



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO CON  
METROTEXATO”**

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

**AUTOR: DANIELA ANAHÍ PADILLA GARZÓN**

**DIRECTOR: DR. FREDDY CÁRDENAS HEREDIA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO CON  
METROTEXATO”**

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

**AUTOR: DANIELA ANAHÍ PADILLA GARZÓN**

**DIRECTOR: DR. FREDDY CÁRDENAS HEREDIA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Daniela Anahí Padilla Garzón** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1401045438**. Declaro ser el autor de la obra: “**TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO CON METROTEXATO**”, 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, 21 de noviembre de 2022



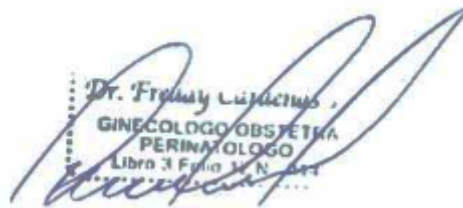
.....  
**DANIELA ANAHÍ PADILLA GARZÓN**

**C.I. 1401045438**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO CON METROTEXATO**" realizado por **DANIELA ANAHÍ PADILLA GARZÓN** con documento de identidad **No. 1401045438**, 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, 21 de noviembre de 2022



Dr. Freddy Cárdenas Heredia  
GINECOLOGO OBSTETRA  
PERINATOLOGO  
Libro 3 Folio 14 N. 111

.....  
**DR. FREDDY CÁRDENAS HEREDIA**

**DIRECTOR**

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

Por ser mi guía y llenarme de fe y valor durante todos estos años.

### **A MI HIJA**

Mi ser de luz quien ha sido mi fuente de inspiración y lucha constante en este largo trayecto. Tu llegada fue tan precisa, eres mi aliento, mi aire, mi motor. Simplemente eres la dueña de mi vida, sin ti nada tendría sentido y todo este esfuerzo y dedicación es por ti mi pequeña. A mi sobrina Cristiane quien forma parte importante en mi vida, que me ha llenado de alegría. Tu cariño, tu amor y tus grandes manifestaciones de afecto son una gran bendición para mí.

**Daniela Padilla Garzón**

## **AGRADECIMIENTO**

Mi agradecimiento total a mis padres Luis Padilla y María Garzón quienes confiaron en mí de inicio a fin, fomentaron en mí el deseo de superación y triunfo en la vida, con su ejemplo de humildad y sacrificio, sin ustedes nada sería posible, gracias por su amor, su cariño y apoyo constante durante todos estos años. A mis hermanos; Amanda, Andrea, Alejandra y Fernando por ser mi inquebrantable motivación. A mi esposo Carlos por su paciencia y apoyo incondicional y ser mi soporte.

**Daniela Padilla Garzón**

## RESUMEN

**Introducción:** En las pacientes con embarazo ectópico que se encuentran hemodinámicamente estables el metotrexato es la opción médica conservadora de tratamiento. Existen diferentes protocolos de manejo con tasas altas de eficacia que disminuyen la morbilidad y mortalidad además de conservar la capacidad fértil.

**Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica de las publicaciones realizadas sobre el uso del metotrexato mediante la búsqueda de las principales publicaciones realizadas en bases de datos como Scopus, Web of Knowledge, Medline, Sciencedirect. Los diseños seleccionados principalmente fueron ensayos clínicos controlados.

**Resultados:** el metotrexato es la opción clínica de tratamiento del embarazo ectópico el cual se puede aplicar en monodosis, dos dosis y dosis múltiples. La eficacia entre uno y otro esquema es aún discutida, siendo una de las mejores opciones el régimen de dos dosis. La decisión se basa en los niveles de hCG y el criterio médico.

**Conclusión:** el metotrexato es una de las mejores opciones de tratamiento no quirúrgico para el embarazo ectópico, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes protocolos de tratamiento.

**Palabras clave:** metotrexato, embarazo ectópico, gonadotropina coriónica, toxicidad.

## **ECTOPIC PREGNANCY TREATMENT WITH METHOTREXATE.**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** In patients with Ectopic Pregnancy that are hemodynamically stable, methotrexate is the primary conservative medical treatment of choice. There are different protocols with high rates of efficacy that reduce morbidity and mortality, in addition to maintaining fertility.

**Methodology:** A bibliographical review of published studies on the use of methotrexate was carried out by searching databases such as Scopus, Web of Knowledge, Medline, and Sciencedirect through the most relevant studies. The selected designs were mainly controlled clinical trials.

**Results:** Methotrexate is a clinical option for treating Ectopic Pregnancy, which can be applied in a single-dose, two-dose, and multiple-dose scheme. The effectiveness of the two schemes is still under debate, with the two-dose scheme being one of the preferred options. The decision is based on hCG levels and medical criteria.

**Conclusion:** Methotrexate is one of the best non-surgical treatment options for Ectopic Pregnancy, with no significant statistical differences between treatment protocols.

