

A. Jiménez-Caraballo
G. Rodríguez-Donoso
J.L. Dueñas Díez

201

Tratamiento con metotrexato del embarazo ectópico no complicado. Experiencia de 10 años

Servicio de Ginecología.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Methotrexate treatment in unruptured ectopic pregnancy. Ten-year experience

Correspondencia:
Dr. A. Jiménez-Caraballo.
Virgenes, 6. 41004 Sevilla.
Correo electrónico: ajimenezc@meditex.es

*A. Jiménez-Caraballo, G. Rodríguez-Donoso, J.L. Dueñas Díez.
Tratamiento con metotrexato del embarazo ectópico no complicado. Experiencia de 10 años.*

Fecha de recepción: 1/2/02
Aceptado para su publicación: 10/4/02

RESUMEN

Objetivo: Averiguar la eficacia del tratamiento con metotrexato intramuscular en los casos de embarazos ectópicos no complicados.

Sujetos y métodos: Desde noviembre de 1990 hasta diciembre de 2000 se trató a 112 pacientes con embarazo ectópico con 50 mg/m² de metotrexato siguiendo la pauta de Stovall.

Resultados: Un total de 95 pacientes (85%) respondió favorablemente a la terapia, y 22 de ellas necesitaron una dosis adicional. Requirieron tratamiento quirúrgico 17 pacientes (15%), por dolor y/o hemoperitoneo. Aparecieron efectos secundarios leves en 48 pacientes (43%), el más frecuente de los cuales fue el dolor pélvico, resuelto con analgésicos. Los factores predictivos del éxito del tratamiento fueron tener una β -HCG menor de 1.500 mU/ml y el descenso de la cifra de leucocitos al cuarto día postratamiento.

Conclusión: Nuestros datos confirman que la terapia con metotrexato intramuscular en dosis

única supone una terapia con una alta eficacia a corto y largo plazo, en el tratamiento del embarazo ectópico no complicado, con un índice de complicaciones graves relativamente pequeño.

PALABRAS CLAVE

Embarazo ectópico. Tratamiento médico. Metotrexato.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of intramuscular methotrexate in the treatment of unruptured ectopic pregnancy.

Subjects and methods: From November 1990 to December 2000, 112 patients with ectopic pregnancy were treated with 50 mg/m² of methotrexate in single doses.

Results: Ninety-five women (85%) responded well to the therapy while 22 required a second dose.

202 Seventeen patients (15%) required surgical treatment for pain and/or hemoperitoneum. Forty-eight patients (43%) showed mild adverse effects, the most frequent being pelvic pain, which was resolved with analgesics. Predictive factors for a favorable response were β -human chorionic gonadotropin levels < 1500 mU/mL before treatment and a decrease in leucocyte count on the fourth day after treatment.

Conclusion: Our data confirm that single-dose intramuscular methotrexate therapy in unruptured ectopic pregnancy is highly effective both in the short- and the long term with relatively few severe complications.

KEY WORDS

Ectopic pregnancy. Medical treatment. Methotrexate.

INTRODUCCIÓN

En la última década el embarazo ectópico (EE) se ha transformado de una enfermedad de presentación abrupta, diagnóstico tardío y tratamiento quirúrgico laparotómico en una entidad diagnosticada habitualmente en sus estadios iniciales, lo que ha permitido el tratamiento quirúrgico laparoscópico conservador e, incluso, la terapia médica¹.

En el área hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla, que acoge una población de medio millón de habitantes, el EE casi ha duplicado su incidencia, incrementándose desde 1985 (uno cada 160 partos) hasta la actualidad (uno ectópico cada 90 partos) (fig. 1).

Nuestro grupo comenzó el tratamiento médico del EE con metotrexato (MTX) intratubárico a partir de 1990², aunque en el período de un año nos decantamos por la pauta intramuscular desarrollada por Stovall et al³, al ser la técnica más sencilla y sin diferencias significativas con la pauta de administración local, ni en la farmacocinética ni en los efectos secundarios⁴. Presentamos los resultados del tratamiento con MTX intramuscular en el EE no complicado durante este período.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre noviembre de 1990 y diciembre de 2000, se realizó un estudio prospectivo que incluye a 112 pa-

