Los procedimientos laparoscópicos se asociaron con menores tiempos quirúrgicos, menos sangrado intraoperatorio, menor estancia hospitalaria y menores requerimientos de analgesia. No hubo diferencias en los rangos de permeabilidad tubaria entre los dos abordajes. En mujeres que deseaban fertilidad futura, los rangos de embarazo subsecuentes fueron similares y hubo una tendencia más baja de tasas de embarazo ectópico recurrente con el abordaje laparoscópico.

Sin embargo, la salpingotomía laparoscópica fue menos exitosa que el abordaje abierto en la eliminación del embarazo tubarico. La RCOG recomienda también, con un nivel IV de evidencia, que el manejo del embarazo tubarico en presencia de inestabilidad hemodinámica debe ser por el método más conveniente. En la mayoría de casos, esto será laparotomía. No hay un papel para el manejo médico en el tratamiento del embarazo ectópico o sospecha de embarazo ectópico cuando el paciente muestra signos de shock hipovolémico. Durante la última década, la tendencia en lo que respecta a manejo médico, cirugía laparoscópica y abierta para el embarazo ectópico, se ha revertido a favor de la morbilidad y coste reducido. El manejo médico y el expectante pueden darse en un escenario ambulatorio, el cual se asocia con morbilidad disminuida, costo-eficiencia y conveniencia para el paciente. Un estudio multicéntrico regional de 155 pacientes en Francia en el 2003 demostró que el costo del manejo médico con metrotexate (€1,342) fue la mitad del manejo con laparoscopia (€2,113). Aunque, debe notarse que la necesidad mayor de una segunda línea de manejo en pacientes tratados medicamente es una desventaja del abordaje médico. Una vía de diagnóstico y manejo clara da confianza al personal en la evaluación de las opciones óptimas de tratamiento. ^(7,8)

Tratamiento médico

Con un diagnóstico temprano, la mayoría de mujeres con embarazo ectópico pueden tratarse con metrotexate (MTX). El rango general de éxito con el tratamiento médico es mujeres correctamente seleccionadas es cerca de 90%. En la mayoría de casos de embarazo ectópico tubarico una sola dosis de MTX de 50mg/m² intramuscular es suficiente. Puede necesitarse una segunda dosis de MTX (15%-20% de las mujeres) y a los pacientes se les debe advertir sobre esto antes del tratamiento. Para otros tipos de embarazo ectópico, incluyendo embarazo cervical o intersticial, un tratamiento multi-dosis es la mejor opción. Los candidatos ideales para el tratamiento con MTX son aquellas hemodinámicamente estables, capaces de cumplir con el seguimiento posttratamiento, que tengan una concentración de sub-β hCG ≤5000mIU/mL, y que no tengan actividad cardiaca fetal. Una masa ectópica de menos de 3-4cm es también utilizado comúnmente como criterio, sin embargo, esto no se ha confirmado como

un buen predictor de éxito en el tratamiento. Las contraindicaciones para el MTX incluyen paciente inestable; síntomas severos como dolor abdominal severo o persistente, enfermedad renal o hepática, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar activa, úlcera péptica, hipersensibilidad al MTX, sospecha de embarazo intrauterino, lactancia o que viva lejos de la institución médica.

