

I. Bernaldo de Quirós-Huguet
J.F. de Luis-Escudero
A. Revuelto-Lalinde
N. Hernández-Jerez
J.A. Pérez-Álvarez
F. Martín-Casañas

Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Madrid. España.

Correspondencia:
Dr. I. Bernaldo de Quirós-Huguet.
Macarena 18. 28028 Madrid. España.
Correo electrónico: ibernaldo@telefonica.net

Fecha de recepción: 19/10/04
Aceptado para su publicación: 26/2/05

Tratamiento conservador de un caso de placenta *incretata* con metotrexato

39

Conservative management with methotrexate in a case of placenta increta

RESUMEN

Las anomalías de la adhesión placentaria son una de las causas más frecuentes de histerectomía posparto de urgencia. El tratamiento conservador con metotrexato permite la posibilidad de conservar la capacidad reproductiva de la paciente, evitando además las posibles complicaciones de la cirugía. Presentamos un caso de placenta *incretata* que, tras su diagnóstico, fue dejada *in situ* y tratada con éxito con metotrexato. Se presenta además una revisión de la bibliografía más reciente relacionada con el caso y se hace mención a otras alternativas terapéuticas conservadoras.

PALABRAS CLAVE

Placenta *accreta*. Tratamiento conservador. Metotrexato.

ABSTRACT

Abnormal placentation is one of most common causes of emergency postpartum hysterectomy. Conservative management with methotrexate allows

fertility to be conserved and avoids surgical morbidity.

We describe a case of placenta *incretata* that was left *in situ* and successfully treated with methotrexate. We also review recent publications on placenta *incretata* and discuss other alternatives in the conservative management of this entity.

KEY WORDS

Placenta *accreta*. Conservative management. Methotrexate.

INTRODUCCIÓN

El accretismo placentario consiste en la anormal adhesión de las vellosidades coriales en la pared uterina sin interposición de la decidua basal. En función del grado de penetración de las vellosidades en el miometrio, esta anomalía se divide en placenta *accreta*, placenta *incretata* (las vellosidades invaden el miometrio) y placenta *percreta* (alcanzan la serosa).

El accretismo placentario es en la actualidad la principal causa de histerectomía obstétrica en Estados Unidos¹. Desgraciadamente, el diagnóstico suele realizarse en el momento del alumbramiento, al en-



Figura 1. Ecografía: tejido placentario en fondo uterino. Miometrio adelgazado.

contrar una anormal adherencia placentaria. Lo ideal, no obstante, sería la posibilidad del diagnóstico preparto, que permitiría la elección del tratamiento más adecuado.

El tratamiento conservador de la placenta *accreta* puede ser una alternativa en casos seleccionados cuando se desea preservar la fertilidad de la paciente. Puede reducir la necesidad de transfusión, evitando además las eventuales complicaciones de la cirugía o del intento de extirpación de la placenta.

El metotrexato reduce la vascularización placentaria y produce necrosis, por lo que se ha empleado en el tratamiento médico de esta entidad².

Presentamos el caso de una paciente en la que se realizó el diagnóstico de accretismo placentario en el posparto inmediato y que fue tratada satisfactoriamente con dosis repetidas de metotrexato intramuscular.

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años de edad sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés. Primigesta, con gestación actual conseguida mediante inseminación artificial. Ingresa en nuestro servicio en la semana 41 + 2 para finalizar la gestación por gestación cronológicamente prolongada. Tras la aplicación de dinoprostona vaginal para maduración cervical y la posterior inducción mediante amniorrexis y perfusión de oxitocina, tras 13 h se produce el parto eutócico de un



Figura 2. Resonancia magnética. Placenta *incretta*.

varón de 3.964 g con un test de Apgar de 9-10 al minuto y 5 min, respectivamente. El alumbramiento se produce mediante maniobra de Crédé y tracción del cordón umbilical a los 50 min de la expulsión fetal, obteniéndose una placenta de menor tamaño del esperado en una gestación a término y en la que además no se hallaban las membranas ovulares completas. La paciente, no obstante, tras el alumbramiento presenta un adecuado tono uterino y no se detecta metrorragia. Se intenta la extracción manual del resto de la placenta, pero al no encontrarse claramente el plano de clivaje, y dada la estabilidad clínica de la paciente, se desiste del intento y se instaura perfusión intravenosa de oxitocina.

