

Tratamiento conservador del embarazo ectópico*

E. Martín Boado

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Objetivos: *Evaluar la eficacia, efectos secundarios a corto plazo y efectos en la fertilidad futura del tratamiento conservador del embarazo ectópico (EE) mediante la administración de dosis única de metotrexate (MTX) intramuscular.*

Material y método: *Estudio retrospectivo de historias clínicas de pacientes con EE tratadas con MTX i.m. en el Hospital Maternal La Paz desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 1999. Mediante llamada telefónica a las pacientes el cinco de noviembre de 2000, averiguamos las gestaciones ocurridas en los meses siguientes al tratamiento.*

Resultados: *Fueron diagnosticados 152 EE en nuestro servicio de los cuales 25 casos (12,37%) fueron tratados de forma conservadora con MTX i.m. La beta hCG media determinada antes del tratamiento médico fue $1372,37 \pm 1255$ mUI/ml. En 76% de los casos (19 pacientes) el tratamiento fue exitoso y las seis pacientes restantes requirieron tratamiento quirúrgico pocos días después del tratamiento médico. El único efecto secundario encontrado a corto plazo fue dolor abdominal en 44% de las pacientes. Se realizó histerosalpingografía (HSG) en 47% de las pacientes en las que el tratamiento médico fue exitoso y se encontró permeabilidad tubárica en 77,7% de ellas. De las pacientes que buscaron un embarazo tras la resolución del EE con el tratamiento con MTX, el 78,6% lo logró en el periodo de seguimiento. Todas fueron gestaciones intrauterinas.*

Conclusiones: *El tratamiento médico del EE con MTX en pacientes seleccionadas es eficaz y presenta pocos efectos adversos, evitando el paso por el quirófano a un elevado número de pacientes. Las indicaciones del tratamiento con MTX están siendo revisadas y cada vez se utilizan criterios menos restrictivos obteniéndose igualmente buenos resultados. El dolor abdominal severo ha dejado de ser una indicación irrefutable de cirugía en las pacientes tratadas con MTX. La fertilidad futura y la aparición de recurrencias en las pacientes tratadas con MTX siguen siendo temas controvertidos.*

Palabras clave: Embarazo ectópico. Ecografía vaginal. Metotrexate. Beta hCG.

SUMMARY

Objective: *To evaluate the efficacy, side effects a short-term and effects in the future fertility of conservative treatment of the ectopic pregnancy (EP) by means of single dose of intramuscular methotrexate i.m. (MTX).*

Material and method: *Retrospective study of clinical histories of patients with EP treated with i.m. MTX methotrexate in the Maternal Hospital La Paz from the 1 January of 1998 to the 31 December of 1999. We*

*Premio Usandizaga para Residentes, 2000

Correspondencia: Dra. Elena Martín Boado
Dpto. Obstetricia y Ginecología
Hospital "La Paz"
Pº Castellana, 261
28046 Madrid

found out the gestations happened in the following months to the treatment by means of telephone call to the patients the five of November of 2000.

Results: 152 EP were diagnosed, about which 25 cases (12,37%) were treated of conservative form with i.m. MTX. The average beta hCG determined before the medical treatment was $1372,37 \pm 1255$ mUI/ml. In 76% of the cases (19 patients) the treatment was successful and the six remaining patients required surgical treatment few days after the medical treatment. The only secondary effect found a the short term was abdominal pain in 44% of the patients. Hysterosalpingography (HSG) was made in 47% of the patients in whom the medical treatment was successful and was tubal permeability in 77,7% of them. Of the patients who looked for a pregnancy after the resolution of EE with treatment MTX, 78% obtained it in the period of following. All was intrauterine pregnancies.

Conclusions: The medical treatment of the EE with MTX in selected patients is effective and presents few adverse effects, avoiding the pass by the operating room to a high number of patients. The indications of the treatment with MTX are being reviewed and every time less restrictive criteria are used obtaining equally good results.

The severe abdominal pain has stopped being a irrefutable indication of surgery in the patients treatment with MTX. The future fertility and the appearance of recurrences in the patients treatment with MTX continue being controverted subjects.

Key words: Ectopic pregnancy. Vaginal echography. Methotrexate. Beta hCG.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de embarazo ectópico (EE) se ha cuadruplicado en EEUU en los últimos treinta años, y hoy se calcula que aproximadamente el 2% de todas las gestaciones son extrauterinas. Dicho incremento se ha relacionado con el aumento de las técnicas de reproducción asistida, la mayor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica y la disponibilidad de técnicas diagnósticas más sensibles como la ecografía con sonda vaginal y la determinación sérica de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (beta hCG) que permiten diagnosticar el EE en un estadio muy precoz, y por tanto ahora diagnosticamos EE que antiguamente acababan en abortos tubáricos que pasaban inadvertidos.

Así como hasta hace relativamente poco tiempo, no era infrecuente diagnosticar un EE durante una laparotomía por un cuadro de dolor abdominal, en una paciente con inestabilidad hemodinámica debido a una hemorragia masiva secundaria a una rotura tubárica, hoy en día el diagnóstico suele realizarse en estadios precoces, lo que permite aplicar tratamientos alternativos a la cirugía. Hoy en día la principal alternativa al tratamiento quirúrgico lo constituye el tratamiento con Metotrexate (MTX) intramuscular (i.m.).