**Keywords:** Methotrexate, Ectopic Pregnancy, Chorionic Gonadotropin, Toxicity.

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	10
Planteamiento del problema .....	14
JUSTIFICACIÓN. ....	15
OBJETIVOS. ....	16
Objetivo General .....	16
Objetivos específicos .....	16
METODOLOGÍA. ....	17
Diseño metodológico .....	17
Criterios para la inclusión de estudios .....	17
Métodos de búsqueda para la identificación de estudios.....	17
Selección de estudios .....	17
Extracción y síntesis de los datos extraídos.....	18
RESULTADOS .....	19
Artículos analizados.....	19
Protocolo de tratamiento con metotrexato .....	19
Protocolo de dosis única .....	20
Protocolo de dos dosis .....	20
Protocolo de dosis múltiple.....	21
Comparativa entre los diferentes protocolos de MTX .....	21
Dosis única versus dosis múltiple.....	23
Dos dosis versus dosis múltiple .....	24
Dosis única versus dos dosis .....	24
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	27
Bibliografía.....	28

## INTRODUCCIÓN

Los embarazos ectópicos son gestaciones que se han implantado fuera del útero, generalmente el 98% ocurre en la trompa de Falopio (1); representan entre el 1 y 2% de todos los embarazos y es un problema de salud importante durante los tres primeros meses del embarazo (1,2). Sin embargo, los datos pueden estar subestimados por la falta de bases de datos adecuadas especialmente en países donde no existen buenos sistemas de registros o por la atención ambulatoria o de consulta privada que no siempre es registrada y actualizada. (3).

El embarazo ectópico puede presentarse con sangrado vaginal, dolor a nivel de región abdominal o ambos, representa aproximadamente el 18% de consultas del servicio de emergencias (3). Este aumento de la prevalencia, sobre todo en países considerados subdesarrollados se debe a las nuevas técnicas de reproducción asistida, por la fertilización in vitro, técnicas de transferencia de embriones y por el alto índice de cesáreas (4). Además, se suman factores de riesgo de gestaciones ectópicas como la edad avanzada, antecedentes de embarazo ectópico previo, infección pélvica o cirugía tubárica (incluida la ligadura de trompas), fumar, infertilidad, uso de métodos anticonceptivos como el Dispositivos Intrauterinos (DIU), pacientes con displasia uterina, trastornos endocrinos y malformaciones uterinas (5,6).

Entro los tipos de embarazo ectópico se encuentra el: embarazo cornual o intersticial, embarazo en el istmo, embarazo abdominal, embarazo en el ovario, y el embarazo cervical, todos estos tipos presentan una baja incidencia (3). La incidencia de embarazo cervical representa entre el 1% y 2%, son una amenaza grave para la vida de las mujeres grávidas (7). El embarazo en el istmo es difícil de manejar clínicamente; la incidencia de este tipo de embarazo es menor del 1%, y la del embarazo cornual está entre el 1% y el 7% (8). El embarazo abdominal representa el 1% y el embarazo ovárico oscila entre el 1 y 3% de los casos (3). En algunos casos puede darse la coexistencia de un embarazo ectópico con un embarazo intrauterino, el cual se conoce como embarazo heterotópico. La frecuencia del embarazo heterotópico es de 1 de 30 000 casos,

mientras que, el riesgo en las mujeres sometidas a fertilización in vitro es de 1 de 100 embarazos (9).

Un embarazo ectópico puede provocar en algunos casos shock hemorrágico o la muerte por una pérdida excesiva de sangre, o en otros casos llevarle a la mujer a una infertilidad (10); por lo cual es importante un diagnóstico precoz de este tipo trastornos (11). La evaluación diagnóstica inicial de un embarazo ectópico sospechoso incluye pruebas de ultrasonido transvaginal y pruebas séricas como BhCG (12–14). Las mujeres que presenten alguna sintomatología de embarazo ectópico roto como inestabilidad hemodinámica o manifestaciones clínicas de abdomen agudo, deben recibir atención médica de urgencia. Toda mujer en edad reproductiva sexualmente activa, que presente dolor abdominal o sangrado vaginal debe someterse a una prueba de detección de embarazo, independientemente de si usa anticonceptivos (14). Las mujeres que quedan embarazadas y tienen factores de riesgo significativos conocidos deben ser evaluadas para un posible embarazo ectópico incluso en ausencia de síntomas (15).

Por otra parte el diagnóstico de un embarazo ectópico también se basa en mediciones séricas de gonadotropina coriónica humana (hCG) combinadas con ecografía pélvica (1). Una sola medición de la concentración de hCG no puede diagnosticar la viabilidad o la ubicación de una gestación. Por lo que, se deben usar mediciones seriadas de la concentración de hCG con el fin de diferenciar los embarazos normales de los ectópicos (16).

