

180 **Begoña Adiego Burgos**
María Herrera de La Muela
Felipe Ojeda Pérez
María Dolores Merinero Palomares
Manuel Víctor Albi González
Antonio López Salvá

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

Correspondencia:

Dra. M. Herrera de La Muela.
P.º San Francisco de Sales, 23, portal 2, 10.º B. 28003 Madrid.
España.
Correo electrónico: mherrera@fhacorcon.es

Fecha de recepción: 16/2/2006.

Aceptado para su publicación: 15/9/2006.

Tratamiento médico del embarazo ectópico instersticial: descripción de un caso clínico

*Conservative medical
management of interstitial
ectopic pregnancy: a case report*

RESUMEN

El manejo tradicional del embarazo ectópico intersticial implica laparotomía y resección cornual. Los recientes avances en ultrasonografía y el desarrollo de técnicas sensibles de determinación de beta-hCG han conducido a un diagnóstico cada vez más temprano de estos casos permitiendo el empleo de opciones terapéuticas conservadoras, como el metotrexato sistémico, que se presenta como una opción segura y eficaz. Presentamos un caso de embarazo ectópico intersticial resuelto con éxito con metotrexato.

PALABRAS CLAVE

Embarazo ectópico intersticial. Laparoscopia.
Metotrexato. Histeroscopia.

ABSTRACT

Traditional management of interstitial pregnancy involves laparotomy with cornual resection. Recent advances in transvaginal ultrasonography and sensitive beta-hCG assays have led to earlier diagnosis of these cases. We report a case of

interstitial pregnancy successfully treated with parenteral methotrexate. Prompt recognition of interstitial pregnancy allows conservative approachment and systemic methotrexate presents as an effective and safe option.

KEY WORDS

Interstitial ectopic pregnancy. Laparoscopy.
Methotrexate. Hysteroscopy.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de embarazo ectópico se ha incrementado en las pasadas 3 décadas para estabilizarse en los últimos años en torno a 19 de cada 1.000 embarazos. Reviste interés el hecho de que algunas formas infrecuentes, como el embarazo intersticial y heterotópico, en la actualidad se observen más a menudo debido fundamentalmente a la práctica creciente de técnicas de reproducción asistida¹⁻³.

El embarazo ectópico intersticial se define como la implantación de la gestación en la porción intersticial de la trompa de Falopio, que corresponde a su tramo proximal y está incluida en la pared muscular del útero, con un diámetro de 0,7 mm y una longi-

tud de 1-2 cm, de trayecto ligeramente tortuoso y que se extiende oblicuamente hacia arriba y afuera desde la cavidad uterina. El miometrio permite que la gestación se desarrolle y la protege de la rotura hasta las 7-16 semanas, en que ésta suele presentarse como una hemorragia fatal debido a la alta vascularización de esta zona. Estrictamente hablando, el embarazo ectópico intersticial debe distinguirse del cornual, que asienta sobre un cuerno rudimentario, y del angular, en el que el saco se implanta en la cavidad uterina proximal al ostium tubárico.

La incidencia del embarazo ectópico intersticial también se ha incrementado en los últimos años y representa un 2-4% de los embarazos tubáricos. Sin embargo, y al contrario que el ectópico ampular, mantiene unas tasas relativamente altas de mortalidad, en torno al 2-2,5%⁴.

Los factores de riesgo son similares a los del embarazo ectópico en general, pero incluyen una circunstancia exclusiva, como es el antecedente de salpingectomía homolateral^{3,5,6}.

A pesar de que la combinación de la ecografía transvaginal con la determinación de valores de beta-hCG ha revolucionado el diagnóstico de embarazo extrauterino^{7,8}, el ectópico intersticial sigue planteando un reto diagnóstico.

La ecografía transvaginal ofrece para esta enfermedad una sensibilidad del 80% y una especificidad de 98% y se han descrito varios signos ecográficos característicos⁹⁻¹¹, aunque la diferenciación de una gestación angular es difícil y la confusión frecuente¹¹.