El MTX es un antagonista del ácido fólico, que inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas y por ello inhibe la síntesis de ADN y la proliferación celular. El fármaco demostró su utilidad en el tratamiento de los tumores trofoblásticos hace muchos años y este es el fundamento del tratamiento actual del EE.

La administración de MTX en diferentes estudios publicados, en casos seleccionados de pacientes con

EE según el protocolo descrito por Stoval y Ling 1993 (1), ha conseguido resolver un elevado porcentaje de los casos, con mínimos efectos adversos.

En nuestro centro ni la asignación de la paciente con un EE no roto al grupo de pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento conservador, ni el manejo del dolor abdominal ocurrido días después de la administración del MTX han resultado labores fáciles. Por este motivo nos decidimos a revisar los casos de EE manejados de forma conservadora en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODO

A través de la Unidad de Codificación del Hospital "La Paz" se identificaron 152 pacientes diagnosticadas de EE en nuestro servicio entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 1999.

El diagnóstico de EE se hizo a partir de la visualización mediante ecografía vaginal de útero vacío asociado a:

- 1) Saco gestacional extrauterino o masa anexial
- 2) Beta hCG ≥ 1500 mUI/ml (Tercer Standard Internacional, que es equivalente a la Primera Preparación de Referencia Internacional).
- 3) Velocidad escasa de incremento de beta hCG

Los criterios utilizados para realizar tratamiento conservador fueron:

- 1) Sintomatología leve (metrorragia o dolor abdominal sin signos de irritación peritoneal)
- 2) Estabilidad hemodinámica.

- 3) Deseo de fertilidad posterior.
- 4) Diámetro del saco gestacional menor o igual a 4cm (en caso de masa anexial se admitieron diámetros mayores).
- 5) Hemoperitoneo estimado por ecografía inferior a 100 ml.
- 6) Beta hCG inferior a 5000 mUI / ml.
- 7) Ausencia de latido cardíaco embrionario.
- 8) Embarazo no conseguido mediante FIV.
- 9) Capacidad de acudir al hospital para realizar seguimiento ambulatorio tras tratamiento.
- 10) Consentimiento informado de la paciente.
- 11) No existe disfunción hepática (GOT>50UI/ml), disfunción renal (creatinina>1,3 mg/dl), leucocitos <3000/3 mm³ ó plaquetas <100000/mm³.

De los 152 EE diagnosticados en el periodo del estudio, en 25 pacientes se aplicó tratamiento médico, que consistió en todos los casos en la administración de dosis única de 1 mg MTX i.m. / Kg de peso, no haciéndose en ningún caso tratamiento expectante. El seguimiento de las pacientes se hizo hospitalario las primeras 24 horas tras la administración del fármaco y después ambulatorio, solicitándose cuantificación de beta hCG semanal.

Los datos recogidos en las 25 pacientes tratadas con MTX incluyen edad de la paciente, gestaciones previas, antecedente de EE, intervenciones abdominales previas, si son portadoras de DIU en el momento del diagnóstico, motivo de consulta hospitalaria, hallazgos ecográficos, nivel de beta hCG sérico previo al tratamiento, tiempo de resolución completa del proceso tras tratamiento con MTX (definido como número de días hasta que el nivel sérico de beta hCG fue inferior a 10 mUI/ml) y, en caso de conocerse, la presencia de gestaciones posteriores. En las pacientes en las que se realizó cirugía recogimos el tipo de intervención, la vía de abordaje, los hallazgos en el acto quirúrgico (localización del EE y cuantificación del hemoperitoneo), y la confirmación anatómopatológica del EE. En todos los casos fueron anotados los efectos adversos del tratamiento.

A todas las pacientes que recibieron MTX se les ofreció la posibilidad de realizar HSG tras la resolución del proceso. En aquéllas en que la prueba se realizó, se recogieron los resultados de la misma.

El 5 de noviembre del año 2000, las pacientes fueron consultadas en el transcurso de una llamada telefónica, sobre gestaciones en los meses siguientes al tratamiento. No pudimos contactar con dos de las pacientes tratadas con MTX por no disponer de sus números de teléfono.

El análisis estadístico de los datos se ha hecho

mediante el programa SPSS 10, describiendo los datos anteriormente mencionados, así como analizando la relación entre la cuantificación de beta hCG previa al tratamiento y el éxito del tratamiento médico; y la relación entre el tamaño de la imagen ecográfica asociada al EE y el éxito del tratamiento médico.

RESULTADOS

Las veinticinco pacientes incluidas en el estudio que recibieron MTX como primer tratamiento del EE tenían una edad media de 29,84 +/- 4,21 años (rango 21 a 40 años). Once pacientes (44%) eran primigrávidas, dieciocho (72%) eran nulíparas, seis (24%) eran primíparas y una paciente (4%) era múltipara. La edad gestacional, calculada en todas las pacientes a partir de la fecha de su última regla, fue 48,08 +/- 7,99 días (rango de 33 a 60 días).