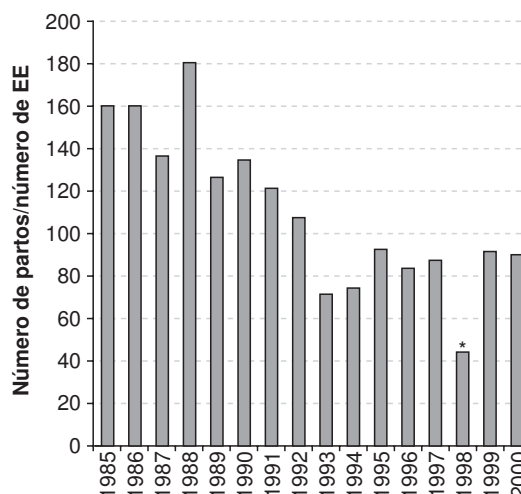


Figura 1. Evolución de la razón entre el número de partos y el número de embarazos ectópicos (EE) en el Hospital Universitario Virgen Macarena entre 1985 y 2000. Durante 1998 disminuyó el número de partos pero no el de EE, por remodelación de los paritorios.

cientes diagnosticadas de EE no complicado, mediante la historia clínica, examen pélvico bimanual, ecografía transvaginal, test de gestación y determinación cuantitativa de gonadotropina coriónica (β -HCG). Los criterios diagnósticos de EE fueron los siguientes:

1. Saco gestacional extrauterino, con o sin embrión visible, objetivable con claridad por ecografía transvaginal (ETV) (78 pacientes).
2. Ausencia de saco intrauterino por ETV y cifras de β -HCG superiores a 1.400 mU/ml (16 pacientes)^{5,6}.
3. En los casos de β -HCG inicial menor de 1.400 mU/ml y ausencia de saco intrauterino por ETV (18 pacientes), se realizó una segunda medida a las 48 h. Se diagnosticó EE en 8 pacientes que superaron la cifra de 1400 mU/ml en esta segunda determinación y en las que no se observaba un saco intrauterino. En las otras 10 mujeres, cuya tasa hormonal no se duplicó siguiendo la curva típica de las gestaciones intrauterinas y no presentaban criterios de aborto, se sospechó el EE, confirmándose mediante laparoscopia diagnóstica.
4. Además, los primeros 40 casos fueron confirmados mediante laparoscopia.

Tabla 1	Datos clínicos		
	Total (112)	Resolución Sí (95)	Resolución No (17)
Edad	29,5 ± 4,3	29,6 ± 4,3	28,6 ± 4,6
Gesta	2 ± 1,1	2,1 ± 1,1	1,9 ± 1,1
Para	0,7 ± 0,9	0,7 ± 0,8	0,8 ± 1,0
β-hCG inicial (mU/ml)	2.450 ± 4.412	2.439 ± 4.721	2.512 ± 1.920
Amenorrea (semanas)	6,9 ± 1,8	6,9 ± 1,9	7,1 ± 0,9
Dolor (pacientes/%)	76 (67,9%)	61 (64,2%)	15 (88,2%)
Metrorragia	99 (88,4%)	85 (89,5%)	14 (82,4%)
Días de sangrado	8,9 ± 10,2	8,9 ± 10,6	9,1 ± 8,1

Tabla 2	Datos ecográficos		
	Total (112)	Resolución Sí (95)	Resolución No (17)
Saco extrauterino	78 (69,6%)	65 (68,4%)	13 (76,5%)
Diámetro del saco (mm)	24,7 ± 10,9	24,1 ± 10,5	28,1 ± 13,1
Reacción decidual	60 (53,6%)	54 (56,8%)	6 (35,3%)
Hemoperitoneo	44 (39,3%)	36 (37,9%)	8 (47,1%)

La terapia fue realizada siguiendo la pauta de Stovall et al con 50 mg/m² de MITX por vía intramuscular, en dosis única inicial y sin rescate con ácido folínico, aplicando dosis adicionales según evolución de la cifra de gonadotropina. Se practicó un hemograma con estudio de coagulación y un perfil bioquímico, incluyendo transaminasas, los días 1 (día del comienzo del tratamiento) y 4. Se realizaron controles de β-HCG los días 1, 4, 7 y, posteriormente, semanales hasta la resolución bioquímica (β-HCG < 5 mU/ml). La necesidad de aplicar dosis adicionales de MITX fue contemplada cuando la determinación de β-HCG al séptimo día no había descendido al menos un 15% del valor del cuarto día.