El tratamiento médico con metotrexato (MTX) está indicado para las mujeres con sospecha clínica confirmada de embarazo ectópico, siempre que no presenten alteraciones hemodinámicas, haya integridad de la masa y que no tengan contraindicaciones para utilizar MTX. Estas pacientes pueden, si así lo deciden recibir también tratamiento quirúrgico (17). La mejor opción de tratamiento debe basarse en los síntomas clínicos, etapa reproductiva de la paciente, los resultados de laboratorio y las pruebas imagenológicas iniciales, además de la

elección de la paciente una vez que tenga la información suficiente para tomar una decisión en base a los beneficios y riesgos de cada protocolo (18). Las mujeres que eligen la terapia con metotrexato deben recibir asesoramiento sobre la importancia de la vigilancia de seguimiento (3).

La mayoría de los casos de embarazo ectópico tubárico que se han detectado a tiempo se resuelven satisfactoriamente con el manejo clínico mediante el uso de metotrexato o quirúrgico; sin embargo, un embarazo ectópico tubárico puede requerir una intervención quirúrgica inmediata cuando la paciente está inestable (3).

La dosis del tratamiento médico en los embarazos ectópicos implica la administración intramuscular de un medicamento antagonista de ácido isafólico como el metotrexato con una dosis única o múltiple, clásicamente en el primer día la dosis única de 50mg/m<sup>2</sup> de MTX debe disminuir un 15% los niveles séricos de hGC entre los 4 y 7 días, de lo contrario puede recibir 3 dosis extras de MTX pasando un día por 7 días (1). Desde 1982 el metotrexato se ha utilizado en la práctica clínica como la primera opción de tratamiento para este tipo de embarazos (19).

El metotrexato actúa mediante la interrupción de la síntesis de nucleótidos de purina y los aminoácidos serina y metionina, lo cual provoca que se inhiba la replicación celular (3). El metotrexato actúa deteniendo el crecimiento del óvulo fertilizado antes de que éste se rompa, se puede utilizar en las mujeres que están hemodinámicamente estables y sin líquido libre de masa confirmado con ultrasonido; además, las pacientes que usan este tipo de tratamiento deben estar en estricta observación ya que este medicamento afecta los tejidos como la médula ósea, mucosa gastrointestinal, epitelio respiratorio y es hepatotóxico (20).

Actualmente, no existen otras alternativas al metotrexato intramuscular como tratamiento médico para el embarazo ectópico; algunos ensayos que prueban la eficacia del metotrexato oral no han sido del todo satisfactorios, por los limitados

beneficios (5). Y muy pocos reportes de caso hablan del metotrexate intramuscular (21).

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento con MTX en los embarazos ectópicos son un embarazo intrauterino, cuando haya sospecha o confirmación de algún tipo de inmunodeficiencia, en casos moderados o graves de trombocitopenia, leucopenia, anemia, algún tipo de enfermedad pulmonar activa, o disfunción hepática o renal, úlceras gástricas activas, cuando la mujer este dando de lactar o haya inestabilidad hemodinámica por un embarazo ectópico roto (3).

## Planteamiento del problema

El riesgo de mortalidad por un embarazo ectópico es de 0,48 por 100000 nacidos vivos (1). En los Estados Unidos, la prevalencia estimada de embarazo ectópico es del 1% al 2%, y la de embarazo ectópico roto es del 2,7% (22). En Reino Unido el 45,6 % de las muertes tempranas durante el embarazo se asociaron con un embarazo ectópico (23,24).

Según el protocolo de seguimiento de Stovall (25) el tratamiento para este tipo de embarazos se recomienda una dosis única intramuscular de metotrexato en el primer día. Sin embargo, el protocolo de dos dosis introducido por Barnhart (24) en 2007 intentó cambiar la eficacia del tratamiento, pero hasta la actualidad los estudios no han demostrado que este protocolo sea satisfactorio, por lo que, aún existe una falta de consenso con respecto a qué régimen de dosificación es el óptimo, aunque la mayoría de investigaciones apoya a la dosis única de MTX.

Beguin et al (2), en su estudio indican que el metotrexato demostró una tasa de éxito del 80%, sin embargo, el MTX puede ser menos efectivo cuando los niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG) están por encima 5000 UI/L e incluso en estos casos no se recomienda el MTX como tratamiento. De igual manera, Dai et al (25), refieren que la dosis única de MTX disminuyó el 50% de los niveles de hCG entre los días 1 y 7, lo que indica que la especificidad y sensibilidad de este tratamiento es estadísticamente significativo. Así mismo, Khakwani et al (26), ratifican que el metotrexato con dosis única ofrece tasas de éxito superiores frente al protocolo de dos dosis. Por tal razón, se afirma que el metotrexato es un tratamiento adecuado y eficaz para el embarazo ectópico.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Los embarazos ectópicos siguen siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad para las mujeres en edad reproductiva alrededor del mundo, sin embargo, el tratamiento con una terapia de dosis única de MTX en pacientes con embarazos ectópicos seleccionados, da una eficiencia clínica comparable e importante, menos gastos, menos seguimiento y menor carga para los pacientes (27).