Once pacientes (44%) tenían alguna intervención abdominal previa, 28% al menos una intervención sobre el aparato genital (12% cesáreas, 8% embarazos ectópicos, 4% quistectomías de ovario, 8% miomectomías previas), 12% tenía una apendicectomía y 4% habían requerido una resección intestinal parcial previamente. Ninguna paciente era portadora de DIU en el momento del diagnóstico.

El motivo de consulta hospitalaria fue dolor abdominal sin signos de irritación peritoneal y/o metrorragia en 22 pacientes (88%), y en 3 mujeres (12%) el hallazgo de útero vacío en ecografía de control, en paciente asintomática con amenorrea de al menos seis semanas.

En el momento del diagnóstico todas las pacientes estaban hemodinámicamente estables y analíticamente todas tenían hemoglobina superior o igual a 11 g/dL. La ecografía detectó útero vacío en todos los casos, asociado a una imagen anexial anormal en 23 pacientes (92 % de los casos: 48% saco gestacional sin embrión, 36% masa anexial, y 8 % saco gestacional con embrión en el que no se visualizaba movimiento cardíaco) La imagen anexial anormal asociada al EE tenía un tamaño medio de 24.00 +/- 11,75 mm. Además, en 9 pacientes (36%) no se visualizó hemoperitoneo y en 16 (64%) éste fue inferior o igual a 100 ml. La determinación de beta hCG media previa al tratamiento fue 1372,37 +/- 1255 mUI/ml.

Solo en 3 casos (12%) fue necesaria la cuantificación seriada de beta hCG con un intervalo de 48 horas por dudas en el diagnóstico del proceso, hallándose una velocidad de incremento escasa en todas ellas.

Todas las pacientes recibieron una dosis de 1 mg/Kg MTX i.m. El único efecto adverso encontrado tras el tratamiento, fue el hallazgo de dolor abdominal intenso en 44% de las pacientes, que en ningún caso

presentó signos de irritación peritoneal. En el 76% de los casos el tratamiento médico fue un éxito y el tiempo medio de resolución del proceso fue 31,06 días.

Fueron seis (24%) los casos que finalmente se intervinieron tras el tratamiento médico. La indicación para la cirugía fue la aparición de dolor abdominal intenso en todos los casos asociado en uno de ellos (4%), a la aparición en la ecografía de un saco gestacional con embrión en su interior y movimiento cardíaco visible. En todos los casos se trataba de un EE tubárico no roto, con hemoperitoneo ausente o escaso y se realizó una salpingectomía por laparoscopia. En todas las pacientes se confirmó anatomopatológicamente la presencia del embarazo tubárico.

Cuando analizamos si había alguna relación, entre la respuesta al tratamiento médico y el tamaño de la imagen anexial visualizada por ecografía, o la cifra de beta hCG previa al tratamiento, no encontramos diferencias significativas.

Entre las pacientes que recibieron MTX como único tratamiento, nueve (47%) solicitaron la realización de HSG tras la negativización de la beta hCG, hallándose permeabilidad tubárica a nivel del EE previo en siete pacientes (77,7 %) y obstrucción en dos pacientes (22,3%).

Hasta el momento de la llamada telefónica, catorce de las 19 pacientes en las que el tratamiento con MTX fue un éxito (73,7%), habían estado buscando un embarazo. Once mujeres de las catorce que intentaron la gestación la consiguieron (78,6%), tratándose en todos los casos de un embarazo intrauterino. De ellas, dos pacientes (18,2%) tuvieron abortos y nueve mujeres (81,8%) tuvieron un hijo. De las ocho pacientes restantes, una se perdió por no disponer de su número de teléfono, cuatro pacientes utilizaron medios anticonceptivos, y tres (15,7%) habían estado buscando el embarazo sin éxito.

De las seis pacientes que fueron operadas tras tratamiento con MTX, tres habían estado intentando un embarazo (50%), dos de las cuales tuvieron un hijo (66,6%), mientras la tercera no logró el embarazo. Dos pacientes utilizaron medidas anticonceptivas y una se perdió por no disponer de su número de teléfono.

DISCUSIÓN

Hemos revisado los casos ocurridos en nuestro hospital con tres objetivos. En primer lugar, conocer la tasa de éxito del tratamiento médico del EE en nuestra población comparándola con las tasas de éxito logradas por otros autores, que incluyeron criterios menos restrictivos para indicar este tipo de terapéutica. Nuestro segundo objetivo era conocer los efectos secundarios a corto plazo del tratamiento con MTX y su manejo adecuado. Y por último queríamos analizar los efectos del MTX sobre la fertilidad futura de las pacientes.

