

ORIGINAL

Evaluación del tratamiento médico del embarazo ectópico con metotrexato

L. Sánchez-Hidalgo*, C. López de la Manzanara, A. Alpuente, R.A. Garrido,
L. Sánchez-Hipólito y A. González-López

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 7 de febrero de 2010; aceptado el 1 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 12 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Embarazo ectópico;
Metotrexato;
Tratamiento médico

Resumen

Objetivos: Evaluar la eficacia del tratamiento médico con metotrexato en el embarazo ectópico.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional del uso y eficacia del tratamiento médico con metotrexato en las pacientes diagnosticadas de embarazo ectópico en el Hospital General Universitario de Ciudad Real durante los años 2008 y 2009. Se administró dosis única intramuscular a aquellas pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se consideró fracaso del tratamiento médico cuando después del mismo fue necesario tratamiento quirúrgico. Se analizaron los costes económicos del tratamiento médico y quirúrgico.

Resultados: Se diagnosticaron 63 casos de embarazo ectópico. Cuarenta pacientes (63,5%) fueron tratadas con metotrexato, y 23 (36,5%) fueron directamente intervenidas quirúrgicamente (salpingectomía laparoscópica) por no cumplir criterios de inclusión en el protocolo de tratamiento médico. De las que recibieron metotrexato, 30 pacientes (82,5%) necesitaron sólo una dosis y 10 (17,5%) precisaron 2 dosis. El tratamiento con metotrexato tuvo éxito en 30 pacientes (75%) y fracasó en 10 (25%), realizándoseles una salpingectomía laparoscópica. El coste por proceso del tratamiento médico fue de 580 euros, menor que el coste del tratamiento quirúrgico laparoscópico, 3.465,8 euros.

Conclusiones: El tratamiento con metotrexato del embarazo ectópico en pacientes seleccionadas es igual de eficaz que el tratamiento clásico con laparoscopia con un menor coste económico y con una gran aceptación por parte de la paciente.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ectopic pregnancy;
Methotrexate;
Medical treatment

Evaluation of medical treatment with methotrexate in ectopic pregnancy

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy of medical treatment with methotrexate in ectopic pregnancy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lhucia@hotmail.com (L. Sánchez-Hidalgo).

Material and methods: We performed a prospective observational study of the use and effectiveness of medical treatment with methotrexate in patients diagnosed with ectopic pregnancy in the Ciudad Real University General Hospital from 2008 to 2009. A single intramuscular dose was administered in patients who met the inclusion criteria. Medical treatment was considered to have failed when surgery was required. We analyzed the economic costs of medical and surgical treatment.

Results: We diagnosed 63 cases of ectopic pregnancy. Forty patients (63.5%) were treated with methotrexate, and 23 women (36.5%) who did not meet the criteria for inclusion in the protocol for medical treatment were treated surgically (laparoscopic salpingectomy). Among patients who received methotrexate, 30 (82.5%) required only one dose and 10 (17.5%) required two doses. Methotrexate treatment was successful in 30 patients (75%) and failed in 10 (25%), who underwent a laparoscopic salpingectomy. The cost per case of medical treatment was 580 €, which was less than the cost of laparoscopic surgical treatment (3,465.8 €).