La visión directa del útero mediante laparoscopia es útil cuando la ecografía no puede diferenciar entre embarazo intersticial, cornual o angular. De igual manera, la histeroscopia puede ser de gran ayuda al comprobar la presencia de una dilatación acusada del ostium tubárico por la presencia de tejido trofoblástico^{12,13}.

El tratamiento clásico del ectópico intersticial ha sido hasta hace un tiempo la cirugía abierta con resección cornual o histerectomía, básicamente debido a las implicaciones clínicas del diagnóstico tardío. La tendencia actual hacia la identificación temprana ha modificado esta conducta, y ya se han descrito múltiples casos tratados con éxito mediante técnicas laparoscópicas para resección cornual, salpingotomía o cornuostomía¹⁴. La mayoría de los métodos implican el uso de vasopresina intramiometrial al co-

mienzo del procedimiento para minimizar la pérdida sanguínea y mejorar la visualización. Alternativa o adicionalmente, la hemostasia puede conseguirse mediante ligadura o torniquete de las ramas ascendentes de los vasos uterinos o mediante aplicación de suturas *endoloop* o en bolsa de tabaco en la base de la zona de implantación¹⁵. En casos de tratamiento conservador, el embarazo ectópico puede extraerse mediante hidrodisección, fórceps, aspiración o legrado suave pero, en cualquier caso, es necesario asegurar la extirpación completa del tejido trofoblástico.

También se ha descrito el uso de la histeroscopia, combinada o no con laparoscopia, para la aspiración o el microlegrado del ectópico intersticial^{12,16}. Asimismo, se han referido casos de localización proximal resueltos con legrado por aspiración con control laparoscópico¹⁷ o el uso de embolización selectiva de la arteria uterina¹⁸ como alternativas de tratamiento conservador.

El tratamiento médico del embarazo ectópico con metotrexato tiene una aceptación y éxito reconocidos y basados en la evidencia^{3,19}, pero su uso en el ectópico intersticial es mucho menos común. Se han descrito múltiples regímenes de administración por vía sistémica o inyección local con control ecográfico, laparoscópico o histeroscópico, aunque la sistémica es la vía más empleada¹⁶ con tasa global de éxito superior al 80%^{3,20}.

La posibilidad de rotura uterina durante un embarazo posterior se ha descrito como una complicación de este tipo de embarazos ectópicos^{12,21,22}. Los casos referidos son aislados y no hay evidencia clara sobre el riesgo de esta complicación después del tratamiento médico. No obstante, se aconseja un seguimiento prenatal atento en mujeres con historia de embarazo intersticial y algunos autores recomiendan una cesárea electiva a término para prevenir la rotura uterina durante el parto⁴.

CASO CLÍNICO

Secundigesta de 35 años de edad, sin antecedentes personales de interés, con historia de un parto anterior eutócico a término y sin factores de riesgo para embarazo ectópico, salvo el hecho de haber sido portadora de un dispositivo intrauterino (DIU) hasta 3 meses antes de la actual gestación.



Figura 1. Saco gestacional excéntrico con embrión en su interior.

La paciente se presentó en nuestra consulta en la octava semana de gestación con sangrado vaginal escaso e indoloro. La exploración clínica no mostró hallazgos patológicos, el valor de beta-hCG era de 17.884 mU/ml y la ecografía revelaba la presencia de una cavidad uterina vacía y un saco gestacional alojado en el cuerno derecho de 36 mm de diámetro medio, en cuyo interior se observaba la presencia de un embrión con una longitud cráneo-caudal (CRL) de 7 mm sin evidencia de latido cardíaco (fig. 1). El saco gestacional estaba rodeado de una fina capa de miometrio y separado de la línea endometrial por una línea ecogénica de 9 mm (fig. 2). No había líquido libre en el saco de Douglas ni en el resto de la cavidad abdominal.

Ante la sospecha de embarazo ectópico intersticial y para descartar un embarazo cornual o angular, se realizó una histeroscopia diagnóstica, que confirmó la existencia de una cavidad uterina vacía y un ostium tubárico derecho dilatado, a través del cual se observaba la presencia de tejido trofoblástico.