1. Tasa de éxito del tratamiento médico del EE con MTX

El protocolo propuesto por Stoval y Ling (1), para el diagnóstico y tratamiento de casos seleccionados de EE con MTX i.m. ofrece a estas pacientes una posibilidad de tratamiento, que les permite mantener su fertilidad y solucionar su patología sin pasar por el quirófano, con una tasa de éxitos del 94,2% en la serie publicada por dichos autores. Utilizando un protocolo muy parecido, otros investigadores como Glock y col. (2), Stika y col. (3), y Pietrzak y col. (4), encuentran una tasa de éxitos con MTX de 85,7%, 78% y 78% respectivamente.

Nosotros hemos utilizado el protocolo descrito por Stoval y Ling con algunas variaciones que exponemos a continuación. Ellos sólo administraron tratamiento médico a aquellas pacientes que tuvieron una beta hCG creciente en dos determinaciones separadas al menos 48 horas, y ni la presencia de movimiento cardíaco visible ecográficamente, ni la cifra de beta hCG previa al tratamiento superior a 5000 mUI/ml, fueron contraindicaciones para la aplicación de MTX. La pauta de tratamiento utilizada por Stoval y Ling consistió en 50 mg de MTX i.m., que se repetía si entre las cuantificaciones de beta hCG realizadas los días cuatro y séptimo del tratamiento, no se producía un descenso de al menos un 15%. Después la beta hCG se determinaba semanalmente, y si entre dos de estas determinaciones, los niveles se mantenían en meseta o ascendían, se ponía una nueva dosis de MTX. Cuatro pacientes recibieron una segunda dosis de MTX por incremento de la beta hCG, entre los días cuarto y séptimo posteriores al tratamiento. En ninguna de las pacientes del estudio fueron necesarias más de dos dosis de MTX.

Los datos más significativos de nuestro trabajo y del estudio mencionado, se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

	Stovall Ling (media \pm SD)	Hospital "La Paz"
Nº pacientes	120	25
Edad (años)	26,1 \pm 6,2	29,84 \pm 4,21
Beta hCG (mUI/ml) previa al tratamiento	3950,6 \pm 1193	1372,37 \pm 1255
Tiempo de resolución (días)	35,5 \pm 11,8	31,06 \pm 5,8
Imagen anexial (ECO)	94,2%	92%
Dolor postratamiento	59,2%	44%
Éxito del MTX	94,2%	76%

El hecho de que la beta hCG previa al tratamiento en nuestro estudio fuese muy inferior a la obtenida en el estudio de Stoval y Ling, y el que en su estudio in-

cluyeran a pacientes con imagen ecográfica de embrión y movimientos cardiacos visibles, hace pensar que las pacientes de este estudio fueran de mayor edad gestacional que las pacientes de nuestro estudio.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que en el estudio de Stoval y Ling, todas las pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico tenían determinaciones seriadas de beta hCG en suero previas al tratamiento, y solo recibieron MTX aquéllas que tenían determinaciones mantenidas o en ascenso, excluyéndose del tratamiento aquéllas con cifras en descenso; mientras que en nuestro centro la determinación seriada de beta hCG sólo se hizo cuando hubo dudas en el diagnóstico, lo cual ocurrió sólo en 12% de los casos obteniéndose cifras crecientes a velocidad inferior a la normal en todas ellas. Nosotros no excluimos del trabajo a ninguna de las pacientes por el motivo anterior, porque no lo determinamos, con lo que seguramente incluimos a pacientes con abortos tubáricos que se hubieran resuelto igualmente sin tratamiento. Llama la atención que siendo esto así, consigan estos autores mejores resultados que los obtenidos en nuestro estudio.

Hay que señalar, que en ninguna de las pacientes intervenidas tras recibir tratamiento conservador se encontró rotura tubárica. En cinco de ellas, el motivo de la cirugía fue el miedo a una posible rotura tubárica en pacientes que presentaban dolor abdominal con constantes vitales normales y sin signos de irritación peritoneal días después del tratamiento con MTX. La indicación quirúrgica en la sexta paciente, fue la aparición de una imagen anexial con embrión con movimientos cardiacos visibles, en una ecografía realizada por la aparición de dolor abdominal tras tratamiento con MTX; situación que como hemos comentado sacaba a la paciente del protocolo de tratamiento en nuestro estudio y obligaba al tratamiento quirúrgico, pero no hubiera sido así en el protocolo de Stoval y Ling donde seguramente se hubiera administrado una segunda dosis de MTX y se hubiera esperado respuesta. Considerando los factores previamente mencionados, la tasa de éxitos que podríamos haber obtenido en nuestro estudio, podría haber alcanzado el 96% si no hubiéramos intervenido a las cinco pacientes mencionadas, las cuales probablemente presentaban un aborto tubárico como consecuencia del tratamiento médico; y esa tasa de éxitos podría haber alcanzado el 100%, de haber tratado con una segunda dosis de MTX a la sexta paciente mencionada, como indicaba el protocolo de Stoval y Ling.

Los excelentes resultados obtenidos en el trabajo de Stoval y Ling donde, como hemos comentado ya, utilizaron amplios criterios de inclusión, nos debe llevar a plantearnos la ampliación de las indicaciones de tratamiento seguidas actualmente en nuestro centro.