Se excluyó del tratamiento con MITX a las pacientes hemodinámicamente inestables y aquellas que no consintieron con dicha terapia. En principio, no fueron contraindicaciones absolutas el tamaño del hematosálpinx, la aparición de latido cardíaco embrionario, la tasa inicial de β-HCG ni la aparición por ecografía transvaginal de cantidad ligera de líquido intraperitoneal.

Se consideró que la resolución fue favorable cuando se produjo la normalidad bioquímica y clínica sin necesidad de tratamiento quirúrgico. El estudio estadístico fue realizado mediante los programas Epi-Info 6.04I[®] y SPSS[®] aplicados a una base de datos efectuada con el programa D-BASE IV[®].

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

Los datos clínicos más importantes se exponen en la tabla 1. La edad media ± desviación estándar

(DE) de las pacientes era de 29,47 ± 4,30 años, con una cifra de embarazos previos de 2,00 ± 1,08. La amenorrea en el momento del diagnóstico fue de 6,91 ± 1,75 semanas, aunque en 38 pacientes era desconocida. El síntoma más frecuente fue la metrorragia (88%), seguido del dolor abdominopélvico (73%).

La cifra inicial de β-HCG tuvo una media ± DE de 2.450 ± 4.412 mU/ml. No hubo diferencias significativas entre las medias de β-HCG de los grupos con resolución favorable y desfavorable (2.439 frente a 2.364) debido a la gran dispersión de los datos (entre 47 y 33.933 mU/ml), pero sí hubo una gran diferencia entre la medianas de ambos grupos (708 en el grupo con buena evolución frente a 2.443 en el otro grupo).

Los factores predisponentes fueron: ser usuaria de DIU (25 pacientes), antecedentes de intervenciones pélvicas (16), estar en un estudio o tratamiento de esterilidad (11) y haber padecido un embarazo ectópico anterior (7). En total, más de la mitad de las pacientes (53%) tenía algún antecedente considerado como de riesgo.

Hallazgos ecográficos (tabla 2)

Se apreció un saco extrauterino en 78 pacientes (70%) con la presencia de una marcada reacción decidual intrauterina en 58 (52%). Se observó líquido en el Douglas en 48 mujeres (43%) y el diámetro medio ± DE del hematosálpinx fue de 24,72 ± 10,94 mm, con un rango entre 5 y 55 mm de diámetro. Un total de 14 pacientes tenía sacos superiores a 35 mm de diámetro, resolviéndose favorablemente en 11 (79%). En dos ocasiones, apareció latido positivo del embrión, teniendo una de ellas un desenlace propicio.

Tabla 3 Datos hematológicos

	Total (112)	Resolución Sí (95)	Resolución No (17)
Leucocitos inicio	9.210 ± 2.731	9.181 ± 2.991	9.294 ± 1.824
Leucocitos 4º día	7.762 ± 2.701	6.975 ± 2.010	9.823 ± 3.241*
Hematíes inicio	4.203.392 ± 316.058	4.183.190 ± 308.000	4.264.000 ± 343.747
Hematíes 4º día	3.994.291 ± 363.655	3.954.147 ± 402.625	4.091.785 ± 228.537
Hemoglobina inicio	12,7 ± 1,0	12,7 ± 1,0	12,8 ± 0,7
Hemoglobina 4º día	12,2 ± 1,0	12,2 ± 1,1	12,3 ± 0,7
Hematocrito inicio	37,9 ± 2,6	37,7 ± 2,6	38,4 ± 2,7
Hematocrito 4º día	36,0 ± 3,0	35,8 ± 3,3	36,6 ± 2,1
Plaquetas inicio	260.655 ± 61.894	258.697 ± 59.884	266.528 ± 69.624
Plaquetas 4º día	229.162 ± 60.766	224.020 ± 51.248	241.650 ± 80.288

*p < 0,05.

Hallazgos hematológicos

Los datos de los hemogramas realizados los días 1 y 4 del tratamiento se reflejan en la tabla 3. Cabe resaltar la disminución de la cifra de los leucocitos del cuarto día, mucho más frecuente en los casos que resolvieron positivamente.

Evolución

Tuvieron una resolución favorable 95 pacientes (85%) mientras que 17 necesitaron laparoscopia o laparotomía por dolor y/o hemoperitoneo. Fueron necesarias dos dosis en 22 pacientes (20%) y una de ellas necesitó una tercera dosis adicional. Las pacientes con cifras de β -HCG inferior a 1.500 mU/ml tuvieron una resolución favorable del 93,1% (67 de 72). Las pacientes con cifras de β -HCG superior a esa cifra se resolvieron positivamente en un 75% (30 de 40).