El tratamiento con una dosis única sistémica de metotrexato se ha convertido en un manejo seguro y eficaz con resultados prometedores para los embarazos ectópicos. Sin embargo, en los tipos de embarazos ectópicos tubáricos, el tratamiento rutinario con MTX no es el sugerido, se requiere de más estudios para identificar la mejor opción de seguimiento y demostrar que el MTX podría ser una alternativa segura (28).

El manejo del embarazo ectópico requiere de profesionales de la salud preparados y en ocasiones de un equipo multidisciplinario si el cuadro clínico se exacerba o se complica. Por lo tanto, este estudio pretende demostrar si el tratamiento médico con metotrexato es el adecuado y eficaz para solucionar un embarazo ectópico en pacientes clínicamente estables. Además, se pretende explicar si el impacto de los valores de hCG previos al tratamiento pueden determinar el tiempo de resolución del embarazo ectópico.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo General**

Evaluar la efectividad clínica de las intervenciones con metotrexate para el tratamiento del embarazo ectópico. revisión bibliográfica

### **Objetivos específicos**

- Describir las principales indicaciones según dosis y vías de administración del metotrexate para el tratamiento del embarazo ectópico
- Analizar la seguridad del uso del metotrexate en cuanto a los resultados de fertilidad y las complicaciones.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño metodológico**

Revisión bibliográfica

### **Criterios para la inclusión de estudios**

**Criterios de selección.** Se incluyeron estudios experimentales, ensayos clínicos controlados, publicados en idioma español e inglés que evalúan el uso del metotrexate, dosis, efectividad, complicaciones en el embarazo ectópico.

### **Métodos de búsqueda para la identificación de estudios**

Se realizó búsquedas en las principales bases de datos como son CENTRAL, MEDLINE, Embase, Clinical Trials, Sciencedirect, SCOPUS y Web of Science. Otras búsquedas se realizaron en el portal de búsqueda de la Organización Mundial de la Salud. De ser necesario, se contactó a médicos especialistas en el área para profundizar en la búsqueda de la información.

### **Selección de estudios**

La selección de los estudios se realizó con el apoyo del director de la tesis quien tienen formación y experiencia en el tema planteado, además del apoyo metodológico del asesor de tesis. De ser necesario, para la selección de los estudios se solicitó el apoyo de otro médico especialista en el tema. Se obtuvieron los estudios completos potencialmente relevantes y se determinó de forma independiente si cumplen con los criterios de inclusión predefinido de la revisión bibliográfica mediante un formulario elaborado previamente.

## **Extracción y síntesis de los datos extraídos**

Se extrajeron los datos de los estudios incluidos en un formulario de recopilación de datos especialmente diseñado que incluye el título, autor, años, tipo de estudio y resultados principales.

Las principales variables que fueron motivo de la síntesis de la información son las dosis, las vías de administración, el tiempo, las complicaciones y efectos colaterales. También se evaluó y describen los datos según las condiciones del embarazo ectópico.

## RESULTADOS

Hasta la actualidad, existen tres protocolos para la administración de metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico: 1) protocolo de dosis única (29), 2) protocolo de dos dosis (30) y 3) protocolo de dosis múltiple fija (31). Sin embargo, puede ser necesaria una dosis adicional para asegurar la resolución hasta en una cuarta parte de los pacientes (32). El tratamiento con metotrexato sistémico sin necesidad de cirugía alcanza tasas de éxito entre el 70% a 95%. Los niveles de hCG son los que determinan el número de dosis, si estos están bajos se debe considerar la dosis única y si estos están muy elevados es aconsejable dos dosis (33).

### Artículos analizados

#### Protocolo de tratamiento con metotrexato

Autor/año	País	Objetivo	Tipo de estudio	Conclusiones
Kurt T. Barnhart, MD, 2018 (3)	EEUU	Revisar la información sobre la comprensión actual del embarazo ectópico tubárico y proporcionar pautas para el diagnóstico y manejo oportuno	Revisión bibliográfica	La mayoría de los casos de embarazo ectópico que se detectan a tiempo pueden tratarse con éxito con cirugía mínimamente invasiva o con tratamiento médico con metotrexato.
Chun Yang 2017 (32)	China	Evaluar la efectividad y la seguridad entre diferentes protocolos de dosificación de metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico	Revisión sistemática y metaanálisis	La incidencia de efectos secundarios del régimen de dosis doble fue similar con el régimen de dosis única. Sin embargo, los efectos secundarios son más frecuentes en el régimen de dosis múltiples
Behnaz Khani 2020 (34)	Irán	Evaluar la dosis única y múltiple de MTX entre estos pacientes.	Estudio de ensayo clínico	Los regímenes de dosis única y multidosis no mostraron una diferencia significativa en cuanto al éxito del tratamiento.

