

TRATAMIENTO DE LA GESTACIÓN ECTÓPICA NO ACCIDENTADA CON METOTREXATE EN DOSIS ÚNICA INTRAMUSCULAR

Carrero V, Aparicio P, Ojeda F, Merinero MD, Santacruz B, López Salvá A.
Área de Ginecología y Obstetricia. Fundación Hospital Alcorcón.
vcarrero@fhalcorcon.es

INTRODUCCIÓN:

El metotrexate (MTX) es un antagonista del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa, lo que conlleva la depleción del tetrahidrofolato, un cofactor necesario para la síntesis del DNA. Los tejidos de rápida división, como el trofoblasto, son muy sensibles a este efecto del MTX (4).

Actualmente existen dos protocolos de administración de MTX como tratamiento de la gestación ectópica. El MTX puede administrarse según un régimen de dosis múltiple: 1 mg/kg i.m. en días alternos (1^o, 3^o, 5^o y 7^o), empleando ácido fólico como rescate, 0.1 mg/kg (días 2^o, 4^o, 6^o y 8^o). Otra opción consiste en administrar MTX en dosis única, 50 mg/m² i.m. sin necesidad de rescate (1,2).

Las tasas de éxito en el tratamiento con MTX en el embarazo ectópico oscilan en un rango entre 63%- 94% tras la dosis única intramuscular, aunque estas tasas varían dependiendo de los criterios de selección de pacientes (1,2,3,4,5). El uso de MTX en el tratamiento de la gestación ectópica no accidentada se ha mostrado como una eficaz y segura alternativa a la cirugía en casos adecuadamente seleccionados.

Nos proponemos evaluar el rendimiento del tratamiento de la gestación ectópica no accidentada con metotrexate en dosis única, a través de un estudio descriptivo prospectivo.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Durante el período 2000-2002 hemos estudiado 91 casos de nuestro centro con gestación ectópica sospechada mediante exploración clínica, analítica y ecográfica.

De ellos, 61 pacientes requirieron tratamiento quirúrgico por la severidad de su sintomatología o la sospecha de hemoperitoneo.

A 30 pacientes se les ofertó y aceptaron, tratamiento médico no ambulatorio con MTX en dosis única de 50 mg/m² i.m. según un protocolo que cumplía todos los requerimientos éticos de nuestro centro.

La edad media de las pacientes en ambos grupos fue prácticamente idéntica: 30,17 años en el grupo tratado con MTX y 30,18 años en el caso de las pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico.

Las pacientes que recibieron tratamiento con MTX tenían una edad gestacional media de 6,3 semanas, una concentración inicial media de BHCG de 1793 U/L y una cifra de hemoglobina media de 11,7 g/dl.

En las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico las cifras medias para estos parámetros fueron: 6,6 semanas de edad gestacional, 3968 U/L de BHCG y 9,5 g/dl de hemoglobina.

En un 6% aproximadamente de los casos, existía el antecedente de gestación ectópica previa, para ambos grupos de pacientes. De las pacientes que

recibieron tratamiento médico un 3,3% eran portadoras de DIU, un 13,3% se habían sometido a técnicas de reproducción asistida y un 33,3% tenían antecedentes de cirugía abdominal o pélvica.

En el grupo de las pacientes operadas los porcentajes eran, respectivamente, de 8,2%, 49% y 26,2%. (Tabla 1)

TABLA 1. Factores de riesgo para gestación ectópica.

| FACTORES DE RIESGO | METOTREXATE | CIRUGÍA |
|------------------------------------|-------------|------------|
| Antecedentes de embarazo ectópico | 2 (6,7%) | 4 (6,6%) |
| DIU | 1 (3,3%) | 5 (8,2%) |
| Esterilidad y/o TRA | 4 (13,3%) | 3 (4,9%) |
| Cirugía abdominal o pélvica previa | 10 (33,3%) | 16 (26,2%) |

La mayoría de las pacientes que fueron tratadas con MTX (90%) presentaban sangrado vaginal a la exploración, un 70% dolor abdominal sin signos de irritación peritoneal y la cuarta parte, dolor a la movilización cervical. Únicamente 2 de ellas se encontraban asintomáticas y el diagnóstico fue casual: la primera de las pacientes consultó en urgencias ante una prueba de embarazo positiva ambulatoria y la segunda fue remitida de otro centro tras haber sido sometida a técnicas de reproducción asistida, para que realizáramos el diagnóstico diferencial entre gestación evolutiva versus gestación ectópica. De las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico el 62,3% presentaba sangrado vaginal, más de la mitad (59%) dolor abdominal, en 15 casos (24,6%) existía dolor abdominal con Blumberg positivo y prácticamente la cuarta parte de las pacientes refería movilización cervical dolorosa. Ninguna estaba asintomática. (Tabla 2, Gráfico 1).