Protocolos de manejo: actualmente existen tres principales regímenes para el manejo del embarazo ectópico con metrotexate: el protocolo multidosis, el protocolo de una sola dosis, y el protocolo de dos dosis. En el protocolo de una sola dosis el MTX se administra intramuscular a una dosis de 50mg/m² al día 0. Se cuantifica la hCG sérica al día 4 y 7 posttratamiento. Si se observa una disminución de al menos 15% en la hCG entre los días 4 y 7, estas mujeres se siguen con mediciones semanales de hCG hasta que el resultado sea negativo. Si la disminución entre los días 4 y 7 es menor al 15%, se administra una segunda dosis de MTX al día 7. Se repiten las mediciones de hCG y si durante el seguimiento, los niveles de hCG se mantienen o aumentan, se repite el metrotexate. En el protocolo de dos dosis descrito por Barnhart et al. se administra MTX intramuscular a 50mg/m² en los días 0 y 4. Al igual que en el protocolo de una dosis, se cuantifica la hCG sérica al día 4 y 7 y si la disminución entre los días 4 y 7 es menor al 15%, se administra una tercera dosis de MTX. Los pacientes que reciben una tercera dosis retornan al día 11 para otra medición de hCG. Si la hCG cae al menos 15% entre los días 7 y 11, se realizan mediciones semanales de hCG hasta que se obtenga un resultado negativo. De lo contrario, se administra una cuarta dosis de metotrexato, y se obtiene otro nivel de hCG en el día 14. Si hay una caída de al menos 15% entre los días 11 y 14, se llevan a cabo mediciones de hCG semanales hasta que se obtenga un resultado negativo. Si no ocurre una caída de al menos 15%, la paciente se refiere para manejo quirúrgico. El régimen multidosis alterna la inyección de 1.0mg/kg de MTX con la inyección de leucovorina cálcica, un antídoto antagonista del ácido fólico. ^(1,9)

Protocolo de una sola dosis vs dos dosis: como el número y el tiempo de las dosis de metrotexate difieren en estos protocolos, uno esperaría que las tendencias de hCG sérica y tiempo de resolución varíen dependiendo del protocolo. Las tendencias de hCG y

el tiempo de resolución pueden predecir el éxito del tratamiento final. Mergenthal et al. realizan un estudio retrospectivo tipo cohorte incluyendo datos de tres centros médicos académicos entre el 1 de Agosto y el 30 de Junio del 2009. Se incluyeron mujeres con: a) sangrado vaginal del primer trimestre, dolor pélvico o ambos, b) diagnosticadas con embarazo ectópico, y 3) se sometieron a manejo médico con protocolos de una sola dosis o de dos dosis de metrotexate. El objetivo del estudio era evaluar la asociación entre el protocolo de metrotexate (una dosis vrs dos dosis), la tendencia de la hCG y el tiempo de resolución del embarazo ectópico con la hipótesis de que el protocolo de dos dosis se asocia con una disminución más rápida inicial de los niveles de hCG en suero y un menor tiempo de resolución. Ciento sesenta y dos embarazos ectópicos se incluyeron en el análisis final; 114 (70.4%) se trataron con protocolo con MTX de una sola dosis y 48 (29.6%) con protocolo de dos dosis. Encontraron que los niveles de hCG disminuyeron más rápidamente del día 0 al 4 y del día 0 al 7 en las que recibieron el protocolo de una sola dosis. Este hallazgo inesperado se notó a pesar de niveles iniciales de hCG similares, y sin diferencias de rango de éxito o tiempo de resolución. Estos hallazgos sugieren que ocurrió una confusión en la indicación en cuanto a que el protocolo de una sola dosis pudo haberse reservado para pacientes con mejor pronóstico.

En mujeres que recibieron el protocolo de dos dosis, el valor de hCG al día 4 estaba en realidad aumentado, lo que sugiere que estas mujeres tenían un embarazo ectópico más agresivo. En última instancia, no hubo diferencia en las tasas de éxito o el tiempo de resolución entre los dos grupos, lo que sugiere que el protocolo de dos dosis podría haber atenuado las diferencias de pronóstico y el riesgo subsecuente de fallo. Existen pequeños estudios aleatorios que valoran la eficacia entre los protocolos de una dosis y de dos dosis. Individualmente ninguno reporta diferencias en el éxito del tratamiento basado en el protocolo, pero todos reportan una tendencia hacia un mejor resultado con el protocolo de 2 dosis. Cuando se combinan, la superioridad del manejo con protocolo de dos dosis se acerca a una significancia estadística (83.5% de éxito vs 88.5%). Dos de estos estudios encontraron un tiempo disminuido de resolución con el protocolo de dos dosis. Mergenthal et al. concluyen que en general, a pesar de la confusión con la indicación de los protocolos, sus hallazgos de

tasas similares de éxito y tiempo de resolución de los dos protocolos son consistentes con los resultados de estos ensayos aleatorios y se apoya el uso del protocolo de 2 dosis como el manejo médico primario del embarazo ectópico. Sin embargo, se requiere un diseño aleatorio controlado para eliminar la confusión por indicación. ⁽¹⁰⁾

