



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

COMPARACIÓN DEL MANEJO CONSERVADOR VERSUS
RESOLUCIÓN QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO DE EMBARAZO
ECTÓPICO TUBARICO

CABANILLA CHAVEZ ALEJANDRA KARIME
MÉDICA

MACHALA
2017



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

COMPARACIÓN DEL MANEJO CONSERVADOR VERSUS
RESOLUCIÓN QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO DE
EMBARAZO ECTÓPICO TUBARICO

CABANILLA CHAVEZ ALEJANDRA KARIME
MÉDICA

MACHALA
2017



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

COMPARACIÓN DEL MANEJO CONSERVADOR VERSUS RESOLUCIÓN
QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO TUBARICO

CABANILLA CHAVEZ ALEJANDRA KARIME
MÉDICA

AGUDO GONZABAY BRIGIDA MARITZA

MACHALA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2017

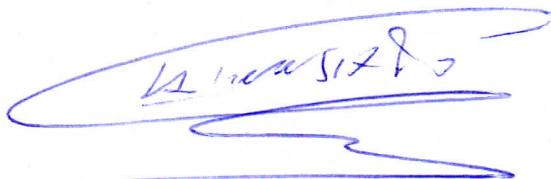
MACHALA
22 de noviembre de 2017

Nota de aceptación:

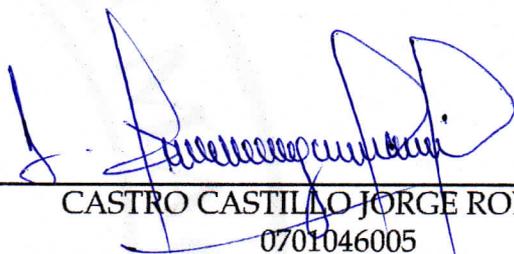
Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado COMPARACIÓN DEL MANEJO CONSERVADOR VERSUS RESOLUCIÓN QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO TUBARICO, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



AGUDO GONZABAY BRIGIDA MARITZA
0908356942
TUTOR - ESPECIALISTA 1



CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC
0910156033
ESPECIALISTA 2



CASTRO CASTILLO JORGE RODRIGO
0701046005
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: domingo 19 de noviembre de 2017 - 21:47

Urkund Analysis Result

Analysed Document: ALEJANDRA CABANILLA CHAVEZ.docx (D32138542)
Submitted: 11/6/2017 10:45:00 PM
Submitted By: acabanilla_est@utmachala.edu.ec
Significance: 9 %

Sources included in the report:

TESIS FINAL DIANA BAYAS.doc (D11272086)
CAPÍTULO Abdomen Agudo por Embarazo Ectópico.docx (D31891385)
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0152343>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4377505&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
<http://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40738-015-0008-z>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884617%255Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4403912>
<http://link.springer.com/10.1007/s13224-014-0529-0>
<https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dev312>

Instances where selected sources appear:

14

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, CABANILLA CHAVEZ ALEJANDRA KARIME, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado COMPARACIÓN DEL MANEJO CONSERVADOR VERSUS RESOLUCIÓN QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO TUBARICO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de noviembre de 2017



CABANILLA CHAVEZ ALEJANDRA KARIME
0704629443

RESUMEN

Introducción: El embarazo ectópico se define como la implantación del óvulo fecundado fuera de la cavidad uterina, con una incidencia en la población general que varía de 1-2%, considerando a sus complicaciones como importantes causas de morbilidad y mortalidad de mujeres en edad reproductiva; el diagnóstico precoz por medio del uso de ecografía temprana brinda mayor posibilidades de tratamiento médico con metotrexato evitando así intervenciones quirúrgicas.

Objetivo: Analizar la eficacia del metotrexato en comparación con la resolución quirúrgica en el tratamiento del embarazo ectópico tubárico mediante la revisión de artículos científicos; para la aplicación clínica de estos conocimientos.

Métodos: Es un estudio retrospectivo ya que se realizó una búsqueda bibliográfica de más de diez artículos científicos referentes al tema de interés, en diferentes sitios web como PUBMED, COCHRANE, ERIC, SCHOLAR que dan acceso a artículos publicados en revistas médicas.