Con el diagnóstico de embarazo ectópico intersticial no accidentado, y ante la estabilidad hemodinámica de la paciente y la ausencia de signos de rotura, se propuso un tratamiento médico que la paciente aceptó.

Tras comprobar la ausencia de alteraciones analíticas que contraindicaran el tratamiento se administró 50 mg/m² de metotrexato i.m.

Tres días después, la paciente consultó por dolor abdominal. Los datos clínicos y analíticos no suge-



Figura 2. Saco gestacional excéntrico con embrión en su interior y cavidad uterina vacía en la derecha de la imagen y signo de la «línea intersticial».



Figura 3. Saco gestacional al tercer día postratamiento, sin cambios significativos.

rían la existencia de rotura. La apariencia ecográfica no mostraba cambios significativos respecto al estudio inicial (fig. 3) y el título de beta-hCG era de 19.693 mU/ml. Tampoco se demostraron efectos secundarios del tratamiento, salvo una leve estomatitis. Ante la estabilidad del cuadro se decidió continuar con tratamiento expectante y se programaron controles de beta-hCG a los 7 días de la administración de metotrexato y semanales en adelante. Los valores de beta-hCG disminuyeron progresivamente para negativizarse a la sexta semana (figs. 4 y 5).

En todo momento la paciente se mostró asintomática y reanudó sus menstruaciones regulares a

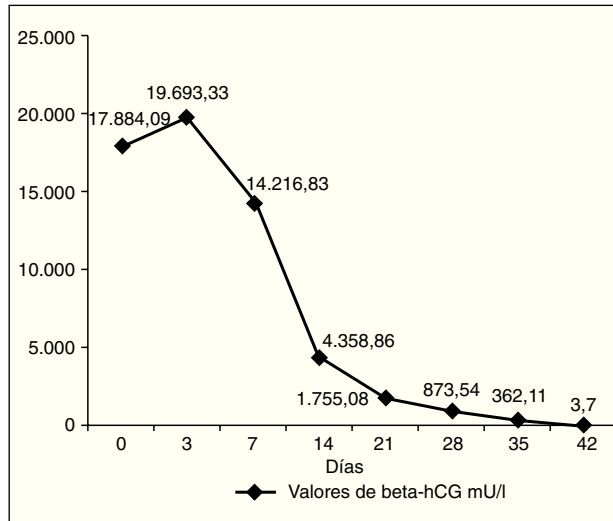


Figura 4. Evolución de valores absolutos de beta-hCG.

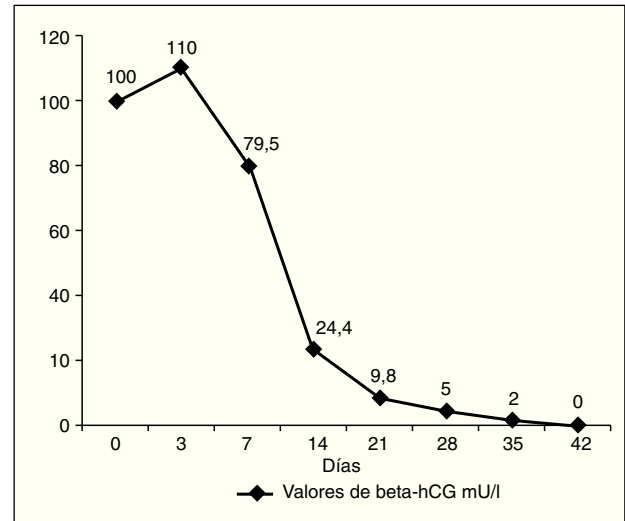


Figura 5. Evolución de valores porcentuales de beta-hCG



Figura 6. Saco gestacional a las 2 semanas de tratamiento con diámetro medio de 28 mm.



Figura 7. Saco gestacional a las 6 semanas postratamiento.