Kucera y col. (5) llegaron a una conclusión parecida tras estudiar 122 pacientes diagnosticadas de embarazo ectópico en su centro. El objetivo de estos autores era evaluar si alguna de las características del EE en el momento del diagnóstico, estaba asociada a una probabilidad mayor de rotura tubárica.

Los criterios de inclusión de las pacientes en el tratamiento médico con MTX, fueron similares a los considerados por nuestro grupo, salvo que aceptaron pacientes con diámetro de la imagen anexial patológica en la ecografía de hasta 5 cm. Fueron tratadas de esta manera el 51% de las pacientes, obteniéndose una tasa de éxito del 78%. Las indicaciones de cirugía en las pacientes intervenidas tras haber recibido tratamiento médico, fueron: inestabilidad hemodinámica en 31% de ellas y signos de irritación peritoneal en pacientes hemodinámicamente estables en el 69% restante, hallándose rotura tubárica en todas las pacientes con la primera indicación y en ninguna con la segunda indicación. El 49% de las pacientes no cumplía los criterios del tratamiento médico en el momento del diagnóstico, por lo que fueron intervenidas de entrada y sólo en el 24% de ellas se encontró rotura tubárica.

En cada grupo de tratamiento fueron estudiados los siguientes parámetros: edad de las pacientes, edad gestacional, cuantificación de beta hCG previa al tratamiento, dimensión máxima de la masa anexial en ecografía con sonda vaginal e historia de EE previo.

No se encontraron diferencias entre estos parámetros en las pacientes que tras cirugía presentaron rotura tubárica y las que no la presentaron. No se encontraron diferencias entre estos parámetros en las pacientes que fueron exitosamente tratadas con MTX, y las que finalmente requirieron cirugía tras fracaso del MTX. Por último, tampoco se encontraron diferencias entre estos parámetros en las pacientes en las que, tras fracaso del tratamiento médico, se encontró en el acto quirúrgico rotura tubárica y las que tenían la trompa íntegra.

Concluyen los autores que ninguno de los parámetros estudiados deberían tenerse en cuenta para indicar el tratamiento médico, ya que en una paciente hemodinámicamente estable la rotura tubárica no es predecible, y por tanto el miedo a que ésta ocurra no debería restringir el número de pacientes candidatas al tratamiento médico con MTX cuando ellas lo deseen.

Otro trabajo publicado que propone ampliar los criterios de tratamiento conservador propuestos por Stoval y Ling es el estudio de Tzafettas y col. (6), en el que trataron con 100 mg de MTX local a 118 pacientes diagnosticadas de embarazo ectópico de edad gestacional superior o igual a 56 días, hemodinámicamente estables, con dolor abdominal leve o moderado, hemoperitoneo estimado por ecografía menor de 300 ml, independientemente del diámetro máximo

de la imagen anexial anormal visualizada por ecografía y de la beta hCG inicial, siempre y cuando ésta fuera creciente en dos determinaciones seriadas. El éxito total del tratamiento con MTX local fue del 88,98% y del 100% en los casos con embrión con movimiento cardíaco visible ecográficamente. Sólo se encontraron efectos adversos menores que se resolvieron espontáneamente a pesar de utilizarse dosis mayores que en otros estudios. Los autores concluyen que los criterios para el tratamiento médico con MTX no han sido demostrados en estudios, sino intuitos por el miedo a la rotura tubárica, y que el MTX debería ser el tratamiento de entrada de la paciente con un embarazo ectópico hemodinámicamente estable, siendo la administración local de MTX una alternativa válida para aquellos casos con diámetro de la masa anexial superior a 35 mm, la beta hCG previa al tratamiento superior a 5000 mUI/ml, o embrión con movimiento cardíaco visible en la ecografía vaginal.

En todos los estudios previamente comentados llama la atención el que se excluyeran aquellas pacientes con cifras decrecientes de beta hCG en determinaciones seriadas de dicha hormona. Estas pacientes fueron tratadas de forma expectante y, puesto que este tratamiento no fue aplicado en ninguna paciente de nuestro centro, me ha parecido interesante profundizar en el tema.

Cohen y Sauer (7) hicieron una revisión bibliográfica sobre el tema y encontraron quince publicaciones al respecto hasta la fecha de su estudio. Todos ellos tenían en común que las pacientes debían estar hemodinámicamente estables y, en caso de existir dolor o metrorragia, éstos deberían ser leves. Las

particularidades de los estudios más interesantes se especifican en la tabla 2.

Resumiendo, desde 1982 hasta 1997 se habían comunicado 363 casos de embarazo ectópico manejados de forma expectante, obteniéndose buenos resultados en el 70% de los casos con un 2,5% de roturas tubáricas, el 2% ocurridas en un solo estudio.

Cuando seleccionaron las publicaciones en las que las pacientes manejadas de forma expectante, eran aquellas con beta hCG previas al tratamiento inferiores a 1000 mUI/ml, encontraron que el éxito del tratamiento alcanzó el 80%, desconociéndose el porcentaje de roturas tubáricas en las pacientes en las que fracasó este tratamiento. Quizás en mujeres muy seleccionadas, con cifras de beta hCG inferiores a 1000 mUI/ml, diámetro de la masa anexial inferior o igual a 3 cm y ausencia de líquido libre, los resultados serían aún mejores.