Conclusión: De acuerdo al análisis elaborado en base a los estudios realizados sobre el tratamiento del embarazo ectópico tubárico, se ha demostrado que el metotrexato es eficaz frente al manejo quirúrgico con respecto a las tasas de éxito del tratamiento y resultados de fertilidad futura. Además, los estudios determinaron que el uso de MTX fue incrementando en el periodo 2006 a 2015.

Palabras claves: Embarazo ectópico, metotrexato, salpingotomía, salpingectomía, eficacia.

ABSTRACT

Introduction: The ectopic pregnancy is defined as the implantation of the fertilized ovum outside of the uterine cavity, with an incidence in the general population that varies from 1-2%, considering its complications as major causes of morbidity and mortality in women of reproductive age; early diagnosis through the use of early ultrasound provides greater possibilities of medical treatment with methotrexate, thus avoiding surgical interventions.

Objective: To analyze the efficacy of methotrexate in comparison with surgical resolution in the treatment of tubal ectopic pregnancy through the review of scientific articles; for the clinical application of this knowledge.

Methods: This is a retrospective study since a bibliographic search was made of more than ten scientific articles on the topic of interest, in different websites such as PUBMED, COCHRANE, ERIC, SCHOLAR that give access to articles published in medical journals.

Conclusion: According to the analysis made on the basis of studies on the treatment of ectopic pregnancy tubal, methotrexate has been shown to be effective against surgical management with respect to treatment success rates and future fertility outcomes. In addition, the studies determined that the use of MTX was increasing in the period 2006 to 2015.

Key words: Ectopic pregnancy, methotrexate, salpingotomy, salpingectomy, effectiveness.

ÍNDICE

Introducción 4

Desarrollo 6

Conclusiones 16

Recomendaciones 17

Bibliografía 18

INTRODUCCIÓN

La implantación de un óvulo fecundado fuera de la cavidad uterina se conoce como embarazo ectópico (EP). Es considerado una emergencia médica, debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad en la edad reproductiva. Más del 98% de los implantes están en la trompa de falopio, pero también puede ser implantado en diversos sitios como ampolla, istmo, ovarios, abdomen y el ligamento amplio (1).

La tasa global de EP es de 1-2% en la población general, y 2-5% entre los pacientes que han utilizado la tecnología de reproducción asistida (ART). Aunque con el tiempo la mortalidad global ha disminuido, la ruptura de EP sigue representando hasta el 6% de todas las muertes maternas; una revisión de la mortalidad en ART asociado EP indicó una tasa de mortalidad de 31,9 muertes por 100.000 embarazos (2).

En las últimas décadas la mortalidad por embarazo ectópico en los EE. UU. ha disminuido, pero tanto la incidencia de embarazos ectópicos como la mortalidad han sido consistentemente más altas entre las mujeres negras que entre los blancos. La disminución en la mortalidad del embarazo ectópico también ha sido más lenta entre las mujeres negras en comparación con los blancos (3).

Las complicaciones del embarazo ectópico tubárico constituyen importante causa de morbilidad y mortalidad; con la disponibilidad de fármacos como metotrexato y el diagnóstico temprano de embarazo ectópico pequeño, no roto, brinda a las pacientes posibilidades de elección por tratamiento médico evitando la cirugía.

De acuerdo a las revisiones bibliográficas recopiladas, se pretende efectuar un análisis acerca del manejo en pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico tubárico, comparando estudios realizados en base al uso del metotrexato con artículos que contrastar técnicas quirúrgicas como la salpingectomía y salpingostomía.

El metotrexato se administra vía inyección intramuscular y ofrece una vía de tratamiento no invasiva. El tratamiento quirúrgico más comúnmente consiste en salpingectomía o salpingostomía con preservación de las trompas. Con un tratamiento conservador a través de metotrexato o salpingostomía, un seguimiento estrecho con medidas seriadas de β -hCG cuantitativa necesario para garantizar la resolución (4).

DESAROLLO

La implantación de un óvulo fecundado fuera de la cavidad uterina se conoce como embarazo ectópico (EP). Es considerado una emergencia médica, debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad en la edad reproductiva. Más del 98% de los implantes están en la trompa de falopio, pero también puede ser implantado en diversos sitios como ampolla, istmo, ovarios, abdomen y el ligamento amplio (1).

La incidencia de embarazo ectópico, varía entre 1-2% en la población general. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, las complicaciones del embarazo ectópico son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el primer trimestre. Utilizando estimaciones de muerte relacionada con el embarazo desde 1991 a 1999, la tasa de mortalidad se calculó en 31,9 por 100.000 casos de embarazo ectópico (4).