La ecografía de control a las 10 h del alumbramiento evidencia la presencia de gran cantidad de tejido placentario en el fondo uterino con adelgazamiento del espesor del miometrio, sobre todo en la cara posterior del útero compatible con placenta *incretta* (fig. 1). Posteriormente, el diagnóstico es confirmado por resonancia magnética (RM), en la que se observa la presencia de tejido placentario, de alta densidad en las secuencias potenciadas en T2, fundamentalmente en *fundus* y hemiútero derecho que invade miometrio en profundidad sin alcanzar la capa serosa, quedando una pequeña capa de miometrio hipointensa respetada (fig. 2).

Con el diagnóstico de placenta *incretta* y dada la estabilidad clínica de la paciente se plantea, de mutuo acuerdo, la posibilidad del tratamiento conservador.

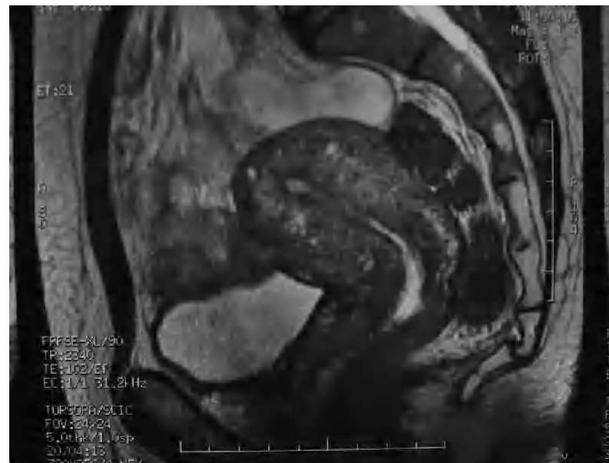
Tabla 1 Evolución de la determinación de los niveles de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG)

| Día posparto | β -HCG (mU/ml) |
|--------------|----------------------|
| 2 | 1.610,4 |
| 5 | 857,9 |
| 7 | 1.350,4 |
| 9 | 583,0 |
| 14 | 161,3 |
| 21 | 194,3 |
| 28 | 140,6 |
| 33 | 41,2 |
| 44 | Negativo |

Se comienza tratamiento con ergóticos y antibióticos de amplio espectro. La analítica de control evidencia una normalidad de los parámetros renales y hepáticos, con hemograma dentro de los límites normales en el puerperio: hemoglobina, 11,6 g/dl; hematocrito, 34%; plaquetas, $212 \times 10^9/l$; leucocitos, $15,02 \times 10^9/l$ (76,5% neutrófilos), y un valor de subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG) de 1.610,4 mU/ml. Se decide la aplicación de metotrexato por vía intramuscular en dosis de 50 mg/m² de superficie corporal, con la posterior repetición de esta pauta cada semana hasta un total de 4 dosis. Tras la administración de la primera dosis, y dado que la paciente se encontraba asintomática, fue dada de alta a los 8 días del parto, siendo citada semanalmente para control ecográfico y analítico (tabla 1) y para la administración del metotrexato. Al alta se pautó tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico, ergotínicos y hierro.

A los 33 días del parto la paciente acudió al servicio de urgencias por metrorragia abundante sin repercusión clínica ni analítica. Se detectó la expulsión de tejido placentario con cese del sangrado y la persistencia de una imagen ecográficamente heterogénea en el cuerno uterino derecho de 30 mm de diámetro máximo correspondiente a restos placentarios. La paciente presentó un pico febril con el siguiente hemograma: hemoglobina, 11,1 g/dl; hematocrito, 32,7%; plaquetas, $247 \times 10^9/l$; leucocitos, $7,22 \times 10^9/l$ (85,2% neutrófilos), por lo que, ante la sospecha de endometritis, se instauró tratamiento con ampicilina y gentamicina, con buena respuesta clínica.

En el control realizado a los 44 días del parto, la determinación de la β -HCG fue negativa y en la RM

**Figura 3.** Resonancia magnética. Cavidad uterina vacía.

de control se apreciaba únicamente la presencia de una pequeña imagen de alta señal en el cuerno uterino derecho, con la imagen de la cavidad vacía en el corte medio longitudinal (fig. 3).

El estudio anatomopatológico de la placenta fue informado como tejido placentario maduro con amplios infartos organizados y focos de corioamnionitis.