Aparecieron en 48 pacientes (43%) los siguientes efectos secundarios: dolor pélvico ligero (37 mujeres), elevación de transaminasas (4), metrorragia (4), náuseas (2) y alopecia leve (una). El dolor pélvico fue de carácter leve, cediendo con reposo y aplicación de paracetamol a las dosis habituales, excepto en los casos en los que se realizó una laparotomía por dicha indicación.

La estancia media \pm DE fue 5,42 \pm 4,42 días. La estancia de los casos que necesitaron cirugía fue de 7,41 \pm 4,52 días (un caso se resolvió mediante laparoscopia quirúrgica con una estancia de 3 días).

Dentro de los últimos cincuenta casos se realizaron 24 tratamientos médicos en régimen ambulatorio.

Permeabilidad tubárica y porvenir reproductivo

Se realizaron 32 histerosalpingografías tras el tratamiento, con permeabilidad tubárica en 30 pacientes (94%). Sólo 30 mujeres desearon un embarazo posterior, obteniéndose en 18 de ellas (60%), de las cuales 12 llegaron a término, en dos ocasiones se produjo un aborto y en 4 se reprodujo el embarazo extrauterino.

DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano del EE es un factor determinante en la posibilidad del tratamiento médico. En nuestro estudio, se sustituyó el uso de la laparoscopia diagnóstica (en los primeros 40 casos) por un algoritmo que combina las determinaciones seriadas de β -HCG y el uso sistemático en la sala de urgencias de la ecografía transvaginal⁷.

En relación con los hallazgos clínicos, no se encontró ningún síntoma (metrorragia, dolor, tiempo de amenorrea) que se relacionase significativamente con el éxito o fracaso del tratamiento con MTX, aunque la ausencia de dolor al ingreso, se tradujo en una resolución favorable más frecuente (el 94,4 frente al 80,3%). Respecto a los hallazgos ecográficos, hay que resaltar que en nuestra clínica se diagnosti-

có un saco gestacional extrauterino en sólo 75 pacientes (67%), y se comprobó la existencia del EE bien por laparoscopia, especialmente en las primeras pacientes, o bien mediante el binomio "saco intrauterino inexistente por ecografía" y "cifra de gonadotropina sugestiva de gestación ectópica". Respecto al porcentaje elevado de efectos secundarios (43%), hay que subrayar que en su totalidad fueron de carácter leve, siendo el más frecuente el dolor pélvico ligero, asociado al aborto tubárico. En general, dicho episodio cedió fácilmente con paracetamol y reposo. Según nuestra experiencia, para la valoración del dolor postratamiento la ecografía transvaginal es de dudoso valor, ya que suele apreciarse una masa anexial y hemoperitoneo leve hasta un mes después del tratamiento. En los casos de dolor resistente a los analgésicos habituales, la realización de un hemograma es más discriminativa para la evaluación de un posible tratamiento quirúrgico.

La elevada estancia media ($5,42 \pm 4,42$ días) se debe al ingreso sistemático de todas las pacientes en los primeros 62 casos, hasta observar descenso de gonadotropina. Posteriormente, decidimos tratar de forma ambulatoria a aquellas mujeres cuyas condiciones lo permitieran, realizando los controles periódicos sin ingreso.

Respecto al papel real del tratamiento con MITX del EE como sustituto del tratamiento quirúrgico, se han publicado recientemente varios trabajos aleatorizados que evalúan los resultados a corto plazo (resolución del EE sin necesidad de intervención quirúrgica) y a largo plazo (permeabilidad tubárica y fertilidad posterior). Otros estudios valoran los costes directos (derivados del tratamiento médico o quirúrgico) y los indirectos (derivados de la baja laboral). Así pues, la eficacia a corto plazo del tratamiento médico con MITX en "múltiples" dosis, alternas, con rescate de ácido fólico parece ser la misma que la de la cirugía⁸; sin embargo, la eficacia de la pauta de dosis "única", propugnada por Stovall et al y usada por nosotros en este trabajo, ha sido cuestionada en una revisión sistemática efectuada en la Cochrane Library⁹ aduciendo una menor tasa de éxito al compararla con la intervención quirúrgica. En dicha revisión se analizaban tres estudios aleatorizados¹⁰⁻¹² en los que el menor porcentaje de curación venía reflejado por la necesidad de prescribir dosis adicionales de MITX, pero con unas cifras de curación similares a las de la laparoscopia quirúrgi-

ca (riesgo relativo [RR]: 1,1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,95-1,2). En nuestro propio estudio, hubo necesidad de prescribir una segunda dosis en 22 pacientes (22%), aunque opinamos que no supone en absoluto un fracaso terapéutico. No obstante, quizá sea más adecuado sustituir la denominación del método de dosis "única" como "tratamiento con metotrexato con dosis adecuadas a la evolución".