Resultan llamativos los resultados de estos estudios ya que el 60% de las pacientes de nuestro estudio tenía cifras de beta hCG inferiores a 1000 mUI/ml y en ellas la tasa de éxito del tratamiento con MTX fue del 87%, si bien las pacientes intervenidas pertenecían al grupo con dolor abdominal sin signos de irritación peritoneal, en el que la cirugía seguramente podría haberse evitado. De acuerdo con los estudios previos, hubiéramos conseguido tasas de éxito del 80% si no hubiésemos tratado a estas pacientes.

Podemos decir que el propósito original del tratamiento expectante del EE fue la conservación de la fecundidad, cuando la única alternativa terapéutica era la salpingectomía. La introducción del tratamiento médico del embarazo ectópico supone una alterna-

Tabla 2

AUTORES	(n)	INDICACIONES	RESULTADOS
<i>Carp</i> 1986	n=13	Beta hCG < 250 mUI/ml EE < 2 cm (laparoscopia)	10 éxitos 3 Qx (0 rotura tubárica)
<i>García</i> 1987	n=13	Beta hCG < 1500 decreciente EE < 4 cm (laparoscopia)	12 Éxitos 1 Qx (0 rotura tubárica)
<i>Makinen</i> 1990	n=33	Beta hCG < 2500 mUI/ml EE < 5 cm. (laparoscopia)	27 Éxitos (82%) 6 Qx
<i>Korhonen</i> 1994	n=118	Beta hCG en descenso ECO vaginal: EE cm y MCF	77 Éxitos (65%) 41 Qx (1 rotura tubárica) Relación éxito/baja beta hCG
<i>Shalev</i> 1995	n=60	Beta hCG decreciente EE < 5 cm. (laparoscopia) Hemoperitoneo < 100 ml ECO vaginal: MCF -	28 Éxitos (47%) 32 Qx (7 roturas tubáricas) Relación éxito/baja beta hCG Relación éxito/masa anexial
<i>Trío</i> 1995	n=67	ECO vaginal: EE < 4 cm., MCF- Hemoperitoneo < / = 100 ml	49 Éxitos (73%) Relación éxito / beta hCG baja hemoperitoneo

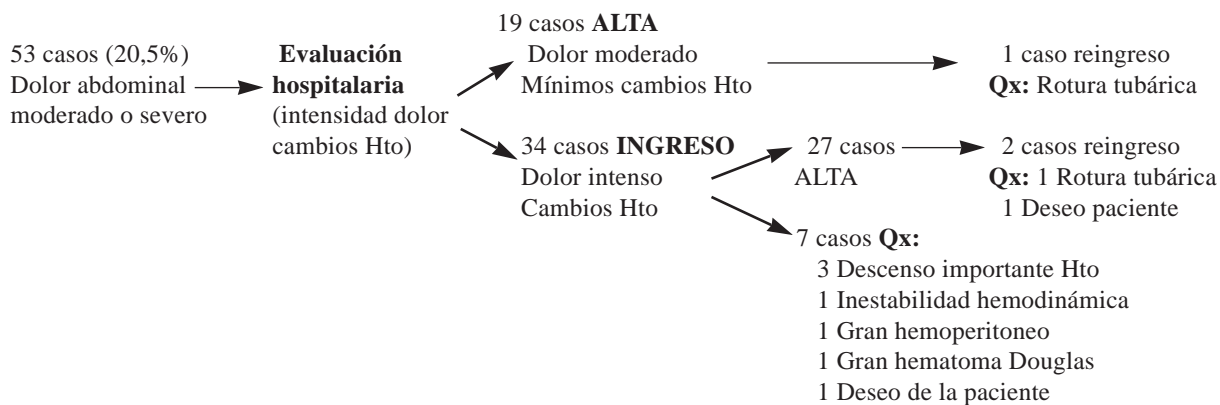
Qx: pacientes que requirieron cirugía por fallo del tratamiento con MTX; **laparoscopia:** método de medición de diámetro máximo del EE, **MCF-:** movimiento cardíaco fetal negativo.

tiva al manejo expectante, disminuyendo las posibilidades de rotura tubárica, acortando el periodo de resolución del proceso con bajo coste y manteniendo la fertilidad.

2. Efectos secundarios a corto plazo del tratamiento del EE con MTX

El único efecto adverso hallado fue el dolor abdominal, en ocasiones de tal intensidad que, por sospecha de una rotura tubárica inminente, llevó a éstas al quirófano, siendo la primera causa de fracaso del tratamiento médico en nuestra serie.