Conclusions: Methotrexate treatment of ectopic pregnancy in selected patients is as effective as the standard treatment with laparoscopy with less cost and with high acceptance by patients.
© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La incidencia del embarazo ectópico (EE) se ha incrementado en la mayor parte de los países desarrollados en las dos últimas décadas, estimándose actualmente en torno al 1-2% de todas las gestaciones^{1,2,4,6,8,9}. Sin embargo, la morbilidad materna asociada al EE ha disminuido considerablemente gracias al diagnóstico precoz del mismo^{2,5,7,9,10}. Un gran índice de sospecha clínico, junto a la combinación de los niveles séricos de βHCG y el uso precoz de la ecografía transvaginal, ha permitido detectar y tratar el EE antes de que se produzca su rotura^{4,6,8,9}, lo que ha supuesto un cambio radical en el tratamiento del mismo. Si bien la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en los casos de rotura de EE, el tratamiento médico con metotrexato (MTX) aparece como una opción eficaz y segura para los casos de EE en pacientes seleccionadas (estables y sin signos de rotura)^{1,4,5,7,9}. El tratamiento del EE con MTX ha demostrado ser más coste-efectivo que la cirugía (salvo casos con niveles de βHCG iniciales elevados o presencia de latido embrionario) y tener tasas de éxito y seguridad similares^{1,3,4}. Desde que el MTX comenzó a usarse por primera vez para tratar el EE en 1982^{4,7} han sido varios los protocolos de administración utilizados. Los más empleados son el protocolo de «múltiples dosis» y el más reciente de «dosis única». El primero consiste en la administración de MTX y leucovorina (ácido folínico) en días alternos hasta que las cifras de βHCG comienzan a disminuir (MTX 1 mg/kg intramuscular los días 0, 2, 4, 6, alternando con ácido folínico 0,1 mg/kg vía oral los días 1, 3, 5, 7). El segundo incluye la administración de MTX en dosis única de 50 mg/m² intramuscular sin añadir ácido folínico. Si bien las tasas de éxito son ligeramente superiores con la administración de múltiples dosis, los efectos secundarios son menores con una única dosis^{1,4-7,9,10}.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia para la resolución del embarazo ectópico con el protocolo del tratamiento médico con MTX de nuestro centro y comparar los costes económicos con los del tratamiento clásico quirúrgico laparoscópico.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo observacional del uso y eficacia del tratamiento médico con MTX (dosis de 50 mg/m², intramuscular) en las pacientes diagnosticadas de embarazo ectópico en el Hospital General de Ciudad Real durante los años 2008 y 2009. El protocolo de administración empleado fue el adoptado por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO, 2006)¹. Los criterios de inclusión y exclusión del tratamiento con MTX quedan reflejados en la tabla 1. Una vez aceptado el tratamiento médico y firmado el consentimiento, se extrajo un hemograma, grupo sanguíneo y Rh y una bioquímica completa a la paciente. En ausencia de alteraciones analíticas se administró una única dosis de 50 mg/m² de MTX intramuscular en región glútea, así como una dosis de gammaglobulina anti-D en las pacientes Rh negativas. Se dio el alta inmediata a la paciente,

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento médico con metotrexato

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Mujer sana, hemodinámicamente estable	- Enfermedad renal o hepática grave
- Ausencia de signos de rotura (dolor, hemoperitoneo)	- Leucocitos < 2.000/mm ³ , plaquetas < 100.000/ ³ , GOT y GPT > 30 UI/l, creatinina > 1,5 mg/dl
- Diámetro máximo del huevo < 4 cm	- Contraindicación para administración de metotrexato
- βHCG < 5.000 mUI/ml	- Tratamiento actual con AINE o diuréticos
- Ausencia de latido embrionario	- Paciente sin deseo de controles posteriores
- Consentimiento informado	- Embarazo ectópico heterotópico

Tabla 2 Protocolo de seguimiento del tratamiento con dosis única de metotrexato

Día de tratamiento	Analítica	Intervención
Pretratamiento	βHCG, hemograma, GOT, GPT, Creatinina, grupo y Rh	Confirmación de embarazo ectópico Gammaglobulina anti-D si Rh negativo
0	βhcg	MTX 50 mg/m ² i.m.
4	βHCG y hemograma	MTX 50 mg/m ² i.m.
7	βHCG	MTX 50 mg/m ² i.m. si descenso de βHCG < 15% entre días 4 y 7 y repetir mismo seguimiento; si descenso > 15%, βHCG semanal hasta ser < 10 mUI/ml

entregándole una hoja de recomendaciones informativa de posibles efectos asociados al tratamiento (dolor abdominal, metrorragia o posible aumento de los niveles de la βHCG al 4.º día) y de indicaciones a seguir (analgesia con paracetamol 1 g/6-8 h, reposo relativo, abstinencia de relaciones sexuales, evitar gestación en los 4 meses siguientes). El protocolo de seguimiento se resume en la **tabla 2**. Se citó a la paciente en consulta para control al 4.º día de hemograma y βHCG y para nuevo control βHCG al 7.º día. Se realizaron controles semanales de βHCG hasta alcanzar valores < 10 mUI/ml. Cuando la cifra de βHCG entre el 4.º y 7.º día no disminuyó en al menos el 15%, se administró una 2.ª dosis de MTX, continuando con el mismo seguimiento descrito previamente. Si tras la 2.ª dosis no se consiguió respuesta (βHCG < 15% del 7.º día), se ingresó a la paciente para realizar tratamiento quirúrgico laparoscópico. Se evaluaron las complicaciones tanto del tratamiento médico como quirúrgico. La Unidad de Contabilidad Analítica del Servicio de Control de Gestión del Hospital General Universitario de Ciudad Real facilitó los costes del tratamiento del embarazo ectópico, tanto médico como quirúrgico, durante el periodo incluido en el estudio.