Sí parece existir un consenso en que la permeabilidad tubárica y la fertilidad posterior son idénticas con el tratamiento médico y la salpingostomía perlaparoscópica^{13,14}. Estos hechos se relacionan con la afirmación de que el MITX no produce efectos deletéreos en el epitelio tubárico¹⁵, por lo que la fertilidad posterior estaría condicionada más por las condiciones previas de la paciente y del estado de sus trompas, que por el tipo de tratamiento empleado.

La cuantía económica del tratamiento con MITX es una tema que está siendo revisado, ya que, aunque inicialmente se publicó que suponía un gran ahorro respecto a la cirugía¹⁶, estudios posteriores van precisando dichas afirmaciones. Concretamente, los costes directos del tratamiento con MITX son claramente inferiores a la cirugía, obteniéndose ahorros del 52%¹⁷. Esta aseveración es particularmente cierta cuando el diagnóstico se realiza sin laparoscopia y el tratamiento en régimen ambulatorio¹⁸. No obstante, cuando se evalúan los costes indirectos no se aprecian diferencias e, incluso, puede resultar más costoso el tratamiento médico, según la cifra de gonadotropina inicial. Así pues, en dos estudios independientes^{15,19} se informa que los costes totales del tratamiento médico son efectivamente menores si la cifra inicial de β -HCG es menor de 1.500 mU/ml. Cuando la tasa inicial está entre 1.500 y 3.000 mU/ml los costes son similares y por encima de 3.000 mU/ml, son superiores, y está asociado además a una connotación negativa de la calidad de vida de la paciente, al necesitar muchos controles y tiempo hasta negativizar la curva de β -HCG.

A la luz de las consideraciones anteriores, cabe preguntarse cuál es el porcentaje de pacientes con EE subsidiarias de tratamiento médico. En principio, todas aquellas en las que se prevea que no habrá accidente posterior, aunque en la actualidad resulta imposible predecir este subgrupo²⁰. En la figura 2 puede observarse que la tasa de tratamientos médicos de EE en nuestro hospital se mantiene en la actualidad en el 30%, y en 1996 rozaba el 40%. Dicha

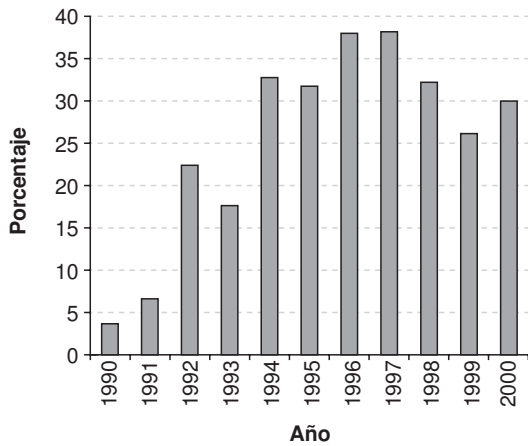


Figura 2. Porcentaje de embarazos ectópicos (EE) tratados con metotrexato durante la década 1990-2000 en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

cifra es similar a las referidas como límite actual por otros autores que realizan dicho tipo de tratamiento^{10,21}. Se ha publicado que la cifra de β -HCG inicial es el mejor parámetro para calcular la posibilidad de éxito del tratamiento médico, aunque existen otros protocolos que incluyen además otros factores (tamaño del saco, existencia de latido embrionario, etc.). En nuestro estudio, la tasa de β -HCG inferior a 1.500 mU/ml tuvo un alto valor predictivo negativo, del 93,1% (probabilidad de evolución favorable cuando la β -HCG es menor de 1.500 mU/ml); sin embargo, el valor predictivo positivo (posibilidad de resolución desfavorable por encima de dicha cifra) fue muy bajo (26,3%), lo que indica que incluso valores de gonadotropina superiores tienen unas altas tasas de resolución. Posteriormente, el descenso de la tasa de leucocitos al cuarto día demostró ser un factor indicativo de evolución favorable, ya que en estos casos hubo un descenso medio de la cifra de leucocitos de 2.206 frente a una elevación de 529 en

los casos que finalizaron con cirugía. La explicación de este fenómeno podría asociarse al hecho de que la respuesta favorable tendería a disminuir la irritación peritoneal causante del aumento leucocitario.