TABLA 2. Clínica en el momento del diagnóstico.

| CLÍNICA | METOTREXATE | CIRUGÍA |
|-------------------------------------|-------------|------------|
| Sangrado | 27 (90%) | 38 (62,3%) |
| Dolor abdominal | 21 (70%) | 36 (59%) |
| Dolor al tacto vaginal | 8 (26,7%) | 15 (24,6%) |
| Dolor abdominal y Blumberg positivo | 0 (0%) | 15 (24,6%) |
| Asintomática | 2 (6,7%) | 0 (0%) |

Entre las pacientes que recibieron MTX, en 19 pacientes (63,3%) se objetivaba la presencia de una imagen compatible con gestación ectópica y en 9 de ellas además de la imagen sugestiva de embarazo ectópico, existía líquido libre. En 2 de los casos no se encontró ningún hallazgo ecográfico (útero vacío y ausencia de líquido libre).

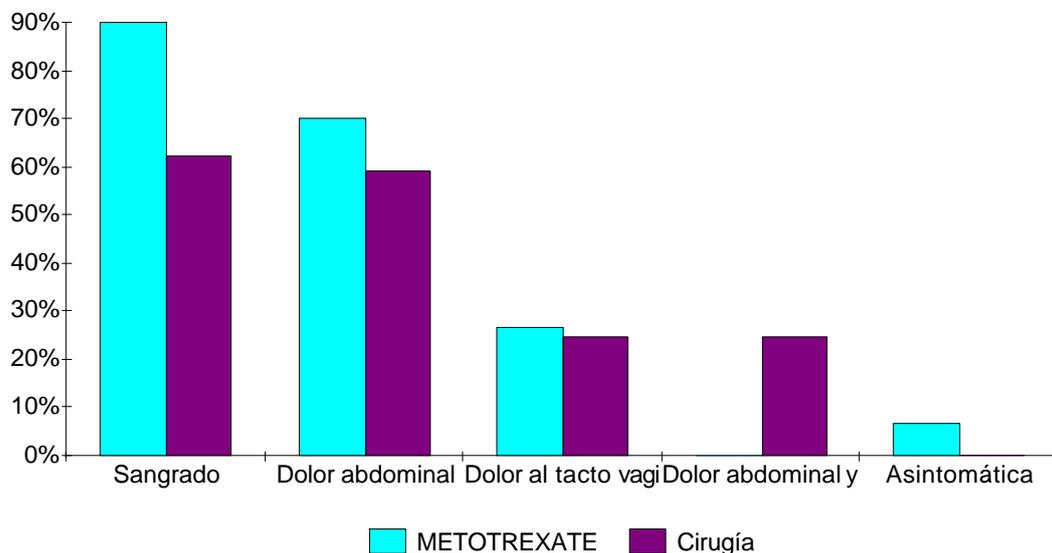


Gráfico 1. Clínica al diagnóstico (porcentual).

En el grupo tratado con cirugía, imagen sospechosa de embarazo ectópico y presencia de líquido libre asociada, se objetivó en 36 ecografías (59%). 10 pacientes (16,4%) presentaban una imagen ecográfica que sugería gestación ectópica.

En 9 casos (14,8%) el único hallazgo fue la presencia de líquido libre. En 4 de las gestaciones ectópicas se objetivaba la presencia de latido cardíaco (6,6%), en un caso se diagnosticó una gestación heterotópica y en un caso no se encontró ningún hallazgo ecográfico. (Tabla 3).

TABLA 3. Hallazgos ecográficos.

| HALLAZGOS ECOGRÁFICOS | METOTREXATE | CIRUGÍA |
|--|-------------|------------|
| Útero vacío (sin hallazgos) | 2 (6,7%) | 1 (1,6%) |
| Útero vacío y líquido libre | 0 (0%) | 9 (14,8%) |
| Sospecha de embarazo ectópico | 19 (63,3%) | 10 (16,4%) |
| Sospecha de embarazo ectópico y líquido libre | 9 (30%) | 36 (59%) |
| Embarazo ectópico con latido cardíaco positivo | 0 (0%) | 4 (6,6%) |
| Gestación heterotópica | 0 (0%) | 1 (1,6%) |

Los criterios de inclusión para el tratamiento con MTX fueron una determinación de BHCG menor de 3000 U/L, estabilidad hemodinámica, embarazo ectópico no roto sin signos de sangrado activo y consentimiento informado.