### **Protocolo de dosis única**

El régimen de dosis única es el más simple de los tres regímenes; sin embargo, puede ser necesario una dosis adicional para asegurar la resolución hasta en una cuarta parte de las pacientes (34). La dosis única de MTX incluye 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular durante el primer día, los controles de hCG se deben realizar al cuarto y séptimo día; cuando la disminución de hCG sea mayor al 15%, se aconseja controles semanales hasta alcanzar el nivel de no embarazada; en cambio, si la disminución es menor al 15%, se debe administrar una nueva dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular con controles subsecuentes de hCG, si no se logra que estos disminuyan está indicado el tratamiento quirúrgico. Cuando los niveles de hCG se estabilicen o haya una tendencia a aumentar durante el tiempo de seguimiento, se debe considerar un embarazo ectópico persistente que requiere de nuevas dosis de metotrexate (3).

### **Protocolo de dos dosis**

El régimen de dos dosis sigue el mismo programa de control de hCG que el régimen de dosis única. En este protocolo se administrará una dosis de metotrexato de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular durante el primer día, la segunda dosis de metotrexato de 50 mg/m<sup>2</sup> se administrará al cuarto día con controles de los niveles de hCG durante el 4 y 7 día posteriores al tratamiento. Cuando se logre una disminución mayor del 15%, se aconseja nuevos exámenes con una frecuencia semanal hasta alcanzar niveles de no embarazo; en cambio, si la disminución es menor del 15%, se debe administrar una nueva dosis de metotrexato de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular al séptimo día con nuevos controles de los niveles de hCG: si se logra que estos disminuyan un 15% entre el séptimo y el onceavo día, entonces se debe realizar controles semanales hasta alcanzar los niveles de no embarazo; al contrario si la disminución es menor del 15% entre el séptimo y onceavo, se debe administrar una nueva dosis de metotrexato de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular el onceavo día con nuevos controles de hCG durante el día 14; en este momento, si los valores de hCG no disminuyen está indicado el tratamiento quirúrgico. Cuando los niveles de hCG se estabilicen o haya una tendencia a aumentar durante el tiempo de

seguimiento, se debe considerar un embarazo ectópico persistente que requiere de nuevas dosis de metotrexate (3).

### Protocolo de dosis múltiple

El régimen de dosis múltiples de metotrexato implica hasta 8 días de tratamiento con una administración alterna de MTX y ácido fólico, el cual servirá como dosis de rescate para minimizar los efectos adversos del metotrexato (32). En este tipo de protocolo se administrará 1 mg/kg de metotrexato por vía intramuscular en los días 1, 3, 5 y 7; alternando con ácido fólico de 1 mg/kg por vía intramuscular los días 2, 4, 6 y 8, con valoraciones de los niveles de hCG durante los días que se administra el metotrexato hasta conseguir una disminución del 15%. Cuando no se alcanza una disminución del 15% después de la cuarta dosis está indicado el tratamiento quirúrgico. Cuando los niveles de hCG se estabilicen o haya una tendencia a aumentar durante el tiempo de seguimiento, se debe considerar un embarazo ectópico persistente que requiere de nuevas dosis de metotrexate ,34).

### Comparativa entre los diferentes protocolos de MTX

<b>Autor/año</b>	<b>País</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Conclusiones</b>
Aviad Cohen, 2014 (35)	Israel	Determinar las tasas de éxito del metotrexato en embarazos ectópicos	Estudio de cohorte retrospectivo	Después de un seguimiento cuidadoso se puede decir que existe tasas de éxito del tratamiento con MTX en embarazos ectópicos progresivos
Chun Yang 2017 (32)	China	Evaluar la efectividad y la seguridad entre diferentes protocolos de dosificación de metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico	Revisión sistemática y metanálisis	Las tasas de éxito entre los tres protocolos fueron similares.
Kurt T. Barnhart 2003 (36)	EEUU	Comparar sistemáticamente el éxito y la prevalencia de los efectos	Estudio observacional	El régimen multidosis es más eficaz que el régimen de dosis única.

