

ORIGINALES

# Embarazo ectópico tubárico: resultados del tratamiento médico con metotrexato

A.J. Rodríguez-Oliver, J. Fernández-Parra, A. Puertas y F. Montoya

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy and security of single dose intramuscular methotrexate in cases of uncomplicated tubal ectopic pregnancy.

**Material and methods:** From January 1988 until December 2003, forty-three women with ectopic pregnancy have been treated with 50 mg/m<sup>2</sup> of intramuscular metotrexate following the regime of Stovall et al.

**Results:** Thirty-six patients (83.8%) had a favourable response to treatment, although 4 of them needed an additional dose of the drug. Seven patients had surgery, (16.2%), 5 for ruptured ectopic pregnancy. There were 14 women with secondary effects (32.5%), although the majority of these (85.7%) were the appearance or increase of abdominal pain.

**Conclusions:** In our experience, single dose intramuscular methotrexate has notable efficacy and a more than acceptable index of secondary effects.

## INTRODUCCIÓN

El número de embarazos ectópicos se ha incrementado en los últimos años, no sólo por un aumento de su incidencia sino también por una mejora en el diagnóstico<sup>1-3</sup>. Aunque no se debe olvidar que constituye una de las principales causas de muerte en la gestación, el embarazo ectópico ha pasado de ser una amenaza para la vida a una enfermedad con posibilidad de tratamiento médico, lo que implica una disminución de los costes, una rápida recuperación y unos buenos resultados en cuanto a la fertilidad posterior<sup>4</sup>.

En la actualidad, el diagnóstico de embarazo ectópico se realiza, en la mayoría de los casos, con el em-

pleo de la ecografía transvaginal y la dosificación en sangre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG), y para llevarlo a cabo no es indispensable la realización de una laparoscopia<sup>5-7</sup>.

El metotrexato, en principio, se utilizó para el tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional pero, posteriormente, se comenzó a emplear para tratar el embarazo ectópico, inicialmente en casos con difícil abordaje quirúrgico (embarazos abdominales, intersticiales, cervicales, etc.) y más tarde se extendió a todas las localizaciones.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa y produce, en última instancia, un cese de la síntesis de ADN y de la multiplicación celular<sup>5</sup>. Los esquemas terapéuticos con metotrexato, tanto en relación con la vía de administración como con la dosificación, pueden ser variados, aunque la más utilizada ha sido la vía intramuscular en inyección única<sup>1</sup>. La tolerancia al tratamiento ha sido más que aceptable, y ha conseguido tener éxito en alrededor del 90%<sup>8-10</sup>. Nuestro propósito ha sido analizar los resultados obtenidos en el tratamiento del embarazo ectópico, con una dosis única de metotrexato por vía intramuscular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo con las características clínicas, analíticas, ecográficas y evolutivas de 43 pacientes diagnosticadas entre enero de 1998 y diciembre de 2003 de embarazo ectópico no roto y que recibieron tratamiento médico con metotrexato por vía intramuscular. El diagnóstico de embarazo ectópico se estableció mediante una valoración ecográfica transvaginal, la dosificación de  $\beta$ -hCG en sangre y, ocasionalmente, un legrado-biopsia, para descartar un posible aborto. Se diagnosticó embarazo ectópico en alguna de estas circunstancias: a)  $\beta$ -hCG en sangre

Aceptado para su publicación el 3 de febrero de 2004.

TABLA I. Evolución de los valores de  $\beta$ -hCG en sangre (mU/ml)

	MEDIA $\pm$ DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
$\beta$ -hCG al inicio	3.648,6 $\pm$ 4.614,5	373,5-30.338
$\beta$ -hCG a los 4 días	3.783,4 $\pm$ 4.538,3	248-25.337
$\beta$ -hCG a los 7 días	2.516,2 $\pm$ 3.764,7	6,9-20.778
Días hasta negativización	31,2 $\pm$ 13,4	7-76

$\beta$ -hCG: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana.

$\geq 1.500$  mU/ml sin que se visualizara gestación intrauterina en la ecografía transvaginal, b) imagen ecográfica evidente de gestación ectópica, o c) evolución anormal de los valores de  $\beta$ -hCG en sangre, definida como un incremento inferior al 60% en un intervalo de 48 h y sin que se aprecie gestación intrauterina en la ecografía transvaginal. En 4 pacientes con sangrado moderado se practicó legrado para descartar un aborto incompleto. Los criterios de inclusión son los más empleados en la bibliografía<sup>2,3</sup>:

1. Estado hemodinámico estable.
2. Tamaño del embarazo ectópico no mayor de 4 cm.
3. Ausencia de embrión con actividad cardíaca.
4. Ausencia de derrame peritoneal extrapelviano.
5.  $\beta$ -hCG en sangre  $> 1.000$  y  $< 10.000$  mU/ml.
6. Seguimiento asegurado.
7. Deseos de fertilidad futura.
8. Ausencia de antecedentes de enfermedades renales, hematológicas o hepáticas.
9. Hemograma, urea, creatinina y transaminasas normales.