Resultados

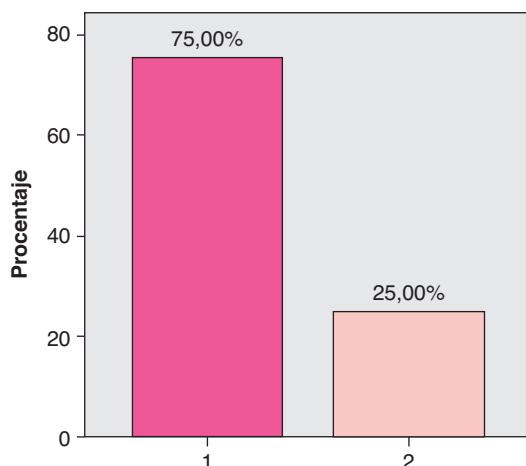
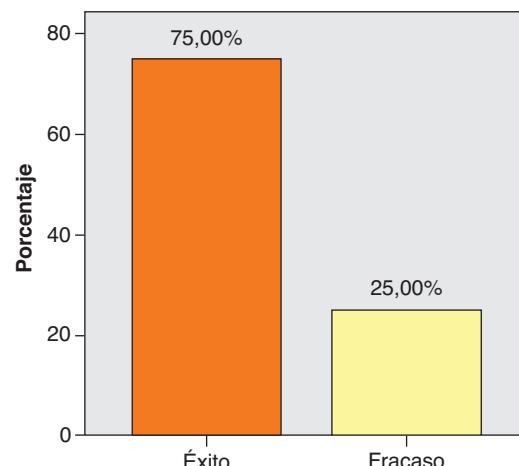
Se diagnosticaron un total de 63 casos de embarazo ectópico. La edad media de las pacientes fue 32,7 años. Cuarenta pacientes (63,5%) cumplieron los criterios para recibir

tratamiento médico con MTX y fueron incluidas en el estudio. Se excluyeron 23 pacientes en las que se realizó salpingectomía laparoscópica de entrada. Las causas de tratamiento quirúrgico inicial fueron: embarazo ectópico roto (13 casos), cifras de βHCG > 5.000 mUI/ml (4 casos), presencia de latido embrionario (4 casos) y tamaño del saco > 4 cm (2 casos).

De las pacientes que recibieron tratamiento médico, 30 (75%) precisaron sólo una dosis de MTX, y por el contrario 10 (25%) necesitaron una 2.ª dosis (**fig. 1**). El tratamiento con MTX tuvo éxito en 30 pacientes (75%) y fracasó en 10 (25%), todas ellas habían recibido sólo una dosis de MTX, y se les practicó posteriormente una salpingectomía laparoscópica por presencia de hemoperitoneo y rotura del embarazo ectópico (**fig. 2**). No se presentó ninguna complicación en las usuarias de MTX, mostrando una muy buena aceptabilidad del tratamiento.

Análisis de costes

Cada caso de embarazo ectópico intervenido quirúrgicamente (salpingectomía laparoscópica) requirió un día de ingreso hospitalario, y supuso un coste total de 3.465,8 €. Cada caso de embarazo ectópico tratado con una dosis de MTX supuso un coste total de 580 €, en aquellos en los que fueron necesarias 2 dosis, el coste ascendió a 743 €. El coste por proceso en el tratamiento médico fue calculado incluyendo el precio de: atención en servicio de urgencias

**Figura 1** Número de dosis de MTX.**Figura 2** Resultado del tratamiento con MTX.

(135,28 €), valoración por ginecólogo (tiempo medio de 15 min = 13,1 €), hemograma (5,51 €), determinación de β HCG (1,97 €), bioquímica (5,51 €), ecografía vaginal (51,04 €), vial de 50 mg de MTX (1,61 €; puesto que la dosis media administrada fue de 75 mg, el coste asciende a 2,53 €) y consulta sucesiva de control en días 4.^o y 7.^o (47,83 € cada una).

Discusión

El objetivo de nuestro estudio fue describir las tasas de éxito y fracaso obtenidas tras la aplicación del protocolo de dosis única de MTX en pacientes diagnosticadas de embarazo ectópico. Se definió fracaso del mismo a la necesidad de realizar cirugía (bien por sospecha de rotura o bien por cifras de β HCG en meseta)^{1,2,7}. Un 36,5% de las pacientes no cumplían los criterios de inclusión (embarazo ectópico roto en 13 casos, cifra de β HCG > 5.000 mUI/ml en 4 casos, presencia de latido embrionario en 4 casos y tamaño del huevo > 4 cm en 2 casos), y les realizó una salpingectomía laparoscópica. Sin embargo, 40 pacientes (63,5%) fueron incluidas en el estudio al cumplir criterios para recibir tratamiento médico con MTX, obteniendo una tasa de éxito del 75%. Estos datos fueron comparables a los obtenidos en estudios previos. Benoit et al, en un estudio realizado con 419 mujeres, presentaron una tasa de éxito del 75,4%. En 295 necesitaron sólo una dosis de MTX, en 21, 2 dosis, y 103 fueron intervenidas². Una revisión publicada por la *American Society for Reproductive Medicine* en 2008 señaló tasas de éxito del tratamiento con dosis única de MTX del 88,1%, frente a un 92,7% en el protocolo de múltiple dosis; las tasas de fracaso fueron menores con cifras de β HCG < 5.000 mUI/ml⁴. Farquhar reflejó tasas de éxito del 86-93% y del 90-92% con el protocolo de múltiple dosis y dosis única, respectivamente⁵. En un estudio prospectivo y aleatorizado publicado por Sowter et al, en el que se comparó el efecto del tratamiento con dosis única de MTX frente a la cirugía, se obtuvo un éxito con el primero del 65%, y del 93% con la salpingectomía laparoscópica⁸.