		secundarios de estos dos regímenes.		
Taejong Song 2016 (37)	Corea	Conocer si el protocolo de tratamiento de dos dosis de metotrexato mejora la tasa de éxito del tratamiento comparado con un protocolo de dosis única	Ensayo aleatorizado	El protocolo de dosis única con la opción de ampliar a una segunda dosis en caso de fracaso del tratamiento podría presentarse como el tratamiento para la mayoría de los casos de embarazo ectópico.
Snigdha ALUR-GUPTA, MD 2019 (38)	EEUU	Comparar las tasas de éxito, fracaso, efectos secundarios y las tasas de cirugía entre los protocolos de metotrexato.	Metaanálisis	El protocolo de dos dosis de metotrexato es superior al protocolo de dosis única para el tratamiento del embarazo ectópico en términos de éxito
Najmieh Saadati 2015 (39)	Irán	Comparar la terapia de dosis única y doble de metotrexato (MTX) en el tratamiento del embarazo ectópico.	Estudio controlado aleatorizado	La terapia de dosis única de MTX tiene suficiente poder y eficacia en el tratamiento del embarazo ectópico, sin embargo, en pacientes con niveles séricos más altos de $\beta$ -HCG, el éxito del tratamiento aumenta al usar el método de dosis doble.
Junhwan Kim 2017 (40)	Corea	Investigar el valor de corte (hCG) sérica previa al tratamiento individual para el éxito del tratamiento médico con un régimen de dosis única y dosis múltiples de metotrexato	Estudio controlado aleatorizado	Se recomienda el uso de un régimen de dosis única cuando la hCG sérica previa al tratamiento es <3026 UI/L, pero el régimen de dosis múltiples puede ser preferible cuando el nivel inicial de hCG sérica está entre 3026 y 3711 UI/L.
Behnaz Khani 2020 (34)	Irán	Evaluar la dosis única y múltiple de MTX entre estos pacientes.	Estudio de ensayo clínico	A menor dosis del fármaco se asocia menor riesgo de complicaciones, es seguro optar por la pauta monodosis

La evidencia de una revisión sistemática demuestra tasas de fracaso del 14,3% o más cuando los niveles de hCG previos al tratamiento son superiores a 5000 mUI/mL en comparación con una tasa de fracaso del 3,7% cuando los niveles de hCG son inferiores a 5000 mUI/mL. Otro predictor de fracaso es cuando se aplica

el tratamiento con MTX en un embarazo avanzado o de rápido crecimiento fetal (3,35).

Yang et al, (32) en su metaanálisis manifiestan una mayor incidencia de efectos secundarios con el protocolo de dosis múltiples en comparación al protocolo de dosis única, sin, embargo, las tasas de éxito entre los tres protocolos (dosis única, doble y múltiple) fueron similares. El régimen de dosis doble fue una alternativa eficaz y segura ante el protocolo de dosis única. Aunque concluyen que se necesitan más investigaciones de alta calidad para confirmar estos hallazgos y desarrollar el protocolo óptimo.

### **Dosis única versus dosis múltiple**

Estudios observacionales que compararon los regímenes de dosis única y de dosis múltiple indicaron que, aunque el régimen de dosis múltiple es estadísticamente más eficaz (92,7% frente a 88,1%, respectivamente), el régimen de dosis única se asocia con una mayor disminución del riesgo de efectos adversos (36). Sin embargo, en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios mostraron tasas similares de resolución exitosa con los regímenes de dosis única y dosis múltiples, pero el protocolo de dosis múltiple demostró mayor riesgo de reacciones adversas (32).

Otro estudio que compara el éxito del tratamiento tomando como base los valores previos de hCG inicial indican que los parámetros clínicos y de laboratorio previos al tratamiento fueron similares entre el grupo de dosis única y el grupo de dosis múltiples. La tasa de éxito del tratamiento fue del 64,2% en el grupo del régimen de dosis única y del 71,9% en el grupo del régimen de dosis múltiples. Los valores de hCG en suero previo al tratamiento son un indicador pronóstico independiente para el éxito del tratamiento en cada régimen. El valor de corte de hCG sérica para predecir el éxito del tratamiento fue de 3026 UI/L en el grupo de dosis única y de 3711 UI/L en el grupo de dosis múltiples (40).

### **Dos dosis versus dosis múltiple**

Una revisión sistemática y un metaanálisis mostraron tasas similares de resolución satisfactoria para los esquemas de dos dosis y dosis múltiple con un riesgo comparable de efectos adversos (32). Sin embargo, otros ensayos indican que, el régimen de dos dosis se asocia con un mayor éxito entre las mujeres con niveles iniciales altos de hCG (37). Con el protocolo de dosis múltiples hay una disminución no significativa de fracasos del tratamiento y una mayor probabilidad de efectos secundarios (38).

### **Dosis única versus dos dosis**

Un metaanálisis concluye que existe una mayor probabilidad de éxitos cuando se aplica el protocolo de dos dosis en comparación al de una dosis. Sobre todo, la probabilidad de curación es mayor cuando los valores de hCG son altos y hay una masa anexial grande. Otro beneficio del protocolo de dos dosis es que disminuye la probabilidad de terminar en una cirugía por rotura de trompas. El tiempo de seguimiento, en promedio es de 7,9 día para el protocolo de dos dosis; sin embargo la frecuencia con la que ocurren efectos secundarios es mayor comparado con el protocolo de dosis única (38).