Comparación entre cirugía conservadora y tratamiento médico

Los resultados más recientes y completos del registro de Auvernia concluyen que no existe una diferencia significativa en cuanto a la fertilidad posterior entre los dos tratamientos conservadores. Recientemente, el ensayo aleatorio DEMETER confirmó con suficiente potencia que no había diferencias significativas en la fertilidad posterior a 2 años al comparar el tratamiento médico y la cirugía conservadora: 67% frente a 71% de embarazos intrauterinos. Hay que señalar, además, que cuando un embarazo ectópico es tratado con metotrexato no hay necesidad de un período de espera antes de intentar otro embarazo; a pesar de que el metotrexato es un agente teratogénico, su vida media es muy corta.

Nuevas estrategias

El uso de un modulador selectivo del receptor de progesterona (mifepristona) ha sugerido como un adyuvante para la terapia médica. Un ensayo aleatorio no mostró ningún beneficio de la adición sistémica de mifepristona, excepto tal vez en las mujeres con un nivel de progesterona de 10 ng/L o más. En un estudio abierto no aleatorio en fase I, 12 mujeres con embarazo ectópico fueron tratadas con metrotexate y gefitinib oral (un bloqueador del receptor del factor de crecimiento epidérmico) comparado con 71 controles tratadas solo con metrotexate. La media del nivel de hCG al día 7 y el tiempo de resolución fueron menores después de la terapia combinada, aunque esta fue asociada con efectos menores como diarrea y rash. La embolización super selectiva de la arteria uterina combinada con la inyección intraarterial de metotrexat también ha sugerido buenos resultados. Estas nuevas terapias son prometedoras, pero necesitan ser mejor evaluadas. ⁽⁶⁾

Conclusiones

El embarazo ectópico sigue siendo una causa importante de mortalidad durante el embarazo, el diagnóstico temprano permite que el manejo médico pueda considerarse como una opción de tratamiento. En casos bien seleccionados, el manejo con metrotexate ofrece altas tasas de éxito, permite un manejo ambulatorio de más bajo costo y con menos morbilidad. Los protocolos utilizados actualmente, de una dosis y de dos dosis, muestran rangos de eficacia similares en cuanto a tiempo de resolución. Sin embargo, los estudios apoyan el uso del protocolo de dos dosis como el manejo médico primario del embarazo ectópico, aunque recomiendan estudios mejor diseñados que confirmen lo postulado.

Bibliografía

1. Rana P Kazmi I Singh R et al. *Ectopic pregnancy: a review*. Arch Gynecol Obstet. 2013; 288 (4): 747-757
2. Marion L Meeks G. *Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors*. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2012; 55 (2): 376-386
3. Perkins K Boulet S Kissin D Jamieson D. *Risk of Ectopic Pregnancy Associated With Assisted Reproductive Technology in the United States, 2001–2011*. Obstetrics & Gynecology. 2015; 125(1): 70-78.
4. Kirk E Bottomley C Bourne T. *Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location*. Human Reproduction Update. 2013; 20(2): 250-261.
5. Mohan S Thomas M. *Ectopic pregnancy: reappraisal of risk factors and management strategies*. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2015; 4(3): 709-715.
6. Capmas P Bouyer J Fernandez H. *Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions*. Fertility and Sterility. 2014; 101(3): 615-620.
7. Taheri M Bharathan R Subramaniam A Kelly T. *A United Kingdom national survey of trends in ectopic pregnancy management*. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014; 34(6):508-511.
8. RCOG. *Guideline number 21: The management of tubal pregnancy*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2004; RCOG Press.
9. Tulandi T. *Ectopic pregnancy*. Springer International Publishing. Switzerland. 2015
10. Mergenthal M Senapati S Zee J et al. *Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016; doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.040

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.