La dosis de metotrexato administrada fue de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular, siguiendo el protocolo clásico de Stovall et al<sup>11</sup>. Se hicieron determinaciones de  $\beta$ -hCG en sangre a los 1, 4 y 7 días y, posteriormente, cada semana. En caso de elevación o descenso inferior al 15% entre los valores del día 4 y 7 o entre determinaciones semanales se repetía la dosis. Las pacientes con unos valores de  $\beta$ -hCG inferiores a 10 mU/ml se consideraban curadas. Todas las pacientes firmaron un documento de consentimiento informado para el tratamiento médico del embarazo ectópico. Se recogieron los efectos secundarios tras la administración del metotrexato.

## RESULTADOS

Hubo 43 pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico que cumplieron los criterios exigidos para

recibir tratamiento con metotrexato. La edad media  $\pm$  desviación estándar (DE) de las pacientes fue de 30,9  $\pm$  4,4 años, el 62,8% (27 mujeres) de las cuales eran nulíparas. En 4 pacientes (9,3%) existía el antecedente de un embarazo ectópico. En 11 casos no se pudo establecer correctamente la edad gestacional, 20 presentaban una amenorrea de 5-6 semanas, 13 de 7-8 semanas y en un caso la amenorrea era de 9 semanas. El motivo fundamental de consulta fue dolor abdominal en 27 casos, metrorragia en 13, y 3 pacientes no presentaban clínica alguna, por lo que el diagnóstico se realizó por ecografía.

El tamaño medio  $\pm$  DE del embarazo ectópico fue de 23,6  $\pm$  7,2 mm. En 3 mujeres se apreció la existencia de un embrión, aunque en ningún caso con actividad cardíaca. Quince pacientes mostraban la presencia de líquido en el fondo de saco de Douglas en cantidad escasa. En la tabla I se muestran los valores de  $\beta$ -hCG en sangre al inicio, así como su evolución. Hay que especificar que algunas pacientes no cumplían los criterios iniciales para realizar tratamiento con metotrexato: 6 pacientes con valores de  $\beta$ -hCG inferiores a 1.000 mU/ml recibieron metotrexato por deseo propio o por no presentar el descenso esperado en un segundo control; una paciente con 30.000 mU/ml deseó intentar tratamiento médico. Precizaron tratamiento quirúrgico (salpingectomía) 7 mujeres (16,2%), 5 por rotura tubárica y 2 por deseo expreso de la paciente. De las 36 mujeres que respondieron al tratamiento, 4 (10,4%) precisaron una segunda dosis de metotrexato por aumento de las cifras de  $\beta$ -hCG del cuarto al séptimo día; ninguna de ellas precisó tratamiento quirúrgico.

Se contabilizaron efectos secundarios en 14 casos (32,5%) tras la administración del fármaco, 12 mostraron aparición o aumento del dolor abdominal, una paciente padeció una erupción cutánea y otra presentó náuseas.

## DISCUSIÓN

Creemos, como otros autores<sup>5-7</sup>, que actualmente el diagnóstico de embarazo ectópico se puede realizar, y con suficientes garantías, valorando parámetros hormonales y ecográficos, y evitando así los riesgos vinculados a la anestesia y la cirugía. En la última década numerosas publicaciones han informando de los buenos resultados obtenidos en el tratamiento del embarazo ectópico con metotrexato, de manera que, en la actualidad, constituye una alternativa sólida al tratamiento quirúrgico.

De las distintas pautas de administración del metotrexato hemos elegido, al igual que la mayoría de los

autores<sup>6,9,10,12-19</sup>, la de Stovall et al<sup>11</sup> por su fácil aplicación y su buena tolerancia. Los criterios elegidos para seleccionar a las pacientes han sido los habituales en la bibliografía y, dados los resultados obtenidos en este trabajo, probablemente iremos extendiéndolos en el futuro, y aceptaremos a pacientes con valores de  $\beta$ -hCG superiores a 10.000 mU/ml y gestaciones extrauterinas con embriones con actividad cardíaca positiva. La paciente con 30.338 mU/ml de  $\beta$ -hCG se curó con una sola dosis de metotrexato.

En un metaanálisis llevado a cabo por Barnhart et al<sup>8</sup> en 2003 se estableció un 88,1% de éxitos con metotrexato por vía intramuscular en monodosis, y un 14,5% de las pacientes precisaron dosis adicionales. Los resultados son bastante similares en todos los estudios<sup>7,9,10,12-20</sup>. En nuestra casuística encontramos cifras similares: la tasa de curación es del 83,8%, y el 10,4% necesitó una segunda dosis; aunque hay que considerar que 2 de nuestras pacientes prefirieron la cirugía sin motivo médico que lo indicara, por lo que podríamos establecer una tasa de éxitos del 87,8%. Se analizaron las características clínicas y analíticas de los fracasos y no se encontró ninguna diferencia significativa respecto al grupo de éxitos, e incluso la cifra media de  $\beta$ -hCG fue inferior en el grupo de fracasos. Todas las pacientes que precisaron una segunda dosis de metotrexato se curaron. De las pacientes intervenidas, en 3 se comprobó que había una respuesta insuficiente en la evolución de la  $\beta$ -hCG. En nuestras cifras se puede comprobar cómo la media de la  $\beta$ -hCG en el cuarto día de la administración de metotrexato es superior a la de la determinación inicial, lo que se ha constatado en la bibliografía y que no debe llevarnos a decisiones precipitadas y equivocadas<sup>2,5</sup>.