En un control realizado a los 5 meses del parto, la paciente se encontraba asintomática, con reglas normales y con un estudio ecográfico del aparato genital interno normal.

DISCUSIÓN

La incidencia del accretismo placentario en cualquiera de sus formas es muy variable en función de las series consultadas, y aparece un caso cada 540 a 40.000 partos³. Se ha señalado que la incidencia de esta patología es mayor en Extremo Oriente (en concreto Tailandia), probablemente por la mayor prevalencia de enfermedad trofoblástica en esta zona⁴.

Se desconoce la etiología de la placenta *accreta*. Parece ser que la lesión en la decidua basal permite la invasión vellositaria del miometrio. Entre los factores predisponentes se citan la existencia de placenta previa, cicatrices uterinas, multiparidad, edad materna avanzada, gestaciones múltiples e historia de legrado uterino o extracción manual de placen-

42 ta⁵. También se ha citado un caso de placenta *percreta* tras irradiación pélvica⁶. Ninguno de los factores señalados se daba cita en la paciente del caso presentado, excepto la añosidad.

El diagnóstico prenatal del accretismo placentario permite decidir la estrategia terapéutica más adecuada. La técnica más ampliamente empleada para el diagnóstico preparto es la ecografía, en la que puede observarse la pérdida de la zona hipoeoica retroplacentaria en el miometrio, el adelgazamiento o pérdida de continuidad de la imagen hiperecogénica que se corresponde con la plica vesicouterina, así como la presencia de masas exofíticas o flujos lacunares dentro de la placenta. El valor predictivo positivo de la ecografía es de alrededor del 63-78%⁷.

También se han empleado la ecografía Doppler, de gran utilidad en la determinación de la anomalía placentaria, sobre todo en casos de placenta previa⁸, y la RM, particularmente útil en casos de placentas situadas en la cara posterior del útero⁴. Para Levine⁸, la adición de la RM al estudio ultrasonográfico tiene una sensibilidad cercana al 100%, frente al aproximadamente 86% que se obtiene con la realización exclusiva de la ecografía.

Además, diversos marcadores bioquímicos pueden estar elevados en la sangre materna en los casos de placenta *percreta*, como son la creatinina⁹ y la alfafetoproteína^{10,11}.

Las ventajas del tratamiento conservador en los casos de accretismo placentario se basan fundamentalmente en la conservación de la fertilidad y en la posibilidad de evitar la posible morbilidad de la cirugía.

Arulkumaran¹² fue el primer autor que describió el uso de metotrexato en un caso de placenta *accreta*. En este primer caso se empleó una dosis de 300 mg de metotrexato en 6 días, alternando con 36 mg de ácido fólico otros 6 días. En otros casos se administraron 40 mg por vía intramuscular en 2 dosis, en el cuarto y quinto días posparto¹³, o dosis semanales de 1 mg/kg por vía intramuscular¹⁴.

No existe un protocolo establecido de las dosis y pautas de administración de metotrexato en las series o casos consultados. En nuestro caso se eligió la dosis inicial de 50 mg/m² de superficie corporal con repetición semanal en función de los hallazgos analíticos y ecográficos. Esta pauta de administración minimiza la toxicidad del metotrexato y parece hacer innecesario el uso de ácido fólico.

La posibilidad del manejo expectante en los casos de accretismo placentario es defendida por algunos autores^{3,7,15}, que advierten de los peligros potenciales de la citotoxicidad producida por el metotrexato, que podría desembocar en inmunodepresión que facilitara la aparición de sepsis. Además, argumentan, la paciente debe interrumpir la lactancia natural en caso de administración del fármaco.

Weeks³ presenta una serie de 7 casos en los que se opta por el manejo expectante, observándose la normal involución uterina, la recuperación de la normalidad del ciclo menstrual y la posible reabsorción de la placenta, ya que en ningún caso se observó la expulsión de tejido trofoblástico.

En otro reciente trabajo, en el que se compara el manejo expectante del accretismo placentario dejando la placenta *in situ* frente a la extirpación de la misma, se observa una reducción de la tasa de histerectomía, la necesidad de transfusión y los casos de coagulopatía cuando se establece tratamiento conservador (en los que no se empleó metotrexato), si bien aumentaron los casos de sepsis¹⁶. Al menos 2 de las pacientes del grupo de tratamiento expectante tuvieron gestaciones posteriores que llegaron a término.