La tasa de éxito con el esquema de dosis doble es mayor que con el esquema de dosis única, cifras de 79% y 69% respectivamente. Según la necesidad de cirugía y dosis extra de MTX estas son menores en el grupo de doble dosis con tasas del 15,8% versus el 18,8% y del 5,26% versus el 13,2%, respectivamente, y según la duración de la hospitalización, la eficacia fue significativamente menor en la dosis doble en comparación con la dosis única (39).

## DISCUSIÓN

Debido a la alta frecuencia de la enfermedad pélvica inflamatoria, fecundación in vitro, la incidencia de aborto y cesárea, está aumentando gradualmente la tasa de embarazos ectópicos (11). De tal manera que este tipo de embarazo requiere de un tratamiento según la necesidad de cada paciente con el fin de disminuir las cifras de morbimortalidad, para ello se ha propuesto un tratamiento intramuscular con MTX a una, dos o múltiples dosis.

En tratamiento con MTX a dosis única según Khani et al (34) tiene una tasa de éxito del 68,5%. Así mismo, el estudio de Song et al, indican que las tasas de éxito en el grupo con la misma dosis fueron del 82,6% (37). Mientras que, el tratamiento con una doble dosis tiene un éxito del 87%, sin embargo Song (37) indica que este éxito no es estadísticamente significativo. Khani et al, (34) igualmente en su estudio indican que el éxito del tratamiento con MTX de dosis múltiple fue del 64,8%. Sin embargo, un metaanálisis actual reveló que no hay diferencia en las tasas de éxito del tratamiento del embarazo ectópico entre los protocolos de dosis múltiples y el de doble dosis, el autor indica que observaron resultados similares en los análisis de subgrupos según el sitio de implantación (41).

Según la literatura, aproximadamente del 15% al 20% de las pacientes en el régimen de dosis única requieren una segunda dosis de metotrexato debido a una disminución subóptima del nivel de hCG sérica entre los días 4 y 7 (42). Así lo indica el estudio de Kim et al, (40) en el cual aproximadamente el 43,4% de las pacientes requirieron dosis adicionales de MTX en el tratamiento de los embarazos ectópicos.

Por otra parte, basado en los niveles de hCG Kim et al, (40) propone un régimen de acuerdo a los intervalos de hCG; cuando el nivel de hCG en suero sea  $\leq 3,026$ , se sugiere el régimen de dosis única debido a su eficacia y conveniencia. Sin embargo, cuando el nivel sérico de hCG fuese entre  $>3026$  UI/L y  $\leq 3711$  UI/L, se

puede preferir el régimen de dosis múltiples por ser más eficaz que el régimen de dosis única. Pero, si el nivel sérico de hCG está por encima de 3711 UI/L, se pueden utilizar ambos regímenes, dependerá de la preferencia del médico, aunque, se debe considerar un alto riesgo de intervención quirúrgica. En general, Alur et al, (38) describe que el protocolo de dos dosis resulta ser una alternativa significativamente con mayor éxito para el tratamiento del embarazo ectópico y, por lo tanto, una posibilidad de tratamiento significativamente de menor fracaso, comparado con el protocolo de dosis única. Estos hallazgos se mantienen en las pacientes con hCG más altos, así como en aquellas con una gran masa anexial. Además, la duración del seguimiento para las mujeres que reciben el protocolo de dos dosis reduce más de una semana en comparación con las mujeres que reciben el protocolo de dosis única.

El protocolo de dos dosis a comparación de dosis única tiene una tasa más alta de efectos secundarios, pero se debe indicar que la mayoría de los efectos secundarios descritos en previos estudios realizados han incluido síntomas leves y transitorios y ningún paciente ha requerido ser hospitalizado o necesitar de un manejo a largo plazo, ni los efectos secundarios impidieron la continuación del tratamiento (38). Sin embargo, Yuk et al, (41) en su estudio indican que los efectos adversos son menores en los protocolos de doble dosis comparados con el protocolo de dosis múltiple.

El protocolo de dos dosis es superior al protocolo de una sola dosis y actualmente debe considerarse una terapia de primera línea (38). Sin embargo, un ensayo aleatorizado informó que la eficacia de la dosis única con la doble es similar (43). Sin embargo, Kim et al, (40) en su análisis de subgrupos, también observó un éxito de tratamiento similar entre el grupo con y sin dosis adicional. Por lo tanto, es cuestionable si el régimen de dosis doble es superior al régimen de dosis única.