En 1980-1984, hubo 0.65 muertes de embarazos ectópicos por 100.000 nacidos vivos entre las mujeres blancas en los EE.UU., en comparación con 3.57 entre los negros. En 2003-2007, hubo 0.26 muertes de embarazos ectópicos por 100.000 nacidos vivos entre las mujeres blancas, una reducción de 60.4%; en comparación, la tasa de mortalidad disminuyó en un 50,8% entre las mujeres negras, a 1,75 muertes por embarazo ectópico por cada 100 000 nacidos vivos (3).

Entre todas las muertes relacionadas con el embarazo en los EE. UU. (2006-2010), el 1,9% de las defunciones entre mujeres blancas provenía de embarazos ectópicos comparado con el 4,8% entre las mujeres negras ($P < 0,05$). Hasta la fecha, la mortalidad por embarazo ectópico no ha incluido el estado del seguro ni otros indicadores socioeconómicos (3).

En Reino Unido alrededor de 30 mujeres tienen un EP diagnosticado cada día (aproximadamente 12.000 casos cada año). Un alto índice de sospecha en todas las mujeres de edad reproductiva hasta un EP es confirmado o excluidos es necesaria. Entre el 6 y el 16% de las mujeres que acuden a los servicios de emergencia en el primer trimestre con dolor o sangrado vaginal tienen un EP (5).

La etiología es incierta, pero existen varios factores de riesgo identificables, tales como edad, tabaquismo, historia de infección pélvica, falla anticonceptiva, cirugía tubárica previa, antecedentes de embarazo ectópico y embarazo concebido mediante reproducción asistida (1).

La literatura actual respalda la hipótesis de que la principal causa de la implantación tubárica es el mal funcionamiento del tubo, que se ven afectados por varios factores: tóxicos, infecciosos, inmunológicos y hormonales, también pueden estar implicados factores embrionarios y uterinos. El mal funcionamiento de las trompas es el resultado de alteraciones en los mecanismos de transporte de las trompas y de la expresión de moléculas que inhiben el implante de blastocisto en la trompa de Falopio (6).

El embarazo ectópico es considerado como "el gran enmascarador", por su presentación clínica que varía desde casos asintomáticos hasta hemoperitoneo y shock. La tríada de amenorrea, dolor abdominal y sangrado vaginal se observa en el 50% de las pacientes. Frente a clínica de dolor y sangrado en el primer trimestre, el diagnóstico diferencial incluye el embarazo temprano normal, aborto, embarazo molar y embarazo ectópico (7).

Las manifestaciones más comunes se descubren ante la exploración abdominal: en el 90% de los casos se presenta sensibilidad a la palpación y signos de rebote positivo (principalmente ante un EE roto). La abdominalgia súbita, intensa y unilateral puede ser detectada en el 90% de los casos sintomáticos (8).

El examen ginecológico puede revelar dolor ante la movilización del cérvix (75% de los casos), y una masa palpable anexial (50% de los casos; debida al quiste del cuerpo lúteo presente en el lado contralateral al del ectópico); mediante la inspección especular puede detectarse la metrorragia, y síntomas indicativos de EE cervical (cérvix violáceo y aumentado de tamaño con dolor ante el tacto vaginal) (8).

La GE puede clasificarse según su progresión, en: 1) EE en evolución o no roto: sin rotura tubárica ni hemoperitoneo, y 2) EE accidentado o roto: a los síntomas iniciales se añade la abdominalgia brusca e intensa con peritonismo por hemorragia (hipotensión, shock hipovolémico, etc.) (8).

Las recomendaciones más recientes de Panelli DM para las tendencias de β -hCG en el embarazo precoz, derivadas de una revisión retrospectiva de 1005 pacientes con PUL, sugieren que el aumento mínimo de β -hCG de un IUP (embarazo intrauterino en curso) es de 35% en 2 días. Un aumento de β -hCG inferior al 35% en 2 días tiene un valor predictivo positivo de 96,2%, un valor predictivo negativo de 69,7% y una precisión global del 80,2% en la predicción de EP (2).

La progesterona considerado como un posible marcador sérico, un umbral de 10 ng/ml es el más utilizado. Debido a que los niveles de progesterona todavía no se evalúan lo suficiente, el

uso de un único parámetro, como el nivel de hCG, es más fácil para la práctica actual y para la comparación de estudios (9).