El tratamiento médico con dosis única de MTX fracasó en un 25% de los casos (10 pacientes); todas habían recibido una sola dosis de MTX. Acudieron a urgencias por dolor abdominal intenso y presencia de hemoperitoneo en la ecografía vaginal, compatibles con rotura del embarazo ectópico, siendo intervenidas quirúrgicamente. Se han postulado varios factores predictivos de fracaso del tratamiento con dosis única de MTX. La cifra inicial de β HCG es el único factor que ha demostrado ser predictor del éxito o fracaso del tratamiento con MTX en pacientes estables^{1,2,4-7,10}. Si bien es conocida la relación inversamente proporcional entre cifras de β HCG y tasa de éxito del tratamiento, no se ha podido establecer aún el valor de β HCG a partir del cual no deba administrarse MTX. Estudios previos han mostrado las mayores tasas de fracaso con cifras iniciales de β HCG > 5.000 mUI/ml^{1,2,4-7,10}, por lo que la mayoría de los protocolos (incluido el nuestro) han asumido como criterio de exclusión cifras de β HCG > 5.000 mUI/ml. Otros factores predictores del fallo del tratamiento con MTX son: tamaño del huevo > 4 cm, presencia de latido cardiaco embrionario en masa anexial, presencia de hemoperitoneo, rápido incremento de las cifras de β HCG (> 50%/48 h) previo al MTX y la elevación rápida y continua de las cifras de β HCG durante la admi-

nistración de MTX, aunque no han demostrado significación estadística^{1,2,4-7,10}.

El tratamiento con MTX fue más coste-efectivo que la laparoscopia en las pacientes candidatas al tratamiento médico^{4,5,7,10}. En nuestro estudio, cada caso de embarazo ectópico tratado mediante cirugía supuso un coste de 3.465,8 € (incluyendo un día de ingreso). Cada caso de embarazo ectópico tratado con una sola dosis de MTX ascendió a 580 y a 743 € cuando se administraron 2 dosis. El abordaje quirúrgico de cada caso multiplicó por 6 el coste del proceso al compararlo con el tratamiento con una sola dosis de MTX. El importante ahorro económico, junto a la buena tolerancia del fármaco, ausencia de efectos secundarios y ausencia de complicaciones derivadas de una cirugía mostraron que el tratamiento con MTX fue una buena opción terapéutica.

Como conclusión, podemos afirmar que, aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con embarazo ectópico complicado, el tratamiento con dosis única de MTX (50 mg/m²) ha demostrado ser seguro y más coste-efectivo en pacientes estables y con cifras iniciales de β HCG < 5.000 mUI/ml, además de haber disminuido considerablemente los costes y la morbilidad para la paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Embarazo Ectópico. Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. 2006. [consultado 11/2010]. Disponible en: http://www.prosego.com/docs/documentos_consenso/consenso2004/embarazo2004.pdf.
- Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, Larraín D, Jaffreux P, Aublet-Cuvelier B, et al. Predictive factors of failure in management of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate:a general population-based análisis from the Auvergne Register, France. Fertil Steril. 2011;95:401-4, 404. e1. Epub 2010 Sep 18.
- Barnhart K, Hummel AC, Sammel MC, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2007;87:250-6.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Appropriate use of medical therapy of early ectopic pregnancies is discussed. Fertil Steril. 2008;90 (5 Suppl):S206-212.
- Farquhar CM. Ectopic pregnancy. Lancet. 2005;366:583-91.
- Barnhart K, Esposito M, Coutifaris C. An update on the medical treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am. 2000;27:653-66.
- Mukul LV, Teal SB. Current management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am. 2007;34:403-19.
- Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 2001;108:192-203.
- Van Mello NM, Mol F, Adriaanse AH, Boss EA, Dijkman AB, Doornbos JP, et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy:A randomised controlled trial. BMC Women's Health. 2008;8:10.
- Erdem M, Erdem A, Arslan M, ÖÇ A, Biberoglu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2004;270:201-4.