## CONCLUSIONES

- Los embarazos ectópicos siguen siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad entre las mujeres en edad reproductiva en todo el mundo. Los niveles séricos de hCG en serie y la ecografía transvaginal siguen siendo los pilares del diagnóstico de embarazos de ubicación desconocida y embarazo ectópico.
- El manejo del embarazo ectópico sigue siendo médico o quirúrgico, dependiendo de los parámetros clínicos, la preferencia del paciente y el criterio médico.
- Hasta el momento, el metotrexate es una de las mejores opciones de tratamiento no quirúrgico para el embarazo ectópico, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes protocolos de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brady PC. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(10):618-25.
2. Beguin C. Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: a retrospective single center study. 2019;11(4):7.
3. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e65-77.
4. Orozco EM, Sánchez-Durán MA, Bello-Muñoz JC, Sagalá J, Carreras E, Roura LC.  $\beta$ -hCG and prediction of therapeutic success in ectopic pregnancies treated with methotrexate, results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(6):695-9.
5. Brady PC. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(10):618-25.
6. Kakar-Bhanot R, Brahmbhatt K, Chauhan B, Katkam RR, Bashir T, Gawde H, et al. Rab11a drives adhesion molecules to the surface of endometrial epithelial cells. *Hum Reprod.* 2019;34(3):519-29.
7. Huang X, Saravelos SH, Li TC, Huang R, Xu R, Zhou Q, et al. Cervical cerclage in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;59:89-97.
8. Goto M, Hasegawa J, Arakaki T, Takita H, Oba T, Nakamura M, et al. Placenta previa with early opening of the uterine isthmus is associated with high risk of bleeding during pregnancy, and massive haemorrhage during caesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:7-11.
9. Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, Lopez de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril.* 2007;87(2):417.e9-417.e15.
10. Tulandi T. Angular Pregnancy, Interstitial Pregnancy, Caesarean Scar Pregnancy and Multidose Methotrexate. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(8):611-2.
11. Feng H, Zheng Y, Ke Y. Ultrasound vs. histologic findings in 40 patients with special types of ectopic pregnancy. 2021;13(7):10.
12. Kriebs JM, Fahey JO. Ectopic Pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 12 de noviembre de 2006;51(6):431-9.
13. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A, et al. Ectopic pregnancy: a review. *Arch Gynecol Obstet.* octubre de 2013;288(4):747-57.
14. San Román MV, Andía D, Lobato JL, Campelo T, Huarte M, Beiro E, et al. Tratamiento conservador del embarazo ectópico cornual. *Prog Obstet Ginecol.* marzo de 2006;49(3):139-43.

15. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):603-17.
16. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertil Steril*. 2012;97(1):101-106.e2.
17. American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(3):638-44.
18. Dardalas I, Rigopoulos P, Pourzitaki C. Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet*. octubre de 2019;300(4):1093-4.
19. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril*. junio de 1982;37(6):851-2.
20. Zhang J, Zhang Y, Gan L, Liu XY, Du SP. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):654.
21. Mercado AFM, López A. Tratamiento combinado con metrotexate sistémico e intrasacular de embarazo ectópico en cicatriz uterina previa. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2021;47(4):12.
22. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *ECTOPIC PREGNANCY*. 2020;101(10):8.
23. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. febrero de 2007;87(2):250-6.
24. Song T, Kim MK, Kim ML, 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*. 2015;0(0):1-7.
25. Dai Y, Zhang G, Zhu L, Lang J, Liu Z. Routine  $\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin Monitoring for Single-Dose Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(7):1195-9.
26. 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.
27. Davenport MJ, Lindquist A, Brownfoot F, Pritchard N, Tong S, Hastie R. Time to resolution of tubal ectopic pregnancy following methotrexate treatment: A retrospective cohort study. *PloS One*. 2022;17(5):e0268741.

28. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson ANA, Jamil A, Schramm K, et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):171-6.
29. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: An expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(6):1759-65.
30. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. febrero de 2007;87(2):250-6.
31. Rodi IA, Sauer MV, Jan Gorrill M, Bustillo M, Gunning JE, Marshall JR, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. *Fertil Steril*. 1986;46(5):811-3.
32. 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.
33. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):504-11.
34. 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.
35. 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*. 2014;211(2):128.e1-128.e5.
36. Barnhart K. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):778-84.
37. Song T, Kim MK, Kim ML, 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*. 2016;21(2):dev312.
38. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):95-108.e2.
39. Saadati N, Najafian M, Masihi S, Safiary S, Abedi P. Comparison of Two Different Protocols of Methotrexate Therapy in Medical Management of Ectopic Pregnancy. *Iran Red Crescent Med J [Internet]*. 2015 [citado 24 de

octubre de 2022];17(12). Disponible en:  
<https://archive.ircmj.com/article/17/12/16400-pdf.pdf>

40. Kim J, Jung YM, Lee DY, Jee BC. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(1):79.
41. Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;141(3):295-303.
42. Helmy S, Bader Y, Pablik E, Tiringir D, Pils S, Laml T, et al. Cut-off value of initial serum  $\beta$ -hCG level predicting a successful MTX therapy in tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:175-80.
43. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;116(1):67-71.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Daniela Anahí Padilla Garzón** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1401045438**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**TRATAMIENTO DE EMBARAZO ECTÓPICO CON METROTEXATO**” 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, 18 de noviembre del 2022



.....  
**DANIELA ANAHÍ PADILLA GARZÓN**

**C.I. 1401045438**