En ecografía pélvica, el líquido libre con restos flotantes o ecos internos de bajo nivel es sospechoso para hemoperitoneo secundario a un embarazo ectópico roto. La ecografía transvaginal proporciona mejor visualización del endometrio, cavidad endometrial y saco gestacional; observándose acumulación de sangre y restos en el endometrio, conocido como pseudosaco. Con Doppler color, el anillo hipervascular, "Anillo de Fuego" en el ovario, signo útil pero no es un diagnóstico de embarazo ectópico (10).

En imágenes, el embrión vivo fuera del endometrio es el signo más específico. La masa anexial se diferencia del ovario al realizar la ecografía transabdominal presionando con el transductor, que desplazará la masa del ovario. Mientras se realiza ecografía transvaginal, la masa anexial se puede diferenciar del ovario presionando la masa con una mano y con la otra mano se realiza la exploración transvaginal. El signo del anillo tubárico, es un anillo hiperecoico que rodea un saco gestacional extrauterino (10).

Según Panelli DM, en una revisión de 591 pacientes con sangrado vaginal y PUL, los IUPs tuvieron un espesor de banda endometrial medio significativamente mayor que los abortos espontáneos o EPs (17 mm frente a 12 mm, respectivamente); no hubo embarazos intrauterinos en pacientes con rayas endometriales por debajo de 8 mm de espesor (2).

El Colegio Americano de gineco-obstetricia sugiere que los pacientes con PE y β -hCG sérica inferior a 200 mUI/ml y que disminuyan (aunque esto no esté estrictamente definido) son candidatos potenciales para el tratamiento expectante. Los pacientes que se someten a un manejo expectante para EP deben ser confiables para el seguimiento, estar dispuestos y ser capaces de aceptar los riesgos de ruptura del EP, hemorragia y cirugía de emergencia (2).

El metotrexato se administra en pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico, hemodinámicamente estables, niveles de β -hCG <5.000 UI/L, sin actividad cardíaca en el embrión y una masa de embarazo ectópico $<3,5$ cm por ultrasonido (11).

Varios estudios han comparado la salpingostomía laparoscópica con MTX, encontrando que el MTX es casi tan efectivo como la cirugía en términos de tasas de éxito y resultados futuros de fertilidad (6).

Realizamos un análisis basado en el manejo médico de embarazo ectópico y conservación de las trompas en las mujeres que se sometieron a cirugía. Entre las 62,588 pacientes con embarazo ectópico, 78,4% fueron operados con salpingectomía o salpingostomía, y 21,6%

recibieron metotrexato. El uso de metotrexato aumentó, pasando de 14,5% en 2006 al 27,3% en 2015; manejo quirúrgico disminuyó de 85,5 al 72,7% en el mismo período de tiempo ($P < .001$) (4).

El mecanismo de acción de MTX es inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, limitando la síntesis de purina para la replicación de ADN de células en división. Este mecanismo de acción no es específico a tejidos de EP y afecta en mayor medida a células de proliferación rápida (5).

Por ello se deduce que el MTX es altamente teratogénico y los efectos secundarios comunes se deben a las perturbaciones de recambio celular de la piel y del tracto gastrointestinal, tales como diarrea, estomatitis y fotosensibilidad. MTX no afecta la reserva ovárica de una mujer (5).

Las contraindicaciones para la administración de metotrexato incluyen inestabilidad hemodinámica o dolor sugestivo de rotura EP, embarazo heterotópico con IUP viable y deseada, actividad cardíaca fetal, nivel de β -hCG de 5.000-10.000 UI/ml prueba de función hepática más de 2 veces el límite superior de lo normal, leucocitos $< 1500/uL$, plaquetas $< 100.000/uL$, creatinina ≥ 1.5 mg/dL, enfermedad pulmonar activa (11).

Protocolo de "dosis única" a una dosis de 50 mg/m² de superficie corporal. El día de la inyección se consideró como el día "cero", y las mediciones repetidas de β -hCG se tomaron los días 4 y 7. Cuando la concentración de β -hCG no disminuyó en $\leq 15\%$ entre los días 4 y 7, se administró una inyección adicional de metotrexato (11).

Para el régimen de dos dosis de metotrexato, la primera inyección se administra el día 0, y se administra una segunda inyección de la misma dosis el día 4. El régimen fijo de metotrexato multidosis consiste en cuatro inyecciones de la misma dosis en los días 1, 3, 5 y 7, con administración de ácido fólico (0.1 mg/kg) los días 2, 4, 6 y 8 (9).

Aquellos que reciben una tercera dosis de metotrexato, el día 11 se valora hCG, si disminuye 15% entre los días 7-11, se valora semanalmente hCG hasta obtener resultado negativo. De lo contrario, se administra una cuarta dosis y se obtiene nivel de hCG el día 14. Si disminuye 15% entre los días 11-14, se mide semanalmente hCG hasta obtener resultado negativo. Si no disminuye 15%, es derivado para tratamiento quirúrgico (12).

Implica la administración de MTX y leucovorina en días alternos durante 8 días o hasta que la β -hCG caiga en un 15%. Hasta 50% de los pacientes no requerirán el régimen completo de 8 días. Leucovorin contrarresta el mecanismo de MTX y limita los efectos secundarios. En

promedio, la β -hCG se normaliza en 2 a 3 semanas, pero puede tomar hasta 8 semanas en pacientes con niveles más altos de β -hCG (2).

En la mayoría de los casos, la línea de gestión médica con metotrexato es exitosa. Aquellos que requieren tratamiento quirúrgico son mujeres que no son convenientes o han fracasado el tratamiento médico con metotrexato, embarazo heterotópico o inestabilidad hemodinámica (7).

Las condiciones para la cirugía conservadora de la GE son: integridad tubárica (o una rotura mínima), estabilidad hemodinámica, localización ístmica o ampular, presentar dicho EE un tamaño menor de 5 cm, y deseos de conservar la capacidad reproductiva; dicha técnica quirúrgica consiste en la realización de una incisión lineal en el borde tubárico antimesentérico, seguida de la aspiración y eliminación de la GE, sin solerse practicar la sutura de dicha incisión (8).

La salpingostomía es preferida por las pacientes en edad reproductiva. La salpingectomía es preferible para el embarazo tubárico en pacientes con hemorragia incontrolada, daño tubárico extenso o EP recurrente en el mismo tubo, embarazo tubárico >5 cm, o paridad satisfecha (6).

La principal desventaja de la cirugía conservadora es el riesgo de células trofoblásticas persistentes. Un ensayo aleatorizado bien diseñado sugirió que dosis única de MTX intratubal durante la cirugía o de MTX intramuscular dentro de las 24 h postoperatorias reduce este riesgo (9).

Estudios Comparativos

Tres ensayos controlados aleatorizados (Hamed et al, 2012, Saadati et al, 2015, Song et al, 2016), que incluyeron 325 pacientes hemodinámicamente estables con un embarazo ectópico no roto, compararon la tasa de éxito global del protocolo de dosis doble con el de dosis única. Se encontró una tendencia no significativa hacia un mayor éxito del tratamiento después de la administración de metotrexato de dosis doble (RR 1,09, IC del 95%: 0,98 a 1,20, I² = 0%). Así mismo existió mayor incidencia de efectos secundarios con el protocolo de dosis doble (RR 1,33; IC del 95%: 0,92 a 1,94, I² = 0%) (13).

Tres ensayos (Alleyassin et al, 2006, Guvendag Guven et al, 2010, Tabatabaii Bafghi et al, 2012), incluyó a 298 mujeres, comparó la tasa de éxito general del grupo de dosis múltiples versus dosis única. Los resultados mostraron que la tasa de éxito del protocolo de dosis múltiple fue similar con el protocolo de dosis única (RR 1.07, IC del 95%: 0,99 a 1,17, I² =

0%). La incidencia de los efectos secundarios del protocolo de dosis múltiple fue significativamente mayor que el protocolo de dosis única (RR 1,64; IC del 95%: 1,15 a 2,34, $p = 0,006$; $I^2 = 0\%$) (13).

Además, la tasa de éxito del régimen doble fue significativamente mayor en pacientes con niveles séricos de HCG entre 3600 y 5500 UI/L ($P = 0.03$) y se acerca significativamente en pacientes con un diámetro de masa ectópico entre 2.7 y 3.5 cm ($P = 0.055$) (13).

Estudio de manejo del embarazo ectópico con protocolos de dosis únicas y dos dosis de metotrexato, prospectivo de cohorte incluyó datos clínicos seleccionados en 3 centros médicos académicos desde el 1 de agosto de 2007 hasta el 30 de junio de 2009: Universidad de Pensilvania, Universidad de Miami y Universidad del Sur de California (12).

En total, 162 embarazos ectópicos se incluyeron en el análisis final; 114 (70.4%) fueron manejados con el protocolo de dosis única de metotrexato y 48 (29.6%) con el protocolo de 2 dosis (12).

Las tasas de éxito del tratamiento fueron comparables entre los 2 grupos (83% para dosis única frente a 79% para 2 dosis, $P = .53$). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en el tiempo hasta la resolución (cociente de riesgos instantáneos: 0,441; intervalo de confianza del 95%, 0,139-1,401; $p = 0,165$). Tampoco hubo factores distintivos entre la terapia exitosa y la fallida entre las mujeres de cada grupo de tratamiento (12).

Estudio de administración de dosis única versus dos dosis de metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico, prospectivo se realizó entre mayo de 2013 y abril de 2015 en el Departamento de Obstetricia y Ginecología, CHA Gangnam Medical Center, CHA Medical University, Seúl, República de Corea. No se observaron diferencias significativas en las tasas de éxito entre los grupos de dosis única y dos dosis (82,6 versus 87,0%; RR 0,95; IC del 95%: 0,80-1,13) (14).

El porcentaje de participantes que requirieron una dosis repetida de metotrexato fue mayor en el grupo de dosis única que en el grupo de dos dosis, pero esta diferencia no fue significativa (19,6 versus 6,5%; RR: 3,00; IC del 95%: 0,87 a 10,34). De los 92 participantes en el tratamiento con metotrexato falló en 14 participantes (15.2%); las razones, sospecha de ruptura, embarazo ectópico refractario al metotrexato, elección del participante durante el tratamiento inicial y recomendación del médico (14).

El tiempo de resolución de β -hCG fue significativamente mayor en el grupo de dosis única que en el grupo de dos dosis (31.9 ± 14.1 versus 25. $P = 0.025$). Se presentaron efectos

secundarios, como dolor abdominal de nueva aparición, náuseas y/o vómitos, úlceras orales y odinofagia, enzimas hepáticas aumentadas, leucopenia y/o trombocitopenia, diarrea y pérdida de cabello, sin diferencias significativas entre los grupos (14).

Estudio de respuesta ovárica en mujeres que reciben tratamiento de fertilidad después del metotrexato para el embarazo ectópico; siete artículos cumplieron los criterios de inclusión completos. Cubrieron un total de 677 ciclos de estimulación en 329 mujeres (329 ciclos antes de MTX, 348 después) (15).

Los siete estudios finalmente seleccionados informaron la cantidad media de ovocitos recolectados durante cada procedimiento. No hubo evidencia de una diferencia en el número de ovocitos recuperados al comparar los ciclos post-MTX y pre-MTX (DMP = -0.06, IC 95%: -0.20-0.09) (15).

Ensayo paralelo aleatorizado realizado en el Hospital Provincial de Kalafong (KPTH), Pretoria, SA entre mayo de 2012 y noviembre de 2013, para comparar la cirugía laparoscópica con la laparotomía con respecto a ciertos resultados (16).

Las mujeres reclutadas para el estudio fueron aleatorizadas para someterse a laparotomía y salpingectomía (tratamiento estándar) o salpingectomía laparoscópica de la trompa de Falopio comprometida. La aleatorización simple se realizó después del reclutamiento mediante sobres numerados secuencialmente. 70 etiquetas con la palabra "laparotomía" y otras 70 que corresponden a "laparoscopia" (16).

Los resultados mostraron que, los tiempos de operación permanecieron más extensos en el grupo de laparoscopia, las diferencias entre los dos grupos fueron ligeramente menores (24.25 y 36.8 minutos). La estancia hospitalaria y los puntajes de dolor permanecieron estadísticamente más cortos en el grupo de laparoscopia, así mismo no solicitaron transfusión de sangre. El número medio de días de funcionamiento normal en el grupo de laparoscopia fue incluso más corto: a los 6,5 días en el grupo de intervención real y a los 8,2 días en el grupo de intención de tratar (16).

Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico internacional que comparó la salpingotomía y salpingectomía en pacientes con embarazo tubárico y tubo contralateral sano. De 446 mujeres, 215 recibieron salpingotomía al azar y 231 salpingectomía. La tasa de embarazo acumulativo en curso fue del 60,7% después de la salpingotomía y del 56,2% después de la salpingectomía (tasa de índice de fecundidad 1,06; IC del 95%, 0,81-1,38; valor P de la prueba de rango log 0,678) (17).

El trofoblasto persistente se produjo con mayor frecuencia en el grupo de salpingotomía que en el grupo de salpingectomía: 14 (7%) versus 1 (<1%); proporción de velocidad 15; 95% CI 2.0-113.4. El embarazo ectópico repetido ocurrió en 18 mujeres (8%) en el grupo de salpingotomía versus 12 (5%) en el grupo de salpingectomía (índice de frecuencia 1.6, IC del 95% 0.8-3.3) (17).

Se intentó laparoscopia en todas las pacientes. Tanto después de la salpingotomía como de la salpingectomía, tres mujeres (1%) tuvieron una conversión a cirugía abierta. Las razones fueron visión dañada por adherencias intraabdominales o coágulos, o problemas técnicos con laparoscopia en mujeres obesas. En el grupo de salpingotomía, 43 pacientes (20%) tuvieron una conversión a salpingectomía debido a hemorragia persistente incontrolable. La duración media de la cirugía fue de 90 minutos para la salpingotomía y de 75 minutos para la salpingectomía (diferencia de medias -15 min, IC del 95%: -22 a -8) (17).

En general, después de la salpingotomía, el costo médico directo promedio por mujer (€ 3319) fue más alto que después de la salpingectomía (€ 2958). La diferencia media en los costos médicos directos fue de 361 € (IC del 95%: 217 € a 515 €) (17).

La cirugía europea en el embarazo ectópico (ESEP), compararon la salpingotomía versus salpingectomía en mujeres embarazo ectópico tubárico, fue un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado, controlado en hospitales universitarios, docentes y no docentes en los hospitales de los Países Bajos, Suecia, el Reino Unido y los Estados Unidos. ESEP comenzó como una colaboración holandés-sueco-británica, y se unieron dos centros en los EE. UU. durante el período de estudio (18).

Entre el 24 de septiembre de 2004, y noviembre 29 de 2011, 446 pacientes fueron asignadas aleatoriamente, con 215 asignados a salpingotomía y 231 a la salpingectomía. De las 215 mujeres en el grupo salpingotomía, 164 (76%) sufrieron la intervención asignada según lo previsto, y los restantes 51 mujeres en el grupo recibió la salpingectomía. 43 pacientes fueron convertidas a salpingectomía durante la cirugía inicial debido a la persistente sangrado tubárica (18).

De las 446 pacientes que se sometieron a la asignación al azar, 222 tuvieron un embarazo en curso por concepción natural; 108 después de salpingotomía y 114 después de la salpingectomía. La tasa de embarazo en curso acumulativo por concepción natural dentro de un horizonte temporal de 36 meses fue de 60.7% después salpingotomía y 56.2% después de la salpingectomía (tasa de fecundidad 1.06, IC del 95%: 0.81-1.38; log-rank, p=0.678) (18).

Estudio de comparación del resultado de la fertilidad de salpingotomía y salpingectomía en mujeres con embarazo tubárico, los estudios seleccionados se llevaron a cabo en 7 países y se publicaron entre 1993 y 2014; solo dos de los 10 estudios fueron ECA. Los ocho artículos restantes fueron estudios de cohorte. Se incluyeron 1.229 participantes, 666 en el grupo de salpingotomía y 563 en el grupo de salpingectomía (19).

Hubo dos estudios en el subgrupo de ECA. No se identificó heterogeneidad significativa entre estos estudios ($P = 0.63$, $I^2 = 0\%$). Los resultados revelaron que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de IUP entre el grupo de salpingotomía y salpingectomía ($RR = 1.04$, $IC\ 95\% = 0.89-1.21$, $P = 0.61$) (19).

Ocho estudios comprendieron el subgrupo de estudio de cohortes. No hubo heterogeneidad significativa ($P = 0.14$, $I^2 = 36\%$). Los resultados demostraron que la tasa de IUP fue más alta en el grupo de salpingotomía que en el grupo de salpingectomía ($RR = 1.24$, $IC\ 95\% = 1.08-1.42$, $P = 0.002$) (19).