El tiempo hasta la completa resolución coincide con lo publicado, y en nuestra experiencia es de una media de 31,2 días. Otros autores refieren cifras de entre 23,1 y 35,5 días<sup>6,7,9,12,14,17,19</sup>. Esto es importante a la hora de informar a la paciente, ya que es necesario que sepa que deberá completar el seguimiento hasta la negativización de la  $\beta$ -hCG, y que conozca que este período será de alrededor de un mes.

La aparición de efectos secundarios, que pueden considerarse de escasa trascendencia, es similar a la de otros autores<sup>8,9,18</sup>, y casi todos ellos se refieren al dolor abdominal. Se podría discutir la inclusión del dolor abdominal posterior a la administración de metotrexato como un efecto secundario. Nuestra opinión, compartida por otros autores<sup>2,4-6</sup>, es que se trata de un efecto debido al tratamiento pero no al fármaco en sí; además, dada la afección que estamos analizando, es difícil relacionar de forma taxativa el dolor con el empleo de metotrexato, aunque es cierto que en un

porcentaje no despreciable de casos se produce la aparición o una exacerbación del dolor abdominal los días posteriores a su administración.

Aunque el tratamiento estándar del embarazo ectópico continúa siendo el quirúrgico, cada vez es más frecuente encontrar a pacientes susceptibles de recibir tratamiento médico. Nuestros datos coinciden con los de la bibliografía y ponen de manifiesto los buenos resultados y una aceptable tolerancia con el empleo de metotrexato en el embarazo ectópico tubárico no roto.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con una dosis de metotrexato por vía intramuscular en los casos de embarazo ectópico tubárico no complicado.

**Material y métodos:** Desde enero de 1998 hasta diciembre de 2003 se ha tratado a 43 mujeres diagnosticadas de embarazo ectópico, con 50 mg/m<sup>2</sup> de metotrexato por vía intramuscular siguiendo la pauta de Stovall et al<sup>11</sup>.

**Resultados:** Treinta y seis pacientes (83,8%) respondieron de forma favorable al tratamiento, 4 de las cuales precisaron una dosis adicional del fármaco. Se intervino a 7 pacientes (16,2%), 5 de ellas por rotura del embarazo ectópico. Catorce mujeres (32,5%) presentaron efectos secundarios, la mayoría (85,7%) de los cuales consistía en la aparición o el aumento del dolor abdominal.

**Conclusiones:** Según nuestra experiencia, la terapia con el metotrexato por vía intramuscular en una dosis presenta una eficacia notable, con un índice de efectos secundarios más que aceptable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Matorras R, García A. Tratamiento no quirúrgico del embarazo ectópico tubárico. Prog Obstet Ginecol 1997;40:379-400.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of tubal pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington: ACOG Practice Bulletin n.º 3, 1998.
3. Balasch J, Barri P. Treatment of ectopic pregnancy: the new gynaecological dilemma. Hum Reprod 1994;9:547-58.
4. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. N Engl J Med 1993; 329:1174-81.
5. Barnhart K, Esposito M, Coutifaris C. Update on the medical treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2000;27:653-67.
6. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Non surgical treatment of ectopic pregnancy. N Engl J Med 2003;343:1325-9.
7. Fernández H, Capell-Alloué Y, Vincent S, Pauthier S, Audibert F, Frydman R. Randomized trial of conservative la-

- parocopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998; 13:3239-43.
8. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing «single dose» and «multidose» regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2003;101:778-84.
  9. Glock J, Johnson J, Brumsted J. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:716-21.
  10. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 67:421-33.
  11. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-7.
  12. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1840-8.
  13. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1584-7.
  14. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1354-8.
  15. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974-8.
  16. Pietrzak Z, Augustyniak T, Szram K, Cieslak J, Mixa D. Efficacy of methotrexate in the treatment of nonruptured ectopic pregnancy. A six year experience at Polish Mother's Memorial Institute. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:258-9.
  17. Stovall T, Ling F. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1759-65.
  18. Jiménez-Caraballo A, Rodríguez-Donoso G, Dueñas JL. Tratamiento con metotrexato del embarazo ectópico no complicado. Experiencia de 10 años. *Prog Obstet Ginecol* 2002;454:201-7.
  19. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1192-4.
  20. Hajenius PJ. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:774-9.