Figura 8. Saco gestacional a las 12 semanas postratamiento.

partir de la cuarta semana. A pesar del descenso y la negativización de los títulos de beta-hCG, la imagen ecográfica persistió durante 16 semanas, y progresivamente el tamaño del saco gestacional disminuyó hasta desaparecer por completo al quinto mes (figs. 6-8).

Cinco meses después del tratamiento, la paciente quedó de nuevo gestante, y se comprobó una gestación evolutiva intraútero en la quinta semana. La gestación evolucionó en todo momento con absoluta normalidad y en la semana 38 se produjo un parto espontáneo eutócico, en el que se obtuvo un

184 recién nacido varón de 2.960 g, con test de Apgar de 10/10 y pH AU de 7,32. En ningún momento durante el trabajo de parto o en el puerperio hubo signos que sugirieran una complicación por rotura uterina.

DISCUSIÓN

Aunque el embarazo ectópico intersticial es una entidad infrecuente, representa una causa importante de morbilidad materna, cuya frecuencia se anticipa en aumento debido al uso creciente de técnicas de reproducción asistida.

Los recientes avances diagnósticos permiten en la actualidad una detección precoz antes de la rotura y posibilitan un uso creciente de tratamientos conservadores.

El diagnóstico del embarazo ectópico intersticial sigue planteando dificultades. La combinación de un alto índice de sospecha clínica unido a la determinación de los valores de beta-hCG y la ecografía transvaginal son los instrumentos básicos para el diagnóstico.

Respecto a los signos ecográficos, se ha referido que la presencia de un saco gestacional excéntrico rodeado por una fina capa asimétrica de miometrio, junto a una cavidad uterina vacía y separada de éste más de 1 cm, son los hallazgos más característicos⁹ con una especificidad relativamente buena (del 88-93%), pero una baja sensibilidad (del 40%)¹⁰. Se ha descrito el «signo de la línea intersticial»¹⁰ como una fina línea ecogénica que se extiende desde la región cornual hasta abrirse en el saco gestacional, y representa la porción intersticial de la trompa, como un signo con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 98%. En nuestro caso, los hallazgos ecográficos, como la presencia de un saco gestacional excéntrico ubicado en el cuerno y la observación del llamado «signo de la línea intersticial»¹⁰, fueron de gran valor para diferenciarlo de un embarazo ectópico ampullar. La histeroscopia, al igual que han referido otros autores^{12,13}, fue de gran ayuda para descartar un embarazo intrauterino cornual y no consideramos la necesidad de realizar una laparoscopia para llegar a un diagnóstico concluyente.

El tratamiento conservador del embarazo ectópico intersticial no complicado se plantea en la actua-

lidad como una opción de entrada, y la administración local o sistémica de metotrexato se considera altamente eficaz. En una revisión sobre la casuística referida en la literatura médica hasta 1999, que comprende un total de 40 casos, se describe una tasa global de éxito del 83%, ligeramente superior para los regímenes locales (91%) frente a los sistémicos (79%). El tiempo de negativización de los valores de beta-hCG es 3 veces más rápido con la aplicación local (22 ± 8 frente a 65 ± 52 días), lo que puede justificarse por las concentraciones más elevadas del fármaco en el saco gestacional⁴.

Aunque el único factor que se ha relacionado de forma consistente con el éxito del tratamiento conservador es el valor inicial de beta-hCG^{5,23,24}, no hay un límite definido de valores de beta-hCG para la indicación del tratamiento médico o riesgo de rotura, y se han descrito casos exitosos hasta con valores de 64.000 mU/ml²³; el valor medio en los casos resueltos de 15.773 ± 21.032 mU/ml. El diámetro medio de la gestación en estos casos fue de 23 ± 12 mm y el tiempo de negativización de los títulos de beta-hCG de 22 ± 8 y 65 ± 52 días, respectivamente, para el tratamiento local o sistémico. El presente caso, con un tamaño medio de 36 mm, un título de beta-hCG de 17.884 y un tiempo de aclaramiento de 42 días, se adapta a la casuística referida en la literatura médica.

Otra revisión realizada por Hafner et al²⁵, sobre 10 casos tratados con metotrexato por vía local o sistémica, informa de una tasa de éxito global del 90% y, de acuerdo con los resultados de Lau, reconoce una eficacia superior para la administración local. Sin embargo, otro informe posterior, basado en los datos obtenidos a través de cuestionarios remitidos por ginecólogos, revela una tasa de éxito del tratamiento médico menos optimista. Tres de 8 casos tratados con metotrexato tuvieron que someterse a cirugía por riesgo de rotura, lo que reduce la tasa de éxito al 62,5%⁶. El autor reconoce que el diagnóstico del riesgo de rotura es muy subjetivo y que es posible que estos casos no hubieran necesitado cirugía.

Hay distintas pautas para la administración de metotrexato pero la más frecuentemente empleada es la de dosis múltiples. Consiste en la administración de 1 mg/kg/día por vía intramuscular o intravenosa los días 1, 3, 5 y 7, acompañado de suplementación de ácido fólico. Se puede administrar un segundo ciclo 7 días después de la última dosis²⁰.

Un metaanálisis acerca de la eficacia del tratamiento médico de embarazo ectópico tubárico, que compara un régimen de dosis única frente a múltiples, ha demostrado que el riesgo de fracaso es mayor con la pauta de dosis única (*odds ratio* = 1,71; intervalo de confianza del 95%, 1,04-2,82), aunque ésta se asocia con una menor frecuencia de efectos secundarios²⁶.

Nosotros, al igual que otros autores²⁷⁻²⁹, preferimos el empleo de dosis única debido a la comodidad de la administración y al menor riesgo de efectos secundarios.

Cuando se recurre al tratamiento conservador del embarazo ectópico, es imprescindible realizar un seguimiento de los valores de beta-hCG para definir el éxito o el fracaso^{30,31}. La construcción de una curva de aclaramiento de los valores hormonales, y sobre todo la expresión en forma de valores relativos, permite un seguimiento adecuado (figs. 4 y 5). Por el contrario, la ecografía, aunque muy útil para el diagnóstico, no informa adecuadamente de la evolución, ya que la imagen, como en nuestro caso, puede permanecer mucho tiempo después de la negativización de los títulos de beta-hCG; se han descrito una persistencia de las lesiones de hasta 64 semanas⁹. Parece justificado, por tanto, que la realización de ecografía para el seguimiento de estos casos sólo debe justificarse ante la presencia de complicaciones³⁰.

Está bien documentada la aparición de dolor abdominal acompañado de un aumento en los valores de beta-hCG al 3-4 día postratamiento^{19,30}, hecho que se ha explicado por la distensión secundaria a la formación de hematoma en el lecho del embarazo ectópico. Nuestro caso también presentó esta sin-

tomatología pero, al igual que en la mayoría de los casos, no indicó un riesgo de rotura inminente, y el seguimiento estrecho permitió descartar esta posibilidad y evitar la cirugía.

Una de las preocupaciones acerca del tratamiento conservador del embarazo ectópico intersticial es el riesgo de rotura uterina en un miometrio cornual teóricamente debilitado. Aunque la cornuostomía o la salpingostomía laparoscópica pueden llevarse a cabo con seguridad, la integridad del cuerno se ve interrumpida, y este hecho compromete la fertilidad futura y la seguridad de embarazos posteriores. La rotura uterina se ha descrito en una gestación de 20 semanas tras tratamiento quirúrgico conservador²¹ de un embarazo ectópico intersticial, y en otro caso a las 24 semanas después de un antecedente de resolución espontánea de un embarazo ectópico intersticial²². En la serie de Moon et al¹⁵, sobre 11 gestaciones evolutivas subsiguientes tras tratamiento conservador laparoscópico, no se describió ningún caso de rotura uterina antes del parto. En el informe de Tulandi y Al-Jaroudi⁶ no se describe ningún caso de rotura uterina anteparto o intraparto en 10 gestaciones posteriores. En nuestro caso, la gestación aconteció 5 meses después de la administración del metotrexato, cursó sin ninguna complicación y terminó con parto espontáneo y un recién nacido sano en la semana 38. Aunque el riesgo real de rotura uterina después del tratamiento médico conservador es desconocido, las pacientes deben ser informadas acerca de esta circunstancia. Una de las ventajas del tratamiento médico, además de reducir los costes frente a la cirugía¹⁹, es que preserva la integridad de la pared uterina, la fertilidad y los posteriores embarazos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71:282-6.
2. Balasch J, Bellesca JL, Fabregues F, Puerto B, Casamitjana R, Vanrell JA. Transvaginal intratubal insemination, ectopic pregnancy and treatment by single-dose parenteral methotrexate. *Hum Reprod*. 1992;7:1457-60.
3. Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Human Reprod Update*. 2004;10:503-13.
4. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1999;72:207-15.
5. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107:399-413.
6. Tulandi T, Al-Jaroudy D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol*. 2004;103:47-50.
7. Balasch J, Barri PN. Treatment of ectopic pregnancy: the new gynaecological dilemma. *Hum Reprod*. 1994;9:547-58.