Como modalidad de tratamiento conservador se ha descrito también la embolización de las arterias uterinas.

Con respecto a la posibilidad de complicaciones infecciosas, si bien la endometritis es, realmente, una de las complicaciones más temidas de la retención placentaria, no parece que dichas complicaciones infecciosas se relacionen necesariamente con el tratamiento conservador².

En nuestro caso se sospechó clínicamente la presencia de infección intracavitaria en el día 33 posparto, obteniéndose una adecuada respuesta al tratamiento antibiótico y confirmándose posteriormente en el estudio anatomopatológico.

A la vista del caso presentado y del resto de los casos revisados, puede concluirse que el tratamiento conservador de la placenta *accreta*, en los casos en que la situación clínica de la paciente lo permita, puede ser una alternativa muy válida, y no sólo cuando se trate de preservar la fertilidad de la paciente, ya que se minimiza la morbilidad derivada de una cirugía como la histerectomía obstétrica o de las maniobras encaminadas a la extirpación de la placenta.

Lo ideal es el diagnóstico prenatal del accretismo placentario para poder planear el tratamiento que ofreceremos a la paciente, si bien el diagnóstico en el período prenatal no es lo más común. A menudo suele ser suficiente el empleo de la ecografía Doppler, aunque en determinados casos puede ser necesaria la RM.

Aunque la administración de metotrexato produce una rápida involución del tejido trofoblástico, parece que su aplicación rutinaria no está justificada¹⁷

a causa de su citotoxicidad, y su uso podría reservarse a los casos en los que no se objetive descenso de los niveles de β -HCG o en los casos de placenta *percreta*. No existe un protocolo generalizado de dosificación del metotrexato, pero la aplicación de 3 o 4 dosis (como en el caso que presentamos) de 50 mg/m² de superficie corporal permite la minimización de la citotoxicidad. Precisamente por la posibilidad de inmunodepresión, es imprescindible el seguimiento analítico de estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanco LM, Schrimmer DB, Paul RH, Mishell DR Jr. Emergency peripartum hysterectomy and associated risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:879-83.
2. Mussalli GM, Shah J, Berck DJ, Elimian A, Tejani N, Manning FA. Placenta accreta and methotrexate therapy: three case reports. *J Perinatol.* 2000;20:331-4.
3. Weeks LM, Grieg LB. Placenta accreta: a 20 year review. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;113:76-82.
4. Morken NH, Henriksen H. Placenta percreta – two cases and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;100:112-5.
5. Veenstra MJ, Spinder T, Dekker GA, Van Geijn HP. Post partum intra-abdominal hemorrhage due to placenta percreta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62:253-6.
6. Pridjian G, Rich NE, Montag AG. Pregnancy hemoperitoneum and placenta percreta in a patient with previous pelvic irradiation and ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1205-6.
7. Taylor AA, Sanusi FA, Riddle AF. Expectant management of placenta accreta following stillbirth at term: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96:220-2.
8. Levine D, Hulka CA, Ludmir J, Li W, Edelman RR. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiology.* 1997;205:773-6.
9. Ophir E, Tendler R, Odeh M, Khouri S, Oettinger M. Creatine kinase as a biochemical marker in diagnosis of placenta increta and percreta. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:1039-40.
10. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1632-8.
11. McDuffie RS Jr, Harkness L, McVay RM, Haverkamp AD. Mid-trimester hemoperitoneum caused by placenta percreta in association with elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:565-6.
12. Arulkumaran S, Ng CS, Ingemarsson I, Ratnam SS. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65:285-6.
13. Raziel A, Golan A, Ariely S, Herman A, Caspi E. Repeated ultrasonography and intramuscular methotrexate in the conservative management of residual adherent placenta. *J Clin Ultrasound.* 1992;20:288-90.
14. Legro RS, Price FV, Hill LM, Caritis SN. Nonsurgical management of placenta percreta: a case report. *Obstet Gynecol.* 1994;83:847-9.
15. Gibb DM, Soothill PW, Ward KJ. Conservative management of placenta accreta. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:79-80.
16. Kayem G, Davy C, Goffinet F, Thomas C, Clement D, Cabrol D. Conservative versus extirpative management in cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2004;104:531-6.
17. Panoskaltis TA, Ascarelli A, De Souza N, Sims CD, Edmonds KD. Placenta increta: evaluation of radiological investigations and therapeutic options of conservative management. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:802-6.