El control analítico previo al tratamiento incluía hemograma, grupo sanguíneo y Rh, concentración de enzimas hepáticas y creatininemia. En caso de Rh negativo, al inicio del tratamiento se administró gammaglobulina anti-D.

El día de la administración del MTX fue considerado el día 1.

El seguimiento se efectuó mediante la determinación de BHCG el cuarto y séptimo día tras la inyección de MTX, con controles semanales hasta su completa negativización (BHCG < 5 U/L). Cuando la concentración de BHCG no experimentó un descenso mayor o igual al 15% el día 7 respecto al día 4, se repitió el tratamiento administrando una segunda dosis de MTX (50 mg/m²), haciendo nuevas determinaciones los días 4 y 7, para continuar posteriormente con el control semanal.

Se consideró éxito primario del tratamiento, cuando los niveles de BHCG descendieron adecuadamente hasta ser indetectables, y fallo del tratamiento, cuando fue necesaria la reintervención (médica o quirúrgica) por el descenso inapropiado de la hormona o por la sintomatología.

RESULTADOS:

-METOTREXATE: de las 30 pacientes pertenecientes a este grupo, se obtuvo éxito primario en el 76,6%, en un tiempo medio estimado en 3,7 semanas. 4 pacientes requirieron una nueva dosis de MTX para su completa resolución (13,4%) y en 3 casos se recurrió a la cirugía ante el fallo del tratamiento médico (en uno de ellos fue la paciente la que decidió solucionar de forma definitiva el proceso sin recibir una segunda dosis de MTX, para no continuar con los controles semanales). Nuestros resultados se encuentran en el rango de éxito primario descrito en la literatura (63-94%) (1, 2, 3, 4,5).

-CIRUGÍA: en la mayoría de los casos (93,5%) el cuadro se resolvió mediante salpinguectomía perlaparoscópica y sólo en el 6,5% de las pacientes (4) se tuvo que recurrir a la laparotomía como tratamiento quirúrgico ante la presencia de hemoperitoneo masivo e inestabilidad hemodinámica (una de las laparoscopias tuvo que ser reconvertida a laparotomía por este motivo).

DISCUSIÓN:

La dosis única de MTX disminuye la frecuencia de efectos secundarios en comparación con la dosis múltiple, con lo que incrementa la seguridad como tratamiento y la aceptación por parte de la paciente. No obstante existe mayor riesgo de persistencia y necesidad de repetir la dosis (1,3), lo cual puede disuadir a algunas de las pacientes haciendo que opten por la cirugía (tal y como nos ocurrió a nosotros con una paciente, ante un fallo del tratamiento). Entre los efectos secundarios a la administración de MTX se encuentran: náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, hepatotoxicidad, neutropenia, trombocitopenia, fotosensibilidad, alopecia y fibrosis pulmonar (3, 5, 6). En nuestras pacientes hubo un caso de náuseas y vómitos y otro de mucositis vaginal. Como efecto secundario del tratamiento puede aparecer dolor abdominal transitorio en los primeros siete días, presumiblemente debido a aborto tubárico, aunque siempre se ha de considerar la posibilidad de que se

produzca como consecuencia de la rotura del ectópico (una opción válida sería la hospitalización de la paciente para valorar la evolución) (3). En nuestra serie se encontraron 8 casos de dolor abdominal leve-moderado que no requirió ingreso.

FERTILIDAD POSTERIOR:

Ambos grupos de pacientes consiguieron gestación intrauterina evolutiva posteriormente con una tasa muy similar: 23,3% para el grupo tratado con metotrexate y 23% en las pacientes sometidas a cirugía.

Ello nos induce a pensar que la fertilidad no se modificaría en función del régimen terapéutico elegido, no obstante, dado que el mayor tiempo de seguimiento de las pacientes de que disponemos es de 2 años, necesitaríamos un estudio a más largo plazo para verificar este hecho.

CONCLUSIÓN:

El tratamiento médico evitaría la morbilidad inