



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DEL EMBARAZO
ECTÓPICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

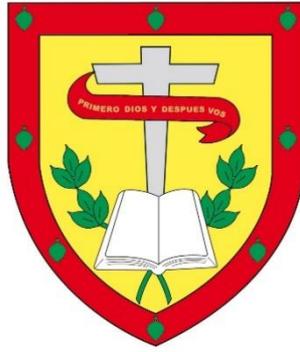
AUTOR: TAMYA BEATRIZ BALVOA GUAMÁN

DIRECTOR: DR. LAURO HERNÁN MEJÍA CAMPOVERDE

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL METOTREXATO
EN EL TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTÓPICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

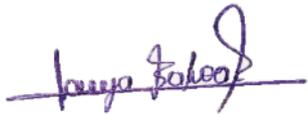
AUTOR: TAMYA BEATRIZ BALVOA GUAMÁN

DIRECTOR: DR. LAURO HERNÁN MEJÍA CAMPOVERDE

CUENCA - ECUADOR

2023

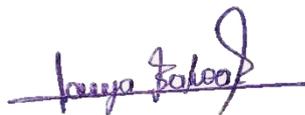
DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

TAMYA BEATRIZ BALVOA GUAMÁN portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350221347**. Declaro ser el autor de la obra: “**ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTÓPICO**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 16 de febrero de 2023



.....
Tamya Beatriz Balvoa Guamán

C.I. 0350221347

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTÓPICO** " realizado por **TAMYA BEATRIZ BALVOA GUAMÁN** con documento de identidad **No. 0350221347**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 de febrero de 2023



.....
DR. LAURO HERNAN MEJIA CAMPOVERDE

DIRECTOR / TUTOR

AGRADECIMIENTO

A Dios, a mis padres, familia, amigos, y personas cercanas, quienes conformaron el pilar fundamental e indispensable para mi formación profesional y en lo personal, muchas gracias por nunca permitir que me rindiera, gracias por la confianza, por el apoyo afectivo, económico, social y académico. Mi gratitud infinita a mis padres, hermanos, tíos y todas las personas que me acompañaron durante todo este proceso, de manera especial a mi madre Manuela Guamán, por darme la mejor herencia de la vida, la educación.

También agradezco a la Universidad Católica de Cuenca, a todos los docentes por las enseñanzas brindadas, mi agradecimiento sincero a mi asesor y director de mi trabajo de titulación por formar parte de mi formación como profesional.

Tamya Balvoa Guamán

RESUMEN

Antecedentes: La elección del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico depende de la ubicación de la masa ectópica, el estado hemodinámico, hallazgos ecográficos y de la decisión de las usuarias.

Objetivo: Determinar una actualización de la eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.

Metodología: Con base en información del Scimago Journal Country Rankings de 2017 a 2022, se realizó una revisión bibliográfica integrando 20 estudios científicamente relevantes en niveles de evidencia II a IV con rango intercuartílico de 1 a 4.

Resultado: La farmacoterapia con metotrexato en embarazo ectópico es seguro y eficaz en pacientes estables hemodinamicamente, asintomáticas, sin frecuencia cardíaca fetal, sin contraindicaciones al medicamento, masa ectópica pequeña y BhCG entre 1000 y 5000 ml/UL. La mejor tasa de éxito general retrospectiva fue del 88%, con eficacia máxima en el protocolo multidosis con el 92.4% y mínima en la monodosis con el 62.7%. Los efectos adversos fueron leves y autolimitados, siendo las molestias gastrointestinales las más frecuentes y la ruptura de trompas de falopio la complicación más común, no se evidenció la necesidad de interrupción del tratamiento, histerectomía ni mortalidad materna.

Conclusiones: Estudios encontrados demostraron que el MTX es un método terapéutico alternativo al quirúrgico con respuesta satisfactoria en pacientes cuidadosamente seleccionadas.

Palabras clave: Embarazo ectópico, metotrexato, protocolos, eficacia y seguridad, efectos adversos, complicaciones.

ABSTRACT

Background: The choice of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy depends on the location of the ectopic mass, hemodynamic status, ultrasound findings, and the decision of the users.

Objective: To determine an update on the efficacy and safety of methotrexate in treating ectopic pregnancy.

Methodology: Based on information from the SCImago Journal Country Rankings from 2017 to 2022, a literature review was conducted integrating 20 scientifically relevant studies at levels of evidence II to IV with interquartile range 1 to 4.

Results: Methotrexate pharmacotherapy in ectopic pregnancy is safe and effective in hemodynamically stable, asymptomatic patients with no fetal heart rate, no contraindications to the drug, small ectopic mass, and Human Chorionic Gonadotropin Hormone between 1000 and 5000 ml/UL. The best overall retrospective success rate was 88%, with maximum efficacy in the multidose protocol at 92.4% and minimum in the single dose at 62.7%. Adverse effects were mild and self-limited, with gastrointestinal discomfort being the most frequent and fallopian tube rupture the most common complication; there was no evidence of the need for treatment interruption, hysterectomy, or maternal mortality.

Conclusions: Studies have shown that methotrexate is an alternative therapeutic method to surgery with satisfactory response in carefully selected patients.

Keywords: Ectopic pregnancy, methotrexate, protocols, efficacy and safety, adverse effects, complications.

INDICE

RESUMEN.....	IV
ABSTRACT.....	V
CAPITULO I.....	1
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.3. ¿Pregunta de investigación?.....	4
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	5
CAPITULO II.....	6
2. MARCO TEORICO.....	6
2.1. EMBARAZO ECTÓPICO.....	6
2.2. EMBARAZO ECTÓPICO TUBÁRICO.....	6
2.3. EMBARAZOS ECTÓPICOS NO TUBÁRICOS.....	6
2.3.1. Embarazo ectópico intersticial o cornual.....	6
2.3.2. Embarazo ectópico cervical.....	7
2.3.3. Embarazo ectópico ovárico.....	7
2.3.4. Embarazo ectópico abdominal.....	7
2.3.5. Embarazo ectópico en la cicatriz de cesárea.....	8
2.3.6. Embarazo heterotópico.....	8
2.4. ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO.....	8
2.5. EPIDEMIOLOGIA.....	9
2.6. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	10
2.7. DIAGNOSTICO.....	10
2.7.1. Historia clínica.....	10
2.7.2. Examen Físico.....	11
2.7.3. Gonadotropina coriónica humana beta (BhCG).....	11
2.7.4. Progesterona.....	11
2.7.5. Otros biomarcadores.....	12
2.7.6. Culdocentesis.....	12
2.7.7. Ecografía.....	13
2.8. TRATAMIENTO.....	15
2.8.1. Tratamiento quirúrgico.....	15
2.8.2. Laparoscopia.....	15

2.8.3.	Laparotomía.....	16
2.8.4.	Tratamiento farmacológico	16
2.8.5.	Metotrexato	16
2.8.6.	Efectos adversos del metotrexato	17
2.8.7.	Complicaciones del metotrexato	17
CAPITULO III.....		20
3. OBJETIVOS.....		20
3.1.	Objetivo general	20
3.2.	Objetivos específicos.....	20
CAPITULO IV		21
4. METODOLOGIA		21
4.1.	Diseño metodológico.....	21
4.2.	Tipo de estudio	21
4.3.	Diseño general del estudio	21
4.4.	Criterios de inclusión y exclusión	21
4.4.1.	Criterios de inclusión.....	21
4.4.2.	Criterios de exclusión.....	22
4.4.3.	Criterio de búsqueda.....	22
CAPITULO V.....		23
5. RESULTADOS.....		23
Tabla 1.	Indicaciones y protocolos del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico	23
5.1.	Indicaciones y protocolos del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico	26
Tabla 2.	Eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico	29
5.2.	Eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.....	31
Tabla 3.	Efectos Adversos y Complicaciones del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.....	35
5.3.	Efectos adversos y complicaciones del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico..	37
CAPITULO VI.....		40
6. DISCUSION.....		40
6.1.	Limitaciones	46
CAPITULO VII.....		47
7. CONCLUSIONES.....		47
CAPITULO VIII.....		48
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....		48

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicaciones y protocolos del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico	23
Tabla 2. Eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico	29
Tabla 3. Efectos Adversos y Complicaciones del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.....	35

CAPITULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El embarazo ectópico o extrauterino es una emergencia obstétrica con un gran impacto en la muerte materna durante el primer trimestre del embarazo. El 75 % de la mortalidad es considerada prevenible con un diagnóstico inmediato y tratamiento adecuado, el cual incluye manejo quirúrgico, farmacológico con metotrexato (MTX) y expectante (1).

El método terapéutico de elección depende de la ubicación ectópica, el estado hemodinámico, hallazgos ecográficos y de la decisión de las usuarias (2). Teniendo en cuenta la tasa de éxito, las posibles complicaciones, los efectos adversos y los costos. En la actualidad la ecografía transvaginal y la hormona gonadotrofina coriónica humana beta (BhCG) ha permitido un diagnóstico precoz, pasando de una patología potencialmente mortal con necesidad de intervención quirúrgica de emergencia, a usuarias asintomáticas con alternativas terapéuticas, el farmacológico y conducta expectante (3).

La farmacoterapia con metotrexato en embarazos ectópicos no complicados es efectivo, seguro y con costos bajos a comparación con el quirúrgico (3). Evita complicaciones quirúrgicas, lesiones iatrogénicas, ayuda a conservar las trompas de falopio con mayor probabilidad de preservar la fertilidad (4). Comprende tres protocolos, dosis única, dosis doble y dosis múltiple con una eficacia variable del 70% al 90% en pacientes que cumplan condiciones específicas. Además requiere controles de BhCG y seguimiento (2).

Es fundamental escoger adecuadamente el manejo en esta patología para evitar situaciones críticas. El fracaso del tratamiento farmacológico puede conllevar a ruptura ectópica, hemorragia obstétrica y shock potencialmente letal, por lo que es importante contar con un asesoramiento adecuado antes de iniciar la terapia con MTX. Percatarse de la dosis efectiva, las usuarias candidatas, la importancia del seguimiento ambulatorio (4).

Esta investigación tiene como finalidad recopilar información actualizada sobre la eficacia y seguridad del metotrexato, los efectos adversos y complicaciones de este método terapéutico en el embarazo ectópico con finalidad que esta investigación sirva como guía en la práctica clínica (4).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El embarazo ectópico es un gran problema en la salud materna y reproductiva con una incidencia del 1% al 2 % de todos los embarazos, a pesar del diagnóstico y tratamiento precoz las complicaciones siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna en el primer trimestre e incluso afecciones de la fertilidad futura (5).

Representa el 75 % de mortalidad materna en el primer trimestre y del 9 % al 13 % de todas las muertes en el embarazo, con una tasa de mortalidad 10 veces más alta en países desarrollados, con costos elevados en el tratamiento, aproximadamente mil millones de dólares solo en Estados Unidos (6).

En países en vías de desarrollo es un problema importante, pues se le ha prestado poca atención, debido al diagnóstico tardío de las complicaciones, difícil acceso a la atención médica, déficit de herramientas para el diagnóstico, capacidad limitada para tratar emergencias, haciendo que la tasa de morbimortalidad materna siga siendo elevada (7).

Aproximadamente un tercio de las mujeres con embarazo extrauterino acuden después de la ruptura ectópica, entre el 6% y 10% de los casos presentan inestabilidad hemodinámica haciendo que el manejo sea la extirpación de la trompa de falopio con limitación de la fertilidad, pudiendo afectar la calidad de vida y función psicológica (8).

El estrés postraumático, la ansiedad y la depresión suelen manifestarse en pacientes posterior a esta patología, implicando un gran impacto en la salud materna (9).

El dolor abdominal y la hemorragia vaginal puede ser consecuencia de múltiples patologías en el primer trimestre que puede causar confusión con otros trastornos obstétricos tempranos. Más del 50 % de las pacientes son asintomáticas antes de la ruptura del embarazo ectópico y más del 40 % de las mujeres con embarazo ectópico son diagnosticadas erróneamente (10).

El ultrasonido y la hormona gonadotrofina coriónica humana beta (BhCG) han mejorado el diagnóstico del embarazo ectópico en los últimos 10 años, conllevando a la elección del tratamiento con metotrexato. Este medicamento citostático se asocia a efectos adversos moderados y graves, ocasionando morbilidad en las usuarias que la consumen, se registra una tasa de fracaso aproximadamente del 25 % (11).

El manejo con metotrexato es eficaz en las primeras etapas, en presentaciones tardías aumenta el riesgo de complicaciones como hemorragia significativa, intervención quirúrgica complicada, necesidad de transfusión y muerte materna (12). Este tratamiento ha disminuido la incidencia de ruptura de trompas de falopio, el protocolo dosis única es la primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados debido a su eficacia bien establecida, seguridad y menor efecto negativo sobre la obstrucción tubárica (13).

1.3. ¿Pregunta de investigación?

¿Cuál es la eficacia y seguridad del metotrexato en el embarazo ectópico?

1.4. JUSTIFICACIÓN

El embarazo ectópico es un problema mundial y una emergencia potencialmente mortal, considerada como la principal causa de mortalidad materna durante el primer trimestre y con un gran impacto en la salud materna y fertilidad futura. El diagnóstico es un gran desafío ya que se puede confundir con patologías obstétricas tempranas, con riesgo de diagnóstico erróneo y gastos significativos en el tratamiento.

El manejo tradicional es la intervención quirúrgica, ya sea laparotomía o laparoscopia, métodos invasivos con elevados gastos económicos y con recuperación tardía, mientras que el metotrexato es la primera línea en el tratamiento farmacológico de esta patología, es menos invasivo, de fácil acceso, bajo costo y eficaz en las primeras etapas en pacientes cuidadosamente seleccionadas, sin embargo requiere seguimiento de la hormona gonadotropina coriónica y por ecografía transvaginal, con control médico prologado.

Además este medicamento ha sido asociado a efectos adversos moderados y toxicidad grave, complicaciones maternas a corto y largo plazo, generando morbimortalidad significativa, por lo que es importante conocer la eficacia y seguridad del metotrexato, determinar en qué pacientes y en que situaciones del embarazo ectópico es recomendable este método terapéutico con el fin de obtener un tratamiento oportuno, evitar complicaciones, preservar la vida y salud materna.

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO

2.1. EMBARAZO ECTÓPICO

El embarazo ectópico o extrauterino se define como un embarazo en el exterior de la cavidad del útero, la implantación del embarazo puede ser tubárica la más frecuente y extratubárica o no tubárica cuyas localizaciones incluyen intersticial, cornual, en cicatriz de cesárea, en el cérvix del útero, en el ovario o abdominal (14).

2.2. EMBARAZO ECTÓPICO TUBÁRICO

El embarazo ectópico tubárico es el más frecuente y se encuentra localizado en la trompa de falopio hasta el 95% de los casos, también puede localizarse en la ampolla hasta el 70%, en el pabellón 11%, en el istmo 12% (14). En la fimbria el 11%, siendo estos dos últimos los lugares menos comunes de implantación tubárica (15).

Los hallazgos definitivos en el ultrasonido transvaginal del embarazo ectópico tubárico son; masa anexial con un embrión o saco vitelino, con o sin latido cardiaco, con valor predictivo positivo más del 90 %, en una paciente sintomática, BhCG positiva y sin embarazo intrauterino (15).

2.3. EMBARAZOS ECTÓPICOS NO TUBÁRICOS

Son menos comunes, representan menos del 10 % de los embarazos ectópicos. La implantación ectópica ocurre fuera de la trompa de falopio y existen cuatro tipos; intersticial o cornual corresponde el 2 % y menos del 1% es ovárico, cervical y rara vez abdominal (14,15).

2.3.1. Embarazo ectópico intersticial o cornual

Representa entre el 2% al 4 % de todos los embarazos ectópicos. Es la implantación del saco gestacional en la porción de la trompa de falopio que atraviesa la pared muscular del

cuerno uterino en la unión con la trompa. La porción intersticial es distensible y permite que el embarazo progrese más que otros embarazos extrauterinos conllevados a una presentación tardía, hasta las 16 semanas a veces. Se asocia con mayor riesgo de hemorragia y muerte materna del 2.5 % en comparación con los otros embarazos no tubáricos con peligro de mortalidad y sangrado obstétrico del 0,4% (15).

2.3.2. Embarazo ectópico cervical

Es muy poco frecuente y representa menos del 1 % de todos los embarazos ectópicos. Se define como la implantación del saco gestacional en el cérvix del útero. Ha sido asociado a embarazos por fertilización in vitro, antecedentes de legrado uterino, presencia de dispositivo intrauterino y síndrome de Asherman (15).

2.3.3. Embarazo ectópico ovárico

Representa entre el 0.2% al 0.7% de todos los embarazos ectópicos. Ocurre cuando un óvulo fertilizado se implanta dentro del parénquima del ovario (15). La etiología es idiopática, se cree que podría deberse a la liberación del óvulo de un folículo, alteraciones en el funcionamiento de las trompas de falopio, inflamación y engrosamiento de la túnica albugínea (16).

2.3.4. Embarazo ectópico abdominal

Representa el 1.3% de todos los embarazos ectópicos. Es la implantación del saco gestacional en la parte exterior del útero, en la cavidad peritoneal, las implantaciones más frecuentes son en las bolsas uterinas anterior y posterior, serosa uterina y anexial. Los lugares menos frecuentes, el epiplón, el intestino, hígado y bazo (15).

Los principales factores de riesgo son la enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis y el uso de tecnología de reproducción asistida. Tiene una alta tasa de morbimortalidad materna con una probabilidad de 7.7 veces más alta que los embarazos tubáricos. Esto se

debe al diagnóstico tardío, hemorragia por separación de la placenta e invasión de órganos del abdomen de la madre (15).

2.3.5. Embarazo ectópico en la cicatriz de cesárea

Es la implantación del saco gestacional en el miometrio en la histerotomía anterior del segmento del útero inferior. Los hallazgos de la ecografía transvaginal se observa el saco gestacional en la cicatriz de cesárea, el cual tiene un aspecto de triangulo y se extiende cerca de la parte anterior del útero. La parte media del uterino y el cérvix uterino son visibles y vacíos. Un diagnóstico tardío puede conllevar a la progresión del embarazo y conducir a una placenta acreta, o el aumento de tamaño del saco gestacional puede ocasionar ruptura uterina y hemorragia significativa (15).

2.3.6. Embarazo heterotópico

Se le conoce como un embarazo intrauterino y un embarazo ectópico tubárico o no tubárico, se manifiestan 1/4000 de todos los embarazos, su frecuencia a incrementado debido a la reproducción asistida y estimulación del ovario como manejo de la infertilidad, entre otros factores se encuentra la enfermedad o cirugía pélvica, antecedente de daño de las trompas de falopio (16,17).

El tratamiento depende de la selección de la paciente de continuar con el embarazo intrauterino, la inyección local podría ser una alternativa para la interrupción del embarazo ectópico en vez de la laparoscopia, sin embargo puede fracasar en el embarazo cervical dando como resultado aborto espontáneo, parto pretérmino y hemorragia materna (16).

2.4. ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología del embarazo ectópico no está clara sin embargo se considera que la contracción del musculo liso y latido ciliar dentro de las trompas de falopio ayuda al

transporte de un ovocito y un embrión, el daño a las trompas de falopio generalmente es producto de la inflamación secundaria a varios factores locales, tóxicos, infecciosos, inmunológicos y hormonales. Las citosinas proinflamatorias después del daño tubárico promueve la implantación, invasión y angiogénesis del embrión dentro de la trompa de Falopio. La interleucina IL1 encargada del reclutamiento de los neutrófilos contribuye al daño de las trompas de falopio (18).

El daño a la mucosa de las trompas de falopio ha sido asociado a infección de transmisión sexual, adherencias perianexiales y aglutinación fimbrial. El tabaquismo y el alcoholismo con la disminución de la motilidad del de la trompa de falopio. Más de la mitad de las pacientes con embarazo ectópico no tienen un factor de riesgo conocido (19).

Los factores de riesgo asociado al embarazo ectópico son el tabaquismo, alcoholismo, enfermedad inflamatoria pélvica resultante de infección de clamidia o gonorrea, ligadura de las trompas de falopio, embarazo ectópico anterior con riesgo de recurrencia del 8% al 15%, tecnología de reproducción asistida, exposición en el útero al dietilestilbestrol con uso actual de dispositivo intrauterino, antecedente de infertilidad (19).

Antecedente de aborto inducido, anomalías congénitas de las trompas de falopio, anticoncepción de emergencia como el levonogestrel, acetato de ulipristal y mifepristona, sin embargo la tasa de frecuencia es baja a comparación de la población en general (20).

2.5. EPIDEMIOLOGIA

La incidencia es de aproximadamente del 1% al 2 % de todos los embarazos en Estados Unidos y Europa, en los países de vía de desarrollo la incidencia es mucho más alta, 1 de cada 10 mujeres que son diagnosticadas de embarazo ectópico fallecen en algunos países (21). Es la causa más frecuente de muerte materna en el primer trimestre del embarazo, con ectópicos rotos llegando a representar el 6 % de todas las muertes maternas (15).

Así mismo la morbilidad se ha incrementado hasta 5 veces más debido al uso frecuente de la tecnología de reproducción asistida del 2% al 11% en los últimos años y la enfermedad pélvica es considerada el principal factor predisponente del embarazo ectópico del 30% a 35% de los casos (21).

La muerte materna en el Reino Unido es de 3.6/10.000 casos la cual la tasa es diez veces más alta en países en vías de desarrollo siendo asociada a la dificultad en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, sobre todo en lugares con acceso limitado al ultrasonido y BhCG cuantitativa (22).

2.6. MANIFESTACIONES CLINICAS

Existen pacientes que presentan embarazo ectópico y se encuentran asintomáticas. La triada clásica es el dolor abdominal, sangrado vaginal y amenorrea o prueba de embarazo en orina positivo. Entre otros signos inespecíficos se encuentran dolor abdominal con irradiación al hombro, tensión defensiva del abdomen, abdomen agudo en ruptura de trompa de falopio, mareo, dolor pélvico, diarrea, vómito, síncope, aturdimiento, inestabilidad hemodinámica que puede conllevar a un shock hemorrágico potencialmente mortal.

2.7. DIAGNOSTICO

2.7.1. Historia clínica

La historia clínica y un examen físico completo ayudará a evaluar un posible embarazo ectópico, realizar una anamnesis detallada, identificar factores de riesgo, antecedentes de embarazo extrauterino previo. Evaluar los signos vitales, la presencia de taquicardia e hipotensión es fundamental para determinar la estabilidad hemodinámica (18).

2.7.2. Examen Físico

Examinar el abdomen y regiones suprapúbicas, identificar el lugar de sensibilidad y cualquier factor que lo exacerbe, si hay o no protección involuntaria de la musculatura abdominal a la palpación, lo cual puede orientar a la sospecha de líquido libre o causas de signos peritoneales. El examen pélvico bimanual permite evaluar infecciones y el orificio cervical, la palpación de anexos cervicales para ver si hay masas o estructuras anormales (18).

2.7.3. Gonadotropina coriónica humana beta (BhCG)

Los valores de referencia de la hormona gonadotropina coriónica humana beta (BhCG) se encuentra entre 1000 UI/L, 1500 UI/L, 2000 UI/L (23,24). La BhCG en el embarazo intrauterino se duplican cada 48 horas, las elevaciones hasta el 66% en 48 horas es el límite inferior del valor normal para un embarazo intrauterino sin complicación, el incremento lento en meseta es compatible con embarazo ectópico (25).

Sin embargo existen diagnósticos de embarazo ectópico con cifras por debajo de 1000 UI/L y superior a 2000 UI/L por lo que no es posible determinar con precisión la ubicación y viabilidad en del embarazo debido a los cambios variables de BhCG (24). Se considera que una sola medición de BhCG no es útil en el diagnóstico, suele medirse de forma rutinaria cuando la ecografía no visualiza la masa ectópica, pero puede ayudar a predecir el éxito en el tratamiento farmacológico (23,24).

2.7.4. Progesterona

Su uso es para descartar un embarazo temprano. No permite diferenciar de un aborto espontáneo con el embarazo ectópico. La progesterona con valores mayores a 25 ng /ml se descarta la posibilidad de embarazo ectópico. Esta prueba tiene una sensibilidad del 92.5% (25).

2.7.5. Otros biomarcadores

- El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es regulado por la hipoxia tisular, de gran importancia en la implantación y la placentación. Los valores en el embarazo extrauterino son más altos que en los embarazos intrauterinos (24).
- El antígeno carcinoembrionario CA125, los marcadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas IL6-IL8, la creatina quinasa (CK) un marcador de disfunción de las trompas de falopio han sido asociados a esta patología (24).
- Entre otros marcadores de proteínas y enzimas producidos por la placenta o el cuerpo lúteo se encuentran la activina A, proteína A asociada al embarazo, lactógeno placentario humano, inhibina A, micro ARN específicos (24).

No obstante, ninguno ha superado a las mediciones de BhCG en la predicción de ubicación y pronóstico del embarazo por lo que son limitados en la práctica clínica actual (24).

2.7.6. Culdocentesis

Se realiza ante la sospecha de embarazo ectópico roto y hemoperitoneo tras la presencia de prueba de embarazo positiva, BhCG alta, dolor abdominal, hemorragia vaginal más signos peritoneales ya sea rigidez, rebote y signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, hipotensión). Este procedimiento se realiza mediante la valoración de hemoperitoneo través de la inserción de una aguja gruesa y la extracción de sangre de la bolsa de Douglas, si la sangre obtenida no coagula se considera posible hemoperitoneo pero si la sangre coagula puede ser por perforación de vasos sanguíneos (26).

Aproximadamente el 25% al 30% de los embarazos ectópicos se manifiestan con hemoperitoneo pero también puede estar presente en otras patologías como quiste de

ovario hemorrágico, torsión de un quiste de ovario, ruptura de folículo ovárico ocasionando falsos positivo (26).

2.7.7. Ecografía

2.7.8. Hallazgos ecográficos del Embarazo Ectópico Tubárico

Los hallazgos ecográficos del embarazo tubárico no roto se presenta como un saco gestacional bien delimitado dentro de la trompa de falopio como signo del anillo tubárico, la cual se muestra como una masa gruesa ecogénica y redonda. Con una especificidad de 100 %. En eco doppler se observa una circunferencia de anillo vascular conocido como anillo de fuego (27).

El embarazo tubárico roto se manifiesta con dolor abdominal severo y persistente más signos de hipovolemia por hemorragia vaginal, se presenta como una masa extraovárica heterogénea inespecífica, el signo de anillo tubárico y anillo vascular puede o no estar presente dependiendo de la destrucción del saco gestacional. Una masa anexial compleja que se visualice en el ovario tiene una especificidad de 92% para el diagnóstico. Los embarazos anexiales pueden implantarse bilateralmente y han sido asociados a la reproducción asistida (27).

2.7.9. Hallazgos ecográficos en embarazos ectópicos no tubáricos

- Embarazo intersticial o cornual: cavidad uterina vacía, saco gestacional mayor a 1 centímetro desde el borde lateral del útero, capa delgada del miometrio menor de 5 milímetros que recubre el saco gestacional, signo lineal intersticial conocido como una línea ecogénica en la región cornual del útero desde la masa gestacional con el útero (28). Este signo tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 98% (27).

- Embarazo cervical: saco gestacional dentro del canal edocervical, cérvix uterino ensanchado en forma de barril, saco gestacional debajo del orificio cervical interno cerrado, ausencia del signo de deslizamiento del órgano al aplicar presión con la sonda transvaginal. Un diagnóstico adicional es la especuloscopia que puede evidenciar una masa carnosa que sobresale del orificio cervical externo (28,29).
- Embarazo de cicatriz de cesárea: mediante la ecografía transvaginal la localización del embarazo en el istmo uterino anterior, en el lugar de cesárea previa, útero vacío, canal del cuello uterino vacío, discontinuidad en el miometrio anterior o ausencia del miometrio entre el saco gestacional y la vejiga, masas anexiales sospechosas o liquido libre (28,29).
- El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos recomiendan el uso de la resonancia magnética en el caso de que los signos de ultrasonido no estén claros y que la medición de BhCG o es útil para el diagnóstico (29).
- Embarazo ectópico ovárico: no tiene criterios definidos por lo que el diagnóstico implica un gran desafío, los hallazgos ecográficos sugestivos son; tubo ipsilateral intacto, útero vacío, saco gestacional en el ovario parecido a un quiste o anillo hiperecogénico con una área anecoica interna, saco vitelino o polo fetal (poco frecuente), ausencia de signo de deslizamiento, latido cardiaco fetal presente en el doppler fetal (28,29).
- Embarazo abdominal: saco gestacional móvil rodeado de las asas del intestino y separado por una capa del peritoneo. La resonancia magnética ayuda a determinar la ubicación exacta de implantación sin embargo se considera que el diagnóstico es complicado por lo que se actúa intraoperatoriamente (29).

2.8. TRATAMIENTO

El manejo del embarazo ectópico depende de varios factores como la presentación clínica del paciente, la estabilidad hemodinámica, hallazgos ecográficos y los valores de la hormona gonadotropina coriónica humana beta (BhCG). Comprende el tratamiento quirúrgico, farmacológico con metotrexato y expectante (30).

2.8.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico incluye la laparoscopia o laparotomía dependiendo de los factores del paciente, la disponibilidad de los recursos y experiencia del profesional de salud. Debe emplearse en los pacientes que rechazan o no cumplen con los criterios para el manejo farmacológico o expectante (30).

La indicación del tratamiento quirúrgico comprende, inestabilidad hemodinámica, masa ectópica mayor a 3.5 centímetros, presencia de latido cardíaco fetal, valores altos de BhCG sérica mayor o igual a 5000 UI/L, dolor abdominal intenso, hemoperitoneo (30). Cuando no se puede realizar el tratamiento clínico y falta de respuesta al metotrexato (29).

También se puede realizar en pacientes estables con embarazo ectópico no roto, por decisión del paciente o cuando exista otra indicación de otro procedimiento quirúrgico como esterilización tubárica, extracción de hidrosálpinx, planificación de fertilización in vitro (29).

2.8.2. Laparoscopia

Es el método de elección para pacientes con embarazo ectópico estables, presenta ciertos beneficios como menos pérdida sanguínea, tiempo de convalecencia más corto, costo más bajo, menor necesidad de analgesia posoperatoria y menor deterioro pélvico. Comprende dos métodos quirúrgicos, la salpingostomía o salpinguectomía (29).

- La salpingostomía laparoscópica: es la extracción del embarazo ectópico dejando la trompa de falopio afectada in situ, se debe realizar en pacientes con esta patología más factores de riesgo para la infertilidad como trompa de falopio contralateral dañada o enfermedad pélvica inflamada anterior que deseen un embarazo posterior (29).

La salpinguectomía laparoscópica: es la extirpación de una parte o toda la trompa de falopio, indicada cuando se decida mantener la fertilidad, cuando exista sangrado abundante, embarazo ectópico recurrente en la misma trompa de falopio (29).

2.8.3. Laparotomía

Es de elección en casos de urgencia, en pacientes inestables hemodinamicamente, en hemorragia intraperitoneal y en quienes la laparoscopia ha sido comprometida (29).

2.8.4. Tratamiento farmacológico

2.8.5. Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico e inhibe el dihidrofolato reductasa, limitando la síntesis de las purinas indispensables para la replicación del ADN en células de división, sin embargo este mecanismo no está claro ya que este fármaco afecta a las células con rápida proliferación por lo que se considera teratogénico y los efectos secundarios son resultado del recambio celular (23,31).

Tiene un campo terapéutico muy amplio, por sus propiedades inmunosupresoras y antineoplásicas es usado en patologías oncológicas y enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Still, en el embarazo ectópico como alternativa al tratamiento quirúrgico (31).

Este fármaco es derivado de amiopterina, con actividad similar al ácido fólico. Se comercializa en presentación oral e inyectable, vía intramuscular, intravenosa y

subcutánea. En el embarazo ectópico la vía de administración es intramuscular a dosis de 50 mg/m² o por ultrasonido directo en el saco dosis única 1 mg/kg (31).

2.8.6. Efectos adversos del metotrexato

Los efectos adversos del metotrexato se debe a la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, encargado de la síntesis de las purinas. Las células con proliferación rápida son las más vulnerables a los efectos del MTX, como las células de la medula ósea y las células gastrointestinales ocasionando hemorragias y disminución de las células sanguíneas. Los efectos tóxicos son raros pero pueden incluir hepatotoxicidad, mielosupresión, nefrotoxicidad a pesar de ser muy poco frecuentes puede ocasionar resultados graves, hay evidencia de toxicidad severa y mortalidad después del tratamiento con metotrexato en el embarazo ectópico (32).

Los efectos adversos autolimitados que ceden tras la suspensión del metotrexato incluyen; náuseas, vómitos, deposiciones diarreicas, estomatitis, alopecia, transaminasas hepáticas elevadas, fotosensibilidad, fibrosis quística, alteraciones de las células sanguíneas (33). Por otra parte existen polimorfismos genéticos asociados a incrementar la toxicidad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico (mutación del gen MTHFR) con efectos raros y reacciones adversas graves (31). Mielitis transversa, neutropenia y enfermedad febril han sido asociados a los protocolos dosis única y otra tras recibir 3 dosis (34).

2.8.7. Complicaciones del metotrexato

Las complicaciones posteriores al manejo con metotrexato en el embarazo ectópico son; ruptura de trompas o útero, hemorragia severa, conexiones arteriovenosas, aborto séptico, pérdida de la fertilidad, necesidad de histerectomía y muerte (33).

- La ruptura de trompas ocurre alrededor del 7 a 14% posterior al tratamiento con MTX, es la principal causa de muerte materna hasta el 70% y 75% de los casos. Como hallazgo por ultrasonido se observa una masa anexial mal definida y moderada cantidad de líquido pélvico (33).
- Septicemia, puede suceder como resultado del uso de MTX con inyección directa en el saco, se asocia a una sobreinfección del tejido necrótico isquémico tratado. Suele acompañarse de dolor abdominal, hemorragia o secreción vaginal, fiebre y leucocitosis (33).
- Conexiones arteriovenosas: conocida anteriormente como fistula arteriovenosa hasta el 8.4 % de los casos (33).
- Ruptura y dehiscencia uterina: en el embarazo ectópico; intersticial, de cicatriz de cesárea y de cérvix uterino, puede complicarse con dehiscencia, ruptura o separación tubouterina por adelgazamiento del miometrio en el sitio de implantación. El edema y la hemorragia producen el estiramiento de tejidos adyacentes ocasionando isquemia y necrosis. Se debe sospechar de ruptura cuando se evidencie hemoperitoneo después del enfoque terapéutico con MTX. La histerectomía es el tratamiento definitivo y la embolización de la arteria uterina para controlar el sangrado (33).

La exposición fetal a este fármaco ha sido asociada a malformaciones congénitas, conocido como síndrome de metotrexato fetal o embriopatía por metotrexato, ocasionado después de la administración inadvertida del MTX o posterior a un diagnóstico erróneo de embarazo ectópico, tratamiento por enfermedad materna (artritis reumatoide, psoriasis, artritis, reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico) y ante el fracaso médico de un aborto. Este síndrome se caracteriza por alteraciones en el crecimiento fetal, microcefalia, craneosinostosis, defectos en las extremidades, alteraciones del sistema nervioso central, anomalías cardiovasculares y rasgos dismórficos faciales (35).

Por la preocupación de alteraciones en el desarrollo fetal se recomienda planificación familiar en 3 a 6 meses después de la terapia con MTX en el embarazo ectópico previo, Además se ha demostrado que este medicamento ha permanecido en el hígado 116 días después de la administración a pesar de que la vida media es de 8 a 15 horas (28).

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar una actualización de la eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.

3.2. Objetivos específicos

- Describir las indicaciones y los protocolos utilizados en el tratamiento del embarazo ectópico con metotrexato.
- Determinar la eficacia del metotrexato en el tratamiento embarazo ectópico.
- Identificar los efectos adversos y complicaciones del metotrexato en el embarazo ectópico.

CAPITULO IV

4. METODOLOGIA

4.1. Diseño metodológico

4.2. Tipo de estudio

En la presente investigación se revisó un estudio no experimental, tipo observacional descriptivo y correlacional de artículos científicos.

4.3. Diseño general del estudio

Se realizó una revisión bibliográfica, donde se determinó una actualización de la eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1. Criterios de inclusión

- Artículos con investigaciones actualizadas sobre la eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.
- Artículos con investigaciones de efectos adversos del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.
- Artículos con investigaciones de complicaciones asociadas al metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico.
- Artículos científicos de los últimos 5 años de publicación.
- Artículos científicos en inglés, español.
- Artículos científicos relacionados con el tema planteado de tipo metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes.
- Artículos con alto ranking (Q1-Q4)

4.4.2. Criterios de exclusión

- Artículos incompletos
- Tesis de pregrado, monografías

4.4.3. Criterio de búsqueda

La recolección de la información se efectuó por medio de la base de datos científica de acceso gratuito Pubmed, Science Direct, mediante una estrategia de búsqueda amplia, de artículos científicos de los últimos 5 años, internacionales añadiendo sinónimos para que fuese lo más sensible posible. La estrategia de búsqueda consistió en utilizar descriptores en Ciencias de la Salud – DeCS creado por BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud; estos descriptores fueron “ectopic pregnancy”, “risk factors”, “diagnosis”, ultrasonography, “treatment in ectopic pregnancy”, “efficacy” “Safety” “methotrexate”, “adverse effects” “complications”. Además, se utilizaron los conectores AND Y OR y como bibliometría a la herramienta de Scimago Journal Rank para evaluar el impacto de las revistas utilizadas.

Para el análisis de los artículos, primeramente, se procedió a la lectura de los resúmenes para evidenciar el cumplimiento de los criterios de inclusión, del total de los artículos hallados, se insertaron los más destacados según nivel de evidencia y se eliminaron los menos notables y artículos duplicados.

CAPITULO V

5. RESULTADOS

Tabla 1. Indicaciones y protocolos del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico

Autor/ Año	País	Diseño	N pacientes	Indicaciones del MTX	Protocolos del Metotrexato en el Embarazo Ectópico		
					Dosis única	Dosis Doble	Multidosis
Po L et al. / 2021 (28)	Canadá	Revisión Bibliográfica		Estabilidad hemodinámica, asintomáticas, acuerdo con seguimiento del tratamiento, fácil acceso al servicio de emergencia y ausencia de contraindicaciones al MTX. Contraindicaciones absolutas: insuficiencia renal y hepática, fibrosis quística, mielosupresión, disminución de células sanguínea, inmunosupresión, infecciones crónicas, ulcera péptica, lactancia materna.	Día 1: 1ra dosis MTX 50 mg/m ² IM. Si BhCG continua elevada > 15% se administra refuerzo de MTX los días 4 o 7.	Día 1: 1ra dosis MTX 50 mg/m ² IM. Día 4: 2da dosis MTX 50 mg/m ² IM. Si BhCG continua elevada > 15%, administrar refuerzo de MTX los días 7 y 11.	Día 1, 3, 5 y 7: MTX 1 mg/kg IM. Día 2, 4, 6 y 8: Alternar con ácido folínico 0,1 mg/kg IM Día 9: Si BhCG desciende < 15% considerar cirugía.

ACOG/ 2018 (36)	Estados Unidos	Revisión Bibliográfica		<p>Pacientes estables con masa ectópica intacta, ausencia de contraindicaciones al fármaco</p> <p>Contraindicaciones relativas: Frecuencia cardíaca fetal, BhCG >6000 ml/UL, masa ectópica >4 cm, no acepta transfundir sangre.</p> <p>Contraindicaciones absolutas: anemia, Inmunodeficiencia, leucopenia, trombocitopenia moderada y grave, hipersensibilidad al MTX, inestabilidad hemodinámica, embarazo extrauterino roto, incapacidad para el seguimiento, disfunción renal, hepática y lactancia materna.</p>	<p>Día 1: 1ra dosis MTX 50 mg/m² IM</p> <p>Si BhCG continua elevada > 15% se administra refuerzo de MTX los días 4 o 7.</p>	<p>Día 1: 1ra dosis MTX 50 mg/m² IM Día 4: 2da dosis MTX 50 mg/m² IM</p> <p>Si BhCG continua elevada > 15% se administra refuerzo de MTX los días 7 y 11.</p>	<p>Día 1, 3, 5 y 7: MTX 1 mg/kg IM. Día 2, 4, 6 y 8: Alternar con ácido fólico 0,1 mg/kg IM.</p>
Mejía et.al (25)	Ecuador	Libro		<p>Embarazo <6 semanas de edad gestacional, masa tubárica <4 centímetros, BhCG ≤ 2000 ml/UL, embrión muerto.</p>	<p>50 mg/m² de MTX</p>		<p>MTX 1 mg/kg IM, alternada con leucovorina 0.5 mg/kg IM, máximo de 4 dosis de cada fármaco.</p>
Bonin et al./ 2017 (37)	Francia	Estudio Observacional Retrospectivo	400	<p>Embarazo tubárico y contraindicaciones que incluyen puntuación de Fernández >11, inestabilidad hemodinámica, embarazo ectópico previo, lejanía al hospital, mala comprensión al tratamiento, trombocitopenia, insuficiencia hepática y renal.</p>	<p>Día 0: 1ra dosis MTX 1 mg/kg IM. Si BhCG continua elevada > 15% se administra refuerzo de MTX 1 mg/m² en el día 4 o 7.</p>		

Grigoriu et al. / 2022 (38)	Rumania	Estudio de Cohorte Retrospectivo	61	Pacientes estables, sin frecuencia cardiaca fetal, BhCG<5000 ml/UL. Contraindicaciones absolutas: Hemoperitoneo, embarazo intrauterino, imposibilidad de control de la BhCG, hipersensibilidad al fármaco, enfermedad renal y hepática crónica, ulcera péptica, mielosupresión.	Día 1: 1ra dosis MTX 50 mg/m2 IM Si BhCG continúa elevada>15% utilizar refuerzo MTX 50 mg/m2 IM en el día 7.	Día 1: 1ra dosis MTX 50 mg/m2 IM Día 4: 2da dosis MTX 50 mg/m2 IM Si BhCG continua elevada>15% usar refuerzo de MTX en los días 7 y 11.	Día 1, 3, 5 y 7: MTX 1 mg/kg IM Día 2, 4, 6 y 8: ácido folínico 0,1 mg/kg IM Día 9: Si BhCG disminuye<15% considerar cirugía
Gupta et al. / 2019 (39)	Estados Unidos	Metanálisis	7 estudios	Estabilidad hemodinámica, tamaño de masa ectópica < 3.5 cm, latido fetal ausente y sin contraindicaciones al medicamento; hemoperitoneo, inmunodeficiencia, insuficiencia hepática y renal, ruptura ectópica.	Día 1: 1ra dosis 50 mg/m2 de MTX IM. Si BhCG continúa elevada> 15% usar refuerzo MTX 50 mg/m2 IM en el día 7 y 14. Si persiste elevada>15% considerar cirugía en el día 21.	Día 1: 1ra dosis MTX 50 mg/m2 IM Día 4: 2da dosis MTX 50 mg/m2 IM Si BhCG continua elevada> 15% se administra refuerzo de MTX 50 mg/m2 los días 7 y 11.	Día 1, 3, 5, 7: MTX 1 mg/kg IM. Día 2, 4, 6 y 8: ácido folínico 0,1 mg/kg IM.
Ozyuncu et al./ 2018 (40)	Turquía	Estudio Retrospectivo	92	Pacientes estables Asintomáticas (sin signos de ruptura ectópica, abdomen agudo)	Día 0: 1ra dosis MTX 1 mg/kg IM Si BhCG continua elevada> 15% se administra refuerzo, 1 mg/m2 de MTX en el día 4 o 7.	Día 0:1ra dosis MTX 1 mg/kg IM. Si BhCG continúa elevada> 15% se administra refuerzo de MTX 1 mg/m2 en el día 4.	Día 1, 3, 5, 7, 14: 1 mg/kg MTX IM. Día 2, 4, 6 y 8: Alternar con ácido folínico 0,1 mg/kg IM.

Fuente: Tamyá Balvoa

5.1. Indicaciones y protocolos del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico

Está indicado en pacientes estables hemodinamicamente, asintomáticas, sin signos de ruptura de trompas de falopio ni sangrado intraperitoneal, ausencia de dolor abdominal, fácil acceso al servicio de emergencia, acuerdo con seguimiento al tratamiento, ausencia de contraindicaciones y las pacientes que accedan libremente a este método terapéutico (28,39,40).

- Contraindicaciones absolutas: enfermedad renal y hepática, supresión de medula ósea, fibrosis pulmonar, inmunosupresión, úlcera péptica, infecciones crónicas, lactancia materna, (28,36), inestabilidad hemodinámica, anemia, leucopenia, trombocitopenia moderada o grave, incapacidad para participar en el seguimiento, hipersensibilidad al fármaco (36), puntuación de Fernández >11, embarazo ectópico previo, mala comprensión al tratamiento (37).
- Contraindicaciones relativas: presencia de latido cardiaco fetal por ecografía, BhCG inicial superior a 6000 ml/UL, masa ectópica mayor de 4 centímetros por ecografía transvaginal, negativa en la aceptación de transfusión de sangre (36), tamaño ectópico mayor a 3.5 centímetros, hemoperitoneo, embarazo ectópico roto (37,38).

Mejía et al. (25) mencionan que el metotrexato se aplicará en pacientes con las siguientes características; embarazo que no sobrepase de las 6 semanas de edad gestacional, masa tubárica menos de 4 centímetros, BhCG de 2000 ml/UL o menos y que el embrión este muerto. Con protocolo dosis única, MTX 50 mg/m² sin leucovorina y protocolo multidosis 1 mg/kg de MTX alternada con leucovorina 0.5 mg/kg, con un máximo de 4 dosis.

Po et al (28), ACOG (36) y Grigoriu et al. (38) refieren que el protocolo dosis única consiste en administrar la primera dosis de MTX 50 mg/m² intramuscular en el día 1, realizar controles de BhCG en los días 4 y 7, si disminuyen más del 15 % del valor inicial suspender protocolo, si desciende menos del 15% administrar refuerzo de MTX 50 mg/m² intramuscular en el día 4 o 7. No hay respuesta al fármaco Hay ante de posible ruptura de trompas de falopio y al no lograr disminuir BhCG $\geq 15\%$ después de 2 dosis, por lo que se debería considerar cirugía.

El protocolo dosis doble radica en administrar 50 mg/m² de MTX intramuscular en el día 1 y 4, si desciende más del 15 % suspender protocolo y control de BhCG semanalmente, si desciende menos de 15% administrar refuerzo en los días 7 y 10 u 11. Hay fracaso al manejo ante la presencia de síntomas de posible ruptura de trompas de falopio y al no lograr disminuir BhCG $\geq 15\%$ después de 4 dosis. (28, 36,38).

El protocolo multidosis consiste en administrar 1 mg/kg de MTX los días 1, 3,5 y 7, alternado con ácido folínico 0.1 miligramos intramuscular en los días 2, 4, 6 y 8. Hay falta de respuesta al tratamiento, ante la presencia de síntomas de posible ruptura de trompas de falopio y al no lograr disminuir BhCG $\geq 15\%$ después de 4 dosis. La eficacia general de este fármaco oscila entre el 68.85%, 70% y 95% (28,36,38).

Bonin L et al. (37) aplicaron el protocolo dosis única de MTX 1 mg/kg intramuscular en el día 0, con seguimiento y control de BhCG en los días 2,4 y 7 en 400 casos de EP tubárico, optando por aplicar refuerzo 1 mg/kg de MTX en el día 4 o 7 si la BhCG continua elevada. Este medicamento fue eficaz en el 78.5%.

Gupta et al. (39) en un metaanálisis de 7 estudios describen que el protocolo dosis única consiste en administrar 50 mg/m² de MTX intramuscular en el día 1, si disminuye más

del 15 % suspender protocolo, si desciende menos del 15% aplicar refuerzo en el día 7.
Si la BhCG no disminuye más del 15% después de 3 dosis, en el día 21 considerar cirugía.

En el protocolo dosis doble, 50 mg/m² de MTX intramuscular en los días 1 y 4 si los valores descienden más del 15 % suspender protocolo, si disminuye menos del 15% aplicar refuerzo en los días 7 y 11. Considerar manejo quirúrgico en el día 21 si los valores no disminuyen más del 15% después de 4 dosis (39).

En la multidosis, administrar metotrexato 1 mg/kg intramuscular en los días 1, 3, 5, 7 y 14 con un total de 5 dosis, intercalado de ácido fólico 0,1 mg/kg intramuscular los días 2, 4, 6 y 8. Realizar controles de BhCG en los días indicados el MTX, si disminuye más del 15 % suspender protocolo y control de BhCG cada semana, si no desciende más del 15 % en el día 14 considerar manejo quirúrgico (39).

Ozyuncu et al. (40) en su estudio retrospectivo de 92 pacientes con EP manifiestan que el protocolo dosis única y doble es 1 mg/m² de MTX con control de BhCG en los días 0 y 4, administrar dosis adicional si la BhCG disminuye menos del 15 % en el día 4 o 7. En el protocolo multidosis, administrar 1 mg/m² de MTX intramuscular en los días 1,3,5 y 7 más ácido fólico 0.1 mg/kg en los días 2,4,6 y 8. Presentando una eficacia del 68.5%.

Tabla 2. Eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico

Autor/Año	País	Diseño	Eficacia de los protocolos				Eficacia general	Fracaso al tratamiento
			N pacientes	Dosis única	Dosis doble	Multidosis		
Po L et al. / 2021 (28)	Canadá	Revisión Bibliográfica		70 %- 90%	80% 90%	89% - 96%		
Ozyuncu et al./ 2018 (40)	Turquía	Estudio Retrospectivo	92	86.9% (n=53/61)	28.6% (n=6/21)	40% (n=4/10)	68.5% (n=63)	TT Quirúrgico 31.5% (n=29)
Li H et al. / 2019 (41)		Revisión Bibliográfica		88 %		93%	94%	
Almutairy y Aldakhil/2022 (42)	Arabia Saudita	Estudio Retrospectivo	154	82% (n=106)	100% (n=25/25)		85% (n=131)	TT quirúrgico 15 % (n=23)
Shiravani et al/ 2022 (43)	Irán	Estudio Transversal	130	80.4% (n=70/87)	72.0% (n=31/43)		77.69% (n=101)	TT quirúrgico 22.31 % (n=29)
Khakwani et al/ 2020 (44)	Pakistan	Ensayo controlado aleatorio	100	86% (n=46/50)	90% (n=45/50)		88% (n=88)	12% (n=12)

Bonin L et al./ 2017 (37)	Francia	Estudio Retrospectivo	400	78.5% (n=314)				TT quirúrgico 21.5% (n=86)
Zhang et al./2020 (45)	China	Estudio Retrospectivo	238	69.75% (n=166)				TT quirúrgico 30.25 %n=72)
Levin et al./ 2019 (46)	Israel	Estudio de Cohorte Retrospectivo	292	62.7% (n=183)				37.3% (n=109) MTX adicional 66.1% (n=72) TT quirúrgico 12.7%(n=37)
Shatkin et al. /2020 (47)	Israel	Estudio Retrospectivo	159	73.6% (n=117)				26.4% (n=42) MTX adicional 13.8% (n=22) TT quirúrgico 12.6%(n=20)
Helvacioğlu y Dogan /2021 (48)	Turquía	Estudio Retrospectivo	50		84% (n=42)			TT quirúrgico 16 %/ (n=8)
Tug et al. /2019 (49)	Turquía	Estudio Retrospectivo	26			88.5% (n=23)		TT quirúrgico 11.5% (n=3)

Fuente: Tamyá Balvoa

5.2. Eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico

Layden y Madhra (23) señalan que la eficacia del MTX como método terapéutico en el EP, depende de la selección cuidadosa de las pacientes y con BhCG < 3000 ml/UL. El 90% de los casos necesitarán monitorización continua sin necesidad de una segunda dosis ni cirugía. Su costo efectividad disminuye cuando la BhCG inicial es >5000 ml/, tamaño de la masa ectópica >3.5 centímetros y ante la presencia de latido cardiaco fetal.

El tratamiento farmacológico exitoso en esta patológica tubárica consiste en la disminución de los valores de BhCG más 15% del valor inicial en el cuarto y séptimo día. Es seguro y efectivo en pacientes asintomáticas, estables hemodinamicamente, con interés en el manejo conservador. La efectividad según la literatura varía entre 65% al 95% con una tasa media del 82% y tasa de fertilidad del 67 al 80% (45).

Po L et al. (28) refieren que en pacientes estables con EP sin signos de hemorragia intraperitoneal, ruptura de trompas de falopio, dolor abdominal ni contraindicaciones al MTX, con seguimiento oportuno, la eficacia es del 70% al 90 % en la dosis única, el 80% al 90% en la dosis doble y el 89% al 96% en la multidosis.

Ozyuncu et al. (40) en una comparación retrospectiva de 92 pacientes estables hemodinamicamente con EP (72 tubáricos y 20 de localización desconocida) estables y asintomáticas, determinaron que el MTX dosis única fue efectivo en el 86.9%, en la dosis doble en el 28.6% y el 40 % en la multidosis, con éxito general de los tres protocolos en el 68.5%. No hubo respuesta al fármaco en el 31.5% con necesidad de intervención quirúrgica.

Li et al. (41) mencionan que la monodosis y multidosis de MTX en el embarazo extrauterino en las trompas de falopio, es eficaz en el 88% y 93%. Los dos protocolos

aseguran respuesta satisfactoria general en el 94% de los casos, en pacientes cuidadosamente seleccionadas con BhCG bajo y tamaño de masa ectópica pequeña.

Almutairy y Aldakhil (42) en 154 usuarias con embarazo tubárico, con dolor abdominal, sangrado transvaginal, otras asintomáticas y con BhCG >5000 ml/UL, demostraron que el manejo con MTX no se vio afectada por la presentación clínica, la eficacia en la dosis única fue en 106 usuarias (82%) y 25 usuarias recibieron dosis doble con resultado favorable del 100%. El éxito general se dio en 131 usuarias (85%). El 15.9% presentó resistencia farmacológica por lo que fueron intervenidas quirúrgicamente.

Shiravani et al.(43) en 130 pacientes con EP de localización en el cérvix uterino, cavidad pélvica, corneal y de origen desconocido, con características clínicas de masa ectópica > 3.45 centímetros y BhCG inicial <2000 ml/UL. La eficacia de dosis única frente a dosis doble fue del 80.4% y 72% respectivamente, esta última con hospitalización prolongada, gastos elevados y ansiedad más frecuente. Ambos protocolos fueron efectivos en 77.6% de todas las usuarias y fracasó en el 22.3 %.

Khakwani et al. (44) refieren que en 100 usuarias con patología tubárica, estables, con BhCG <1500 ml/UL, saco gestacional >4 centímetros, sin latido fetal y seguimiento oportuno, en tratamiento con MTX dosis única y dosis doble en grupos iguales, el éxito fue del 86% y 90% respectivamente. La respuesta eficaz (disminución de BhCG > 15%) de todas las pacientes que recibieron MTX independientemente del protocolo fue del 88% y el 12% no tuvo respuesta farmacológica.

Bonin L et al. (37) señalan en su estudio retrospectivo de 400 embarazos extrauterinos tubáricos, estables, con BhCG <1000 UI/l y puntuación de Fernández < 11, la respuesta a este medicamento en dosis única fue victorioso en el 78.5% y el 21.5% recibieron

cirugía. El hematosalpinx, y progesterona en sangre preterapéutica mayor o igual 5 ng/ml fueron predictivos al fracaso con MTX.

Zhang et al. (45) demostraron que la monodosis de MTX fue eficaz en el 69.75% de 238 usuarias con EP tubárico, con presentación clínica de estabilidad hemodinámica, asintomáticas, sin latido fetal, ni contraindicaciones al medicamento. El 30.25% recibió manejo quirúrgico. Levin et al. (46) en 292 pacientes con esta patología en trompas de falopio con las mismas características clínicas mencionadas anteriormente, el manejo con MTX dosis única fue satisfactoria en el 62.7%, con fracaso terapéutico (dosis adicional de MTX o cirugía) del 37.3%, de estos el 66.1% necesitaron dosis adicional del fármaco y el 12.7% recibieron cirugía por no disminuir los niveles de BhCG > 15 %.

Shatkin et al. (47) manifiestan que el enfoque terapéutico con MTX dosis única administrado en 159 pacientes estables con EP tubárico y sin contraindicaciones, fue exitoso en el 73.6%, y fracasó en el 24.6%, de los cuales el 13.8% necesitaron dosis adicional y el 12.6% recibieron intervención quirúrgica después de recibir la primera dosis. Los factores predictivos de falta de respuesta al tratamiento fueron BhCG >5000 ml/UL, latido fetal presente, masa ectópica >4 centímetros y liquido libre en la cavidad pélvica en ecografía. La disminución de BhCG > 18% en el día 1 y 4 fue asociado a respuesta favorable del fármaco.

Helvacioğlu y Dogan (48) determinaron el éxito del MTX dosis doble fue del 84 % y el fracaso farmacológico en el 16 % al presentar ruptura de trompas de falopio, considerando eficaz en pacientes estables, con BhCG > 2000 ml/UL y masa ectópica > 2 centímetros.

Tug et al. (49) administraron MTX multidosis en 26 pacientes estables, con esta patología tubárica y con BhCG > 5000 ml/UL, siendo efectivo en el 88.5% y el 11.5% presentó ruptura de trompas de falopio. Kareseci y Sucu (50) en 316 casos de EP con BhCG entre

1500 y 5000 ml/UL, estables hemodinamicamente y sin signos de ruptura ectópica, fueron tratadas con MTX dosis múltiple, con eficacia del 92.4% y el 7.6% fueron sometidas a cirugía.

Tabla 3. Efectos Adversos y Complicaciones del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico

Autor/Año	País	Diseño	Nº pacientes	Efectos adversos	%	Complicaciones	%
Tug al./2018 (49)	Turquía	Estudio Retrospectivo	26	Blefaritis	27% (n=7)	Ruptura de trompas de Falopio	11.5% (n=3)
				Nausea/ vómito/meteorismo	23% (n=6)		
				Transaminasas levemente	19% (n=5)		
				Mielosupresión	4% (n=1)		
				Transaminasas severamente altas/mucositis oral leucopenia/trombocitopenia	4% (n=1)		
				Total	69.2% (n=18)		
Bonin L et al./ 2017 (37)	Francia	Estudio Retrospectivo	400	Náuseas/vómito/diarrea	4.5% (n=18)	Perdida de Fertilidad	17.9% (n=307)
				Citolisis hepática leve	3.75% (n=15)		
				Trombocitopenia	0.25% (n=1)		
				Cefalea	0.25% (n=1)		
				Estomatitis	0.25% (n=1)		
				Total	9% (n=36)		
Khakwani et al/ 2020 (44)	Pakistan	Ensayo Controlado Aleatorizado	100	Dolor abdominal	20% (n=14)	No se observaron complicaciones	0% (n=0)
				Nausea/ vomito	14% (n=7)		
				Odinofagia	14% (n=7)		
				ALT elevada	10% (n=5)		
				Leucopenia/trombocitopenia	4% (n=2)		
				Total	62% (n=35)		
	China		238	Nauseas/vomito	4.64% (n=11)		

Zhang et al./2020 (45)		Estudio Retrospectivo		Transaminasas levemente elevadas	2.10%(n=5)		
				Total	6.74%(n=16)		
Sindiani et al./2020 (51)	Jordania	Estudio Retrospectivo	110	No se observaron efectos adversos	0%(n=0)	Ruptura de trompas de Falopio	24.55 % (n=27)
Khani B et al./ 2022 (52)	Irán	Ensayo controlado aleatorizado	108	Fiebre	24% (n=13)		
				Pérdida de cabello	16.6% (n=9)		
				Transaminasas elevadas	11.1% (n=6)		
				Gastrointestinal	11% (n=6)		
				Neutropenia	9.2% (n=5)		
Total	71.9 (n=39)						
Karuserci y Sucu/2021(50)	Turquía	Estudio Retrospectivo	316	No se observaron efectos adversos	0%(n=0)	Ruptura de trompas de Falopio	7.6%
Khalil et al/2022 (53)	Arabia Saudita	Estudio Retrospectivo	59			Perdida de la fertilidad	62.7%
Duz/2022 (54)	Turquía	Estudio Retrospectivo	101	No se observaron efectos adversos	0%(n=0)	Perdida de la fertilidad	18.2%

Fuente: Tamyá Balvoa

5.3. Efectos adversos y complicaciones del metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico

Tug et al. (49) de 26 casos de EP tubárico el 69.2% de las pacientes en manejo con MTX multidosis, desarrollaron efectos secundarios los cuales comprenden; náusea, vómito, meteorismo, mucositis oral, blefaritis, transaminasas leve y severamente elevadas, trombocitopenia y leucopenia. Se observó un efecto tóxico de mielosupresión. El 11.5% presentó rupturas de trompas de falopio con necesidad de resolución quirúrgica.

Bonin et al. (37) en 400 usuarias con esta patología, 36 pacientes (9%) manifestaron efectos secundarios leves en el tratamiento con MTX dosis única, la mayoría fueron molestias digestivas como náuseas, vómito y diarrea, entre otras molestias fueron citolisis hepática leve, trombocitopenia, cefalea y estomatitis.

Se realizó seguimiento para determinar su fertilidad posterior al manejo farmacológico, el 23% perdieron el contacto. De los 307 restantes, el 82.1 % concibieron después de dos años, de los cuales el 80 % tuvo parto después de las 22 semanas de gestación, el 67% embarazo intrauterino, el 20.1% aborto espontaneo, el 13.2% embarazo extrauterino. El 17.9 % no pudieron concebir (37).

Khakwani et al.(44) los efectos adversos posteriores al método terapéutico con este medicamento en dosis única y doble, en 100 usuarias con embarazo extrauterino localizados en las trompas de falopio, se presentaron en 35 mujeres. El dolor abdominal fue el efecto adverso más frecuente, entre otros se encontraron náuseas, vómito, alanina aminotransferasa elevada, leucopenia y trombocitopenia. No se observaron complicaciones.

Zhang et al. (45) en 238 pacientes solo el 6.74% mostraron molestias menores y autolimitados en el manejo con MTX dosis única, siendo los efectos gastrointestinales como náuseas y vomito los más comunes, seguidas de alteración de las enzimas hepáticas.

Sindiani et al. (51) no evidenciaron efectos adversos en el manejo farmacológico en 110 pacientes con embarazo extrauterino tubárico, con presentación clínica de estabilidad hemodinámica, sin sintomatología ni latido fetal. El 24.55% manifestó ruptura de trompas que fue solucionado mediante intervención quirúrgica.

Khani et al. (52) en un ensayo clínico de 108 pacientes con EP tubárico, 39 pacientes presentaron efectos adversos leves después de 6 semanas de haber recibido MTX en dosis única y multidosis, los cuales incluyen caída del cabello, náusea, vómito y fiebre. Los efectos secundarios graves como transaminasas elevadas y neutropenia fueron poco frecuentes y desaparecieron con el seguimiento. Según Karuserci y Sucu (50) La ruptura tubárica fue del 7.6 % de 316 pacientes con esta patología

Khalil et al. (53) manifiestan que en 59 pacientes en seguimiento después de haber recibido manejo con MTX en el embarazo ectópico tubárico, el 37.3% obtuvieron un embarazo sano sin complicaciones, el 13% reportaron embarazo ectópico y el 22.7% aborto espontáneo. El 62.7% no tuvo embarazos posteriores al tratamiento.

Duz (54) en su estudio retrospectivo de 101 pacientes con EP en las trompas de falopio después de la farmacoterapia con metotrexato dosis única, se determinó que el 81.8% de las pacientes pudieron concebir después de dos años, los recién nacidos fueron sanos y sin complicaciones. No se observaron embarazos en el 18.2 % de las pacientes.

CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

Po et al. (28), ACOG (36), Gupta et al. (39) y Ozyuncu et al. (40) manifiestan que es de gran importancia seleccionar cuidadosamente a las pacientes que van a recibir farmacoterapia con metotrexato, para garantizar el éxito de la terapia y disminuir el riesgo de complicaciones. Las cuales incluyen, pacientes con estabilidad hemodinámica, sin sintomatología, con cercanía al servicio de emergencia, acuerdo con el seguimiento, ausencia de contraindicaciones absolutas y relativas, pacientes que accedan libremente a este tipo de tratamiento. Valor de BhCG < 5000 ml/UL, sin latido cardiaco fetal (38), tamaño de masa ectópica menos de 3.5 centímetros (39). Mientras que Mejía et al. (25) mencionan que el metotrexato se aplicará en pacientes con masa tubárica menos de 4 centímetros, BhCG de 2000 mUI/ml o menos y en embrión este muerto.

En los estudios de Po et al (28), ACOG (36) y Grigoriu et al. (38) la descripción de los tres protocolos son similares, en cuanto a la dosificación, los días de administración y control de BhCG. La dosis única estándar de MTX es de 50 mg/m² intramuscular, sin embargo, en la práctica clínica se puede aplicar hasta 1 mg/kg según Bonin et al. (37) y Ozyuncu et al. (40)

Por otra parte, aunque la dosis única de MTX (50 mg/m²) es ampliamente utilizado por su mayor seguridad y menor riesgo de efectos adversos, se puede utilizar, dosis más bajas de este medicamento. Aydin et al.(56) En su estudio retrospectivo de 112 pacientes con embarazo ectópico tubárico, con clínica de estabilidad hemodinámica, sin frecuencia cardiaca fetal, sin líquido libre en la región pélvica ni contraindicaciones al medicamento, determinaron la eficacia del MTX en dosis más bajas (22 a 49 mg/m²) en el 83% de los

casos, considerando un tratamiento estándar y ampliamente usado desde hace casi tres décadas, con eficacia similar los protocolos dosis única, doble y múltiple.

Existe variación en el número de dosificación en el protocolo multidosis, en los estudios de Po et al (28), ACOG (36) y Grigoriu et al. (38) son 4 dosis de MTX 1mg/kg en los días 1, 3,5 y 7 mientras que en el estudio de Gupta et al. (39) agrega una dosis más al protocolo multidosis con total de 5 dosis, en el día 1, 3, 5, 7 y 14. En todos los estudios alternados con ácido folínico en los días 2, 4,6 y 8 con finalidad de reducir el riesgo de efectos adversos.

La farmacoterapia es una opción a los procedimientos quirúrgicos en pacientes estables y cuidadosamente seleccionadas, presenta beneficios como gastos reducidos a comparación de la cirugía, es menos invasiva, evita complicaciones quirúrgicas, pérdida de sangre, permite la posibilidad de mantener la fertilidad y no daña la función ovárica. Sin embargo requiere seguimiento médico, control de BhCG y monitorización de paraclínicos (38).

Las técnicas quirúrgicas son alternativas muy importantes en el tratamiento del embarazo ectópico. Brady et al. (57) manifiesta que la laparotomía es ideal en situaciones de inestabilidad hemodinámica o en embarazo ectópico roto y, la laparoscopia útil en pacientes estables, comprende; la salpingectomía recomendada cuando la masa ectópica es > 5 centímetros o más, en daño tubárico, en embarazo extrauterino recurrente en el mismo lugar, en sangrado o ligadura previa y, la salpingostomía en ausencia u obstrucción de las trompas de falopio que deseen un embarazo posterior.

La incapacidad del seguimiento farmacológico ha sido asociado a mayor riesgo de complicaciones (transfusión, esterilización, histerectomía y hospitalización mayor a 2 días) y fracaso del manejo, siendo más frecuente en pacientes con recursos económicos

deficientes por lo que se debe tener presente el acceso médico, el transporte y disponibilidad de tiempo (57).

Es de gran importancia conocer los factores predictivos del éxito y fracaso farmacológico ya que son de gran importancia para determinar la respuesta al tratamiento y reducir el riesgo de complicaciones, la BhCG es el más destacado, el valor referencial máximo para iniciar el manejo es de 5000 ml/UL (38), su costo efectividad disminuye cuando este valor es superior y la respuesta es satisfactoria cuando es menor de 3000 ml/UL (23).

En varios estudios retrospectivos el MTX fue considerado efectivo si la BhCG logró disminuir más del 15 % del valor inicial posterior a la administración del fármaco (40,42,43,46,52), si desciende más del 18% en el día 1 y 4 según Shatkin et al. (47) y si se reduce más del 5 % según Goh et al. (58)

La falla terapéutica ha sido asociada ante la presencia de latido cardiaco fetal, liquido libre en la cavidad peritoneal por ultrasonido, masa ectópica mayor a 3.5 centímetros (47,58), hematosalpinx y progesterona en sangre preterapéutica mayor a 5 ng/ml (37).

La literatura señala que la eficacia general del MTX como tratamiento en el EP es del 65% al 95%, en pacientes asintomáticas y estables, con BhCG baja (45). No obstante Almutairy y Aldakhil (42) demostraron que la respuesta eficaz del MTX no fue afectada por la presentación clínica, con éxito del 85% en pacientes estables, con BhCG alta > 5000 ml/UL, unas asintomáticas y otras con dolor abdominal y sangrado transvaginal.

Varios estudios retrospectivos Khakwani et al. (44), Zhang et al. (45), Sindia et al. (51), Kareseci y Sucu (50), Ozyuncu et al. (40), Levin et al. (46), Shatkin et al. (47), Lee et al. (59), Helvacioglu y Dogan (48) demostraron que la farmacoterapia con metotrexato en el embarazo extrauterino en trompas de falopio es seguro y eficaz en pacientes estables hemodinamicamente, asintomáticas, sin frecuencia cardiaca fetal, sin contraindicaciones

al medicamento, masa ectópica pequeña y BhCG entre 1000 y 5000 ml/UL. Con eficacia mínima en el protocolo dosis única del 62.7% (46), y máxima en el protocolo multidosis del 92.4% (50).

Shiravani et al. (43) Determinaron que la efectividad de este medicamento fue superior en el protocolo dosis única frente a la dosis doble con el 80.4% y 72% respectivamente en 100 usuarias con embarazos ectópicos de localización en el cérvix uterino, cavidad pélvica, cornual y de origen desconocido, con características clínicas de masa ectópica > 3.45 centímetros y BhCG inicial <2000 ml/UL.

Gupta A et al. (39) En un metanálisis consideran al protocolo dosis doble como método terapéutico de primera elección en el embarazo ectópico con BhCG alta y masa ectópica grande por presentar mejor respuesta terapéutica, menor riesgo de fracaso, tiempo más corto en el seguimiento y reducción significativa de ruptura ectópica a comparación de la dosis única.

Yang C et al. (55) En una revisión sistemática y metaanálisis de 6 ensayos controlados aleatorizados evaluaron la eficacia y seguridad de los 3 protocolos del metotrexato en el EP tubárico, la cual mostraron tasas similares de resolución satisfactoria entre la multidosis versus dosis única, de igual manera para la dosis doble versus dosis única. Con mayores efectos adversos en la multidosis y efectos similares entre la dosis única y doble.

Xiao C et al.(60) En un metaanálisis de 15 estudios con 1573 mujeres con embarazo ectópico consideran que la monodosis de MTX es el protocolo de primera elección y se asocia con mejores resultados de fertilidad, menos efectos adversos que la dosis doble y múltiple.

Los efectos adversos del metotrexato se debe a la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, encargado de la síntesis de las purinas. Las células con proliferación rápida

son las más vulnerables a los efectos del MTX, como las células de la médula ósea y las células gastrointestinales ocasionando hemorragias y disminución de las células sanguíneas. Los efectos tóxicos son raros pero pueden incluir hepatotoxicidad, mielosupresión, nefrotoxicidad a pesar de ser muy poco frecuentes puede ocasionar resultados graves, hay evidencia de toxicidad severa y mortalidad después del tratamiento con metotrexato en el embarazo ectópico (32).

Según Helvacioğlu y Dogan (48) en su artículo factores predictivos del éxito del tratamiento en el régimen de dos dosis de metotrexato en el embarazo tubárico ectópico, manifiesta que las reacciones adversas a este medicamento en tratamiento para el EP, fueron leves, el dolor abdominal y náuseas, presentes en el 11.9%(5/42) que desaparecieron sin necesidad recibir medicamentos. Bonin et al. (37) y Zhang et al. (45) demostraron que el manejo con MTX en pacientes con EP cuidadosamente seleccionadas, estables y sin contraindicaciones al medicamento, presentaron buena tolerancia farmacológica, con molestia leve del 9 % y 6.74% respectivamente, las cuales cedieron durante el seguimiento.

Con la administración del metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico, existe la posibilidad de desencadenar efectos tóxicos mieloproliferativos, hepatotoxicidad, y nefrotoxicidad, con gran riesgo de mortalidad importante, Tug et al. (49) reporta un solo caso de efecto tóxico de mielosupresión (4%) en su estudio realizado en de 26 pacientes que recibieron MTX multidosis.

Por otra parte la ruptura de trompas de falopio o útero después de la farmacoterapia está presente del 7% al 14% y es considerada como la principal causa de muerte materna hasta el 75% de los casos, entre otras incluyen hemorragia severa, conexión arteriovenosa, pérdida de la fertilidad, necesidad de histerectomía y muerte (33).

En tres estudios retrospectivos la complicación más frecuente fue la ruptura tubárica con el 11.5 %, 24.5% y 7.6% respectivamente, con resolución quirúrgica, no se evidenció la necesidad de histerectomía ni mortalidad materna (49–51), la infertilidad estuvo presente en más del 50 % de las usuarias con EP (37,53,54).

6.1. Limitaciones

Debido a que no se han realizado estudios en América Latina para evaluar de mejor manera la eficacia y seguridad del metotrexato como tratamiento en el Embarazo ectópico, la mayor parte de los resultados se refiere a realidades externas, en su mayoría de contenido asiático. Otra limitación es la imposibilidad del acceso a la base de datos por restricciones financieras.

CAPITULO VII

7. CONCLUSIONES

- El tratamiento farmacológico con metotrexato en el embarazo ectópico es una opción eficaz y segura en pacientes estables, que cumplan condiciones específicas, con seguimiento y control de BhCG, presentando mayor éxito si estos valores son bajos y ante la ausencia de frecuencia cardiaca fetal.
- La eficacia de los protocolos fue superior en la multidosis e inferior en la dosis única.
- La mayoría de los efectos adversos fueron leves, siendo los más frecuentes las molestias gastrointestinales.
- La complicación más frecuente posterior al manejo farmacológico fue la ruptura de trompas de falopio, no se evidenció mortalidad materna.

CAPITULO VIII

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Prabhakaran M, Beesetty A. Ectopic Pregnancy with Low Beta-Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Managed with Methotrexate and Progressed to Rupture. *Cureus*. 13(10): e18749.
2. Leziak M, Żak K, Frankowska K, Ziółkiewicz A, Perczyńska W, Abramiuk M, et al. Future Perspectives of Ectopic Pregnancy Treatment—Review of Possible Pharmacological Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(21):14230.
3. Baggio S, Garzon S, Russo A, Ianniciello CQ, Santi L, Laganà AS, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 303(1):259-68.
4. Chen S, Chen XF, Qiu P, Huang YX, Deng GP, Gao J. Association Between White Blood Cells at Baseline and Treatment Failure of MTX for Ectopic Pregnancy. *Front Med*. 2021; 8:722963.
5. 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*. 2017; 217(1):49. e1-49. e10.
6. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2018; 110(7):1328-37.
7. Berhe ET, Kiros K, Hagos MG, Gesesew HA, Ward PR, Gebremeskel TG. Ectopic Pregnancy in Tigray, Ethiopia: A Cross-Sectional Survey of Prevalence, Management Outcomes, and Associated Factors. *J Pregnancy*. 2021; 2021:4443117.
8. McGurk L, Oliver R, Odejinmi F. Severe morbidity with ectopic pregnancy is associated with late presentation. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39(5):670-4.
9. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *GMS Ger Med Sci*. 2017.
10. Hendriks E, MacNaughton H, MacKenzie MC. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2019; 99(3):166-74.
11. Lisonkova S, Tan J, Wen Q, Abdellatif L, Richter LL, Alfaraj S, et al. Temporal trends in severe morbidity and mortality associated with ectopic pregnancy requiring hospitalisation in Washington State, USA: a population-based study. *BMJ Open*. 2019; 9(2): e024353.

12. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 259:95-9.
13. Levin G, Meyer R, Dior U, Gilad R, Benshushan A, Shushan A, et al. Outcome of methotrexate treatment for ectopic pregnancies among obese women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020; 49(10):101790.
14. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Embarazo ectópico. *EMC - Tratado Med.* 2017; 21(3):1-5.
15. Phillips CH, Wortman JR, Ginsburg ES, Sodickson AD, Doubilet PM, Khurana B. First-trimester emergencies: a radiologist's perspective. *Emerg Radiol.* 2018; 25(1):61-72.
16. Dolinko AV, Vrees RA, Frishman GN. Non-tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(2):287-96.
17. Černiauskaitė M, Vaigauskaitė B, Ramašauskaitė D, Šilkūnas M. Spontaneous Heterotopic Pregnancy: Case Report and Literature Review. *Medicina (Mex).* 2020; 56(8):365.
18. Mummert T, Gnugnoli DM. Ectopic Pregnancy. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
19. Bronson R. Ectopic pregnancy—still a challenge. *Fertil Steril.* 2018; 110(7):1265-6.
20. Robertson JJ, Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Ectopic Pregnancy Evaluation, Risk Factors, and Presentation. *J Emerg Med.* 2017; 53 (6):819-28.
21. Wang X, Lee CL, Li RHW, Vijayan M, Duan YG, Yeung WSB, et al. Alteration of the immune cell profiles in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* 2019; 81(4): e13093.
22. Rouse CE, Eckert LO, Babarinsa I, Fay E, Gupta M, Harrison MS, et al. Spontaneous abortion and ectopic pregnancy: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine.* 2017; 35(48, Part A):6563-74.
23. Layden E, Madhra M. Ectopic pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2020; 30(7):205-12.
24. Memtsa M, Jurkovic D, Jauniaux E, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnostic Biomarkers for Predicting Adverse Early Pregnancy Outcomes: Scientific Impact Paper No. 58. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019; 126(3):e107-13.

25. Mejia L, Cárdenas F, Buelvas J de J, Borja B, Gonzales Á, Castillo F, et al. *Obstetricia básica*. 1.ª ed. Quito, Ecuador: Mawil Publicaciones de Ecuador; 2022. 415 p.
26. Lafans K, Kok SJ. *Culdocentesis*. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
27. Ucisik-Keser FE, Matta EJ, Fabrega MG, Chandrasekhar C, Chua SS. The many faces of ectopic pregnancies: demystifying the common and less common entities. *Abdom Radiol*. 2021; 46(3):1104-14.
28. Po L, Thomas J, Mills K, Zakhari A, Tulandi T, Shuman M, et al. Guideline No. 414: Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021; 43(5):614-630.e1.
29. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: A Comparative Review of Major National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2020; 75(10):611-23.
30. National Guideline Alliance (UK). *Expectant versus medical management of tubal ectopic pregnancy: Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: Evidence review B*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
31. Elefant E. [Methotrexate: How long between administration and conception?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021; 49(2):152-4.
32. Rigopoulos P, Dardalas I, Pourzitaki C. Emphasis on the off-label use of methotrexate for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(6):611-2.
33. Revzin MV, Pellerito JS, Moshiri M, Katz DS, Nezami N, Kennedy A. Use of Methotrexate in Gynecologic and Obstetric Practice: What the Radiologist Needs to Know. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2021; 41(6):1819-38.
34. Dardalas I, Rigopoulos P, Pourzitaki C. Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(4):1093-4.
35. Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod Toxicol*. 2019; 87:125-39.
36. ACOG Practice Bulletin No. 193 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(3):613-5.
37. Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 208:23-30.

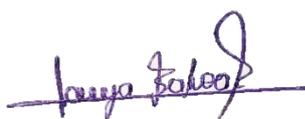
38. Grigoriu C, Bohiltea RE, Mihai BM, Zugravu CA, Furtunescu F, Georgescu TA, et al. Success rate of methotrexate in the conservative treatment of tubal ectopic pregnancies. *Exp Ther Med*. 2022; 23(2):150.
39. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barhart KT. Two Dose versus Single Dose of Methotrexate for Treatment of Ectopic Pregnancy: a Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(2):95-108.e2.
40. Ozyuncu O, Tanacan A, Duru SA, Beksac MS. Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancies: A Tertiary Center Experience. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet*. 2018; 40(11):680-5.
41. Li H, Liu Y, Wen S, Jia H, Du Y. Evaluation of serum biomarkers and efficacy of MTX in women with ectopic pregnancy. *Mol Med Rep*. 2019; 20(3):2902-8.
42. Almutairy S, Aldakhil LO. Clinical Presentation as a Predictor of the Response to Methotrexate Therapy in Patients with Ectopic Pregnancy. *J Pregnancy*. 2022; 2022: e5778321.
43. Shiravani Z, Atbaei S, Namavar Jahromi B, Hajisafari Tafti M, Moradi Alamdarloo S, Poordast T, et al. Comparing four different methods for the management of ectopic pregnancy: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2022; 20(3):177-84.
44. Khakwani M, Parveen R, Ali S. Treatment success with two doses of methotrexate vs single dose of methotrexate in Ectopic Tubal Pregnancy. *Pak J Med Sci*. 2022; 38(6):1436-40.
45. Zhang J, Zhang Y, Gan L, Liu X ying, Du S ping. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20:654.
46. Levin G, Dior U, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Rottenstreich A. Early prediction of the success of methotrexate treatment success by 24-hour pretreatment increment in HCG and day 1–4 change in HCG. *Reprod Biomed Online*. 2019; 39(1):149-54.
47. Shatkin Hamish N, Wolf M, Tendler R, Sharon A, Bornstein J, Odeh M. Early prediction of methotrexate treatment outcome in tubal ectopic pregnancy based on days 0 and 4 human chorionic gonadotropin levels. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020; 46(7):1104-9.
48. Helvacioğlu C, Dogan K. Predictive factors of treatment success in two-dose methotrexate regimen in ectopic tubal pregnancy: A retrospective study. *Pak J Med Sci*. 2021; 37(5):1309-12.

49. Tug N, Sargin MA, Yassa M. Multidose Methotrexate Treatment of Ectopic Pregnancies with High initial β -Human Chorionic Gonadotropin: Can Success Be Predicted? *Gynecol Obstet Invest*. 2019; 84(1):56-63.
50. Karuserci ÖK, Sucu S. Retrospective Evaluation of Patients Treated for Ectopic Pregnancy: Experience of a Tertiary Center. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia*. 2021; 42:800-4.
51. Sindiani AM, Alshdaifat E, Obeidat B, Obeidat R, Rawashdeh H, Yaseen H. The Use of Single Dose Methotrexate in the Management of Ectopic Pregnancy and Pregnancy of Unknown Location: 10 Years' Experience in a Tertiary Center. *Int J Womens Health*. 2020; 12:1233-9.
52. Khani B, Behnamfar F, Taghiyar L. Which Protocol is better for Treatment of Ectopic Pregnancy by Methotrexate? Single-dose or Multiple-dose. *Adv Biomed Res*. 2020; 9:59.
53. Khalil A, Saber A, Aljohani K, Khan M. The Efficacy and Success Rate of Methotrexate in the Management of Ectopic Pregnancy. *Cureus*. 2022; 14(7):e26737.
54. Düz SA. Fertility outcomes after medical and surgical management of tubal ectopic pregnancy. *Acta Clin Croat*. 2021; 60(3):347.
55. 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*. 2017; 34(4):383-91.
56. Aydın G, Özgen X, Yavuz A. Comparative study of low-dose versus standard single-dose methotrexate: A novel approach for medical treatment of ectopic pregnancy - PubMed. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022; 2(46):286-92.
57. Brady PC. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management - PubMed. *Obstet Gynecol Surv*. 2017; 72(10):618-25.
58. Goh A, Karine P, Kirby A, Williams C, Kapurubandara S. Day 1 to day 4 serum hCG change in predicting single-dose methotrexate treatment failure for tubal ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 255:105-10.
59. Lee JH, Kim S, Lee I, Yun J, Yun BH, Choi YS, et al. A risk prediction model for medical treatment failure in tubal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 225:148-54.
60. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(50):e27851.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

TAMYA BEATRIZ BALVOA GUAMÁN portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350221347**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTÓPICO”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 15 de marzo de 2023



.....
Tamya Beatriz Balvoa Guamán

C.I. 0350221347