Con la finalidad de mejorar la tasa de éxito del tratamiento médico, Lipscomb y col. (8), estudiaron el resultado del tratamiento conservador del dolor abdominal moderado a severo, ocurrido días después del tratamiento con MTX del EE en pacientes que



De las 53 pacientes que presentaron dolor abdominal moderado o severo, el 81% se manejó de forma conservadora y el 19% requirió cirugía (QX) por las causas que se especifican en el cuadro. Cuando la indicación de la cirugía fue “deseo de la paciente”, me refiero a los casos en que la paciente rechazó el tratamiento conservador por aumento del dolor abdominal. Ninguna de las pacientes tuvo complicaciones mayores salvo la necesidad de cirugía. El tiempo de resolución del proceso (beta hCG < 15 mUI/ml) fue 26,10 ± 12,2 días en las pacientes ingresadas y 36,0 ± 16,8 días en las pacientes dadas de alta tras valoración hospitalaria del cuadro de dolor abdominal (P<0,05).

Los autores concluyen que la mayoría de las pacientes tratadas con MTX experimentan dolor abdominal en los siguientes días. La mayoría tiene dolor leve que cede con AINE. Algunas pacientes (20,5% en este trabajo) experimentan dolor abdominal moderado a severo que no cede con dichos analgésicos y requiere evaluación hospitalaria. En estos casos muchos autores optarían por el tratamiento quirúrgico, mientras los autores de este trabajo optaron por el tratamiento conservador que fue exitoso en 81% de las pacientes. Dado que el tiempo de resolución del proceso en las

estaban hemodinámicamente estables y el hemoperitoneo estaba limitado a la pelvis en la ecografía. La presencia de signos de irritación peritoneal no fue un criterio de exclusión para el manejo conservador de estas pacientes.

Estudiaron de forma retrospectiva 258 casos de EE tratados con dosis única de MTX, en los cuales el 20,5% de las pacientes presentó dolor abdominal lo suficientemente intenso como para acudir al hospital, en un tiempo medio de ocho días (rango 1 a 27 días) tras el tratamiento. En las pacientes en las que el dolor se manejó de forma conservadora, estudiaron si había diferencias significativas en el tiempo de resolución del proceso entre las que requirieron ingreso hospitalario y aquéllas que fueron dadas de alta tras valoración hospitalaria.

Los resultados se resumen a continuación:

mujeres que no fueron intervenidas, fue inferior en aquéllas con dolor suficientemente intenso como para requerir ingreso hospitalario, los autores deducen que es el aborto tubárico el responsable del dolor.

Llama la atención los excelentes resultados que obtienen estos autores en el manejo conservador de pacientes con dolor abdominal moderado a severo, incluyendo mujeres con hemoperitoneo limitado a la pelvis y aquéllas con signos de irritación peritoneal, mientras que en nuestro estudio apareció dolor abdominal en 44% de las pacientes, todas sin signos de irritación peritoneal y con hemoperitoneo limitado al fondo de saco de Douglas y, sin embargo, el 54% de ellas fue tratada con cirugía. Los resultados del trabajo comentado y el hecho de que no encontramos ninguna rotura tubárica en las seis pacientes que operamos tras tratamiento con MTX en nuestra casuística, habla a favor de que en tales casos fuera el aborto tubárico inducido por el MTX, el responsable del cuadro y por tanto la cirugía podría haberse evitado.

3. Efectos del MTX sobre la fertilidad futura de las pacientes tratadas

Para ello estudiamos los resultados de las HSG

realizadas tras la resolución del proceso cuando el tratamiento con MTX fue un éxito y, tras un tiempo que osciló entre once y treinta y cinco meses del tratamiento, averiguamos las gestaciones de las pacientes en ese periodo. Los resultados de nuestro trabajo y los de los estudios revisados se exponen en la tabla 3.

Como podemos ver en la tabla, el porcentaje de pacientes con trompa permeable a nivel del EE previo es similar en todos los estudios.

trompas permeables en la HSG, es muy frecuente la recidiva homolateral del EE, quizás por la persistencia del factor causal del primer EE, como por ejemplo una alteración de la motilidad tubárica, pero quizás se deba a lesiones microscópicas del epitelio tubárico, por el contacto con el MTX que podría alterar las células ciliadas.

Los posibles efectos adversos del MTX sobre el epitelio tubárico han sido estudiados en diferentes

Tabla 3

	"La Paz"		Stovall (1)		Glock (3)		Pietrazak (5)	
Edad	29,8		26,1		30,8		30,3	
Nº HSG	9/19	47,4%	62/113	54,8%	13/30	43,3%	20/43	46,5%
HSC: Trompas permeables	7/9	77,7%	51/62	82,3%	10/13	76,9%	16/20	80%
Deseo gestación	14/19	73,7%	49/113	43,4%	15/30	50%	20/43	46,5%
Seguimiento	11-35 meses		6-24 meses		2-24 meses		No definido	
Gestaciones intrauterinas	11/14	78,6%	34/49	69,4%	3/15	20%	7/20	35%
Embarazo ectópico	0		5/49	10,2%	1*		1/20	5%

* El EE ocurrió en una paciente que no deseaba gestación.