CONCLUSIONES

- De acuerdo al análisis elaborado en base a los estudios realizados sobre el tratamiento del embarazo ectópico tubárico, se ha demostrado que el metotrexato es eficaz frente al manejo quirúrgico con respecto a las tasas de éxito del tratamiento y resultados de fertilidad futura. Además, los estudios determinaron que el uso de MTX fue incrementando en el periodo 2006 a 2015.
- Los estudios nos llevan a la conclusión que el uso de metotrexato en el tratamiento de embarazo ectópico tubárico está en aumento debido al diagnóstico temprano por medio de β -hCG y ecografía, evitando así la cirugía; sin embargo los resultados obtenidos en los ensayos difieren, por lo que aún no se ha establecido y continua en controversia el régimen óptimo de MTX. A diferencia de las intervenciones quirúrgicas que se ha evidenciado que la salpingotomía está disminuyendo en relación a la salpingectomía, pues los estudios revelan que el costo de salpingotomía es mayor; como causa se atribuye persistencia de trofoblasto, hemorragia, lo que conlleva a reintervención y conversión a salpingectomía, respectivamente.

RECOMENDACIONES

- Posterior a la realización del trabajo basado en ensayos que comparan las tasas de éxito de metotrexato con las técnicas quirúrgicas para el manejo de embarazo ectópico tubárico, se considera pertinente sugerir a los profesionales de la salud tomen en consideración el tratamiento con metotrexato guiados en los protocolos de administración del fármaco y siempre que los pacientes con dicho diagnóstico cumplan con los criterios establecidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Sendy F, AlShehri E, AlAjmi A, Bamanie E, Appani S, Shams T. Failure rate of single dose methotrexate in management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2015;2015:902426. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4377505&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
2. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract* [Internet]. 2015;1(1):15. Available from: <http://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40738-015-0008-z>
3. Stulberg DB, Cain L, Dahlquist IH, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women, 2004-2008. *Hum Reprod*. 2016;31(3):666–71.
4. Hsu JY, Chen L, Gumer AR, Tergas AI, Hou JY, Burke WM, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;217(1):49.e1-49.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.001>
5. Madhra M, Otify M, Horne AW. Ectopic pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2017;27(8):245–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751721417301252>
6. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2015;13:30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884617> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4403912>
7. Shetty VH, Gowda S, Muralidhar L. Role of Ultrasonography in Diagnosis of Ectopic Pregnancy with Clinical Analysis and Management in Tertiary Care Hospital. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. 2014;64(5):354–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13224-014-0529-0>

8. López-Luque PR, Bergal-Mateo GJ, López-Olivares MC. El embarazo ectópico: su interés actual en Atención Primaria de Salud. *Semergen* [Internet]. 2013;40(xx):1–7. Available from: [http://www.elsevier.es/eop/S1138-3593\(14\)00010-0.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S1138-3593(14)00010-0.pdf)
9. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: New answers to some old questions. *Fertil Steril*. 2014;101(3):615–20.
10. Aoun G, Nasseh A, Sokhn S, Rifai M. Apparent Diffusion Coefficient Measurement in Mediastinal Lymphadenopathies-Differentiation between Benign and Malignant Lesions. *J Clin Imaging Sci*. 2017;7(12):1–10.
11. Cohen A, Zakar L, Gil Y, Amer-Alshiek J, Bibi G, Almog B, et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;211(2):128.e1-128.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.043>
12. Haruta M, Gray WM, Sussman MR. HHS Public Access. *Curr Opin Plant Biol*. 2015;28(5):68–75.
13. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;34(4):383–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.004>
14. Song T, Kim MK, Kim M-L, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* [Internet]. 2015;31(2):dev312. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dev312>
15. Ohannessian A, Loundou A, Courbière B, Cravello L, Agostini A. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(9):1949–56.
16. Snyman LC, Makulana T, Makin JD. A randomised trial comparing laparoscopy with laparotomy in the management of women with ruptured ectopic pregnancy. *South African Med J*. 2017;107(3):258–63.

17. Mol F, Van Mello NM, Strandell A, Jurkovic D, Ross JA, Yalcinkaya TM, et al. Cost-effectiveness of salpingotomy and salpingectomy in women with tubal pregnancy (a randomized controlled trial). *Hum Reprod*. 2015;30(9):2038–47.
18. Mol F, Van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): An open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9927):1483–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60123-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60123-9)
19. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152343.