8. Mol BW, Van der Veen, Bossuyt PM. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1999;14:2855-62.
9. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, Veit CR. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol.* 1992;79:1044-9.
10. Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology.* 1993;189:83-7.
11. Chen GD, Lin MT, Lee MS. Diagnosis of interstitial pregnancy with sonography. *J Clin Ultrasound.* 1994;7:439-42.
12. Budnick SG, Jacobs SL, Nulsen JC, Metzger DA. Conservative management of interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48:694-8.
13. Kabukoba JJ, De Courcy-Wheeler RH. Hysteroscopy in the diagnosis of suspected interstitial pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;37:121-6.
14. Tulandi T, Saleh A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:31-8.
15. Moon HS, Choi YJ, Park YH, Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:114-21.
16. Katz DL, Barrett JP, Sanfilippo JS, Badway DM. Combined hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1113-4.
17. Zhang W, Liu X, Fan H. Interstitial pregnancy and transcervical curettage. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1193-5.
18. Ophir E, Singer-Jordan J, Oettinger M, Odeh M, Tendler R, Feldman Y, et al. Uterine artery embolization for management of interstitial twin ectopic pregnancy: case report. *Hum Reprod.* 2004;19:1774-7.
19. Tulandi T, Sammour A. Evidence-based management of ectopic pregnancy. *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2000;12:289-92.
20. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1989;51:435-8.
21. Weissman A, Fishman A. Uterine rupture following conservative surgery for interstitial pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;44:237-9.
22. Downey GP, Tuck SM. Spontaneous uterine rupture during subsequent pregnancy following non-excision of an interstitial ectopic gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:162-3.
23. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril.* 1982;37:851-2.
24. Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Lee C, Elson J. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:279-82.
25. Hafner T, Aslam N, Ross JA, Zosmer N, Jurkovic D. The effectiveness of non-surgical management of early interstitial pregnancy: a report of ten cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:131-6.
26. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing «single dose» and «multidose» regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101:778-84.
27. Barnhart K, Spandorfer S, Coutifaris C. Medical treatment of interstitial pregnancy: a report of three unsuccessful cases. *J Reprod Med.* 1997;42:521-4.
28. Borgatta L, Burnhill M, Stubblefield P. Single doses methotrexate therapy: application to interstitial pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;60:279-82.
29. Swaim LS, Maklad NF. Interstitial pregnancy managed medically. A case report. *J Reprod Med.* 1997;42:312-4.
30. Hajenius PJ, Voigt RR, Engelsbel S, Mol BW, Hemrika DJ, Van der Veen F. Serum human chorionic gonadotropin clearance curves in patients with interstitial pregnancy treated with systemic methotrexate. *Fertil Steril.* 1996;66:723-8.
31. Klemm P, Koehler C, Eichhorn KH, Hillemanns P, Schneider A. Sonographic monitoring of systemic and local methotrexate (MTX) therapy in patients with intact interstitial pregnancies. *J Perinat Med.* 2006;34:149-57.