No ocurre lo mismo con las gestaciones conseguidas posteriormente, ya que vemos que, tanto en nuestro estudio como en el de Stovall y Ling, el porcentaje de pacientes que conciben, en periodos parecidos de seguimiento, es similar (78,6% y 79,6% respectivamente), siendo intrauterinas todas las gestaciones logradas en nuestras pacientes y en el 87% (34/39) de las logradas en el estudio de Stovall y Ling. Llama la atención la diferencia con los porcentajes de gestaciones conseguidas en los otros dos estudios. Para muchos autores la historia de infertilidad es el factor de riesgo más importante de escasa fertilidad tras un EE, y en este sentido las pacientes de los estudios de Glock y Pietrazak eran de mayor edad que las pacientes del estudio de Stovall y Ling y quizás fuesen pacientes de menor fertilidad. En nuestro estudio las pacientes tenían una edad media similar a la de las pacientes de los trabajos de Glock y Pietrazak y ninguna de ellas tenía historia previa de esterilidad. Este dato no especifica en ninguno de los estudios mencionados.

La incidencia de EE en gestaciones futuras es mayor que en la población general como lo demuestran los datos de estos y otros trabajos publicados, y quizás nosotros no los hemos encontrado por el escaso número de pacientes que contiene nuestro estudio.

Sabemos por los datos hallados en estas y en otras publicaciones que, incluso en las pacientes con

trabajos y continúa siendo un tema debatido. Uno de ellos es el de Lécuru y col. (9) donde se hace el seguimiento de tres pacientes que tuvieron un EE tubárico homolateral, entre nueve y trece meses después del primero. El segundo EE fue tratado mediante salpingectomía en las tres pacientes, analizándose tanto el aspecto macroscópico de la trompa afecta durante el acto quirúrgico, como las posibles anomalías de la trompa al ser estudiada al microscopio. En ningún caso se observaron adherencias ni anomalías macroscópicas en la trompa afecta, salvo la dilatación de la misma por el EE contenido en su interior. En los tres casos se confirmó la ausencia de efectos adversos del MTX sobre el epitelio tubárico y no se encontró alteración alguna que justificara la recurrencia del EE.

Finalmente, podemos afirmar que una de las principales razones para hacer un tratamiento lo más conservador posible en las pacientes con un EE es intentar no comprometer su futura fertilidad. La introducción de la salpingostomía lineal como alternativa a la salpingectomía consiguió aumentar las tasas de embarazos de estas pacientes (10). Aunque aún no disponemos de suficientes estudios al respecto, es lógico pensar que el tratamiento médico con MTX conseguirá mejorar esos resultados.

CONCLUSIONES

Los avances tecnológicos de los últimos años per-

miten diagnosticar el EE en un estadio temprano, y eso ha llevado por un lado a un aumento de la incidencia y por otro al descenso de la morbimortalidad asociada, y ha permitido que pacientes que hasta hace unos años sólo podían ser tratadas mediante cirugía, sean hoy manejadas exitosamente con tratamiento médico.

El tratamiento del EE con MTX en pacientes seleccionadas es eficaz y presenta mínimos efectos adversos. Las indicaciones de su aplicación están siendo revisadas y cada vez se utilizan criterios menos restrictivos, obteniéndose igualmente, buenos resultados.

El dolor abdominal severo ha dejado de ser una indicación irrefutable de cirugía en las pacientes tratadas con MTX.

La fertilidad futura de las mujeres tratadas con MTX parece beneficiarse de este enfoque; sin embargo, tanto este aspecto como la aparición de recurrencias en las pacientes tratadas siguen siendo temas controvertidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Stovall TG, Ling FW.** Single-dose methotrexate: An expanded clinical trial. *Obstet Gynecol*; 168: 1759-65, 1993.
2. **Kucera E, Schindl M, Klem I, Sam C, Hanzal E, Kölbl H, Leodolter S, Sliutz G.** Could we treat more unrupted ectopic pregnancies with intramuscular methotrexate?. *Gynecol Obstet Invest*; 49: 6-11, 2000.
3. **Glock JL, Jhonson JV, Brumsted JR.** Efficacy and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil and Steril*; 62: 716-21, 1994.
4. **Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC.** Single-dose methotrexate of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three year experience. *Am J Obstet Gynecol*; 174: 1840-8, 1996.
5. **Pietrzak Z, Augustyniac T, Szram K, Cieślak J, Mixa DM.** Efficacy of methotrexate in the treatment of nonrupted ectopic pregnancy. A six year experience at Polish Mother's Memorial Institute. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 78: 258-259, 1999.
6. **Tzafettas JM, Stephanatos A, Loufopoulos A, Anapliotis S, Mamopoulos M, Kalogeropoulos A.** Single high dose of local methotrexate for the management of relatively advanced ectopic pregnancies. *Fertil and Steril*; 71: 1010-1013, 1999.
7. **Cohen MA, Sauer MV.** Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*; 42(1): 45-50, 1999.
8. **Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW.** Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*; 93: 590-593, 1999.
9. **Lécuru F, Robin F, Taurelle R, Bernard JP, Vildé F.** Effect of methotrexate on tubal epithelium. A report of three cases. *The Journal of Reproductive Medicine*; 44: 46-48, 1999.
10. **Yao M, Tulandi T.** Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*; 67: 421-33, 1997.