Respecto a las indicaciones de tratamiento con MTX del EE, hemos señalado en el trabajo aquellas con las que realizamos la totalidad de los casos, considerando que cuando se comenzó no estaban tan claras como ahora (de hecho, si las hubiésemos variado el estudio no tendría mucha validez). En la actualidad, nuestro tratamiento es en régimen ambulatorio, habitualmente sin laparoscopia previa, con número de dosis variable según evolución y con diámetros máximos del hematosálpinx menores de 35 mm. Cuando la β -HCG es mayor de 1.500 mU/ml no contraindicamos el tratamiento, sino que informamos a las pacientes de la probabilidad de éxito que tienen, siendo ellas las que deciden.

Para finalizar, concluimos que el tratamiento con metotrexato, que en nuestra área se realiza en un tercio de las pacientes con EE, tiene en la actualidad una tasa de resolución del 85%, pero que se ha ido incrementando progresivamente desde el inicio, a medida que hemos sido capaces de distinguir mejor sus indicaciones. Parece razonable esperar que la mejora de los protocolos de diagnóstico y tratamiento, de los equipos de ecografía vaginal, el aumento de la rapidez en las determinaciones de β -HCG y, sobre todo, la aparición de médicos expertos y personal de apoyo cercano para monitorizar la respuesta de las pacientes serán los factores que ayuden a conseguir cifras de eficacia terapéutica óptimas.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Srta. Rosario Domínguez por su eficacia en la recogida de los datos de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luciano AA, Roy G, Solima E. Ectopic pregnancy from surgical emergency to medical management. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:235-54.
2. Jiménez-Caraballo A, Rodríguez-Donoso G, Vivancos J, Navarro J. Tratamiento laparoscópico del embarazo ectópico con Metotrexato intratubárico. *Clin Obstet Ginecol* 1991;58-61.
3. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose Methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-7.
4. Jiménez-Caraballo A, Rodríguez-Donoso G, Merino N, Márquez F, Navarro J. Farmacocinética del Metotrexato en el tratamiento del embarazo ectópico: inyección intratubárica frente a intramuscular. *Clin Invest Gin Obstet* 1994;21:357-61.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Ectopic pregnancy. Washington, DC: Technical bulletin, 1990; p. 150.
6. Stika CS, Anderson L, Fredericksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience 1996;174:1840-8.
7. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertility Sterility* 1990;54:537-8.
8. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BWJ, et al. Systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy: a randomised clinical trial. *Lancet* 1997;350:774-9.
9. Hajenius PJ, Mol BWJ, Bossuyt PMM, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford Update Software.
10. Fernández H, Capella-Aouc YV, Pauthier S, et al. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998;13:3239-43.
11. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, et al. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomised trial comparing single dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998;92:989-94.
12. Sowter MC, Farquhar CM, Petri KJ, Gudex GA. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG* 2001;108:192-203.
13. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2001;75:560-6.
14. Chapron C, Fernández H, Dubuisson JB. Treatment of ectopic pregnancy in 2000. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29:351-61.
15. Lecuru F, Robin F, Taurelle R, Bernard JP, Vilde F. Effect of methotrexate on tubal epithelium. A report of three cases. *J Reprod Med* 1999;44:46-8.
16. Alexander JM, Rouse DJ, Varner E, et al. Treatment of the small unruptured ectopic pregnancy: a cost analysis of methotrexate versus laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1996;88:123-7.
17. Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *BJOG* 2001;108:204-12.
18. Lecuru F, Robin F, Chasset S, Leonard F, Guitti S, Taurelle R. Direct cost of single dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:1-6.
19. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Hemrika DJ, Van der Veen F, et al. Treatment of tubal pregnancy in the netherlands: an economic comparison of systemic methotrexate administration and laparoscopic salpingostomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:945-51.
20. Kucera E, Schindl M, Klem I, Sam C, Hanzal E, Kolbl H, et al. Could we treat more unruptured ectopic pregnancies with intramuscular methotrexate? *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:6-11.
21. Chapron C, Fernández H, Dubuisson JB. Treatment of ectopic pregnancy in 2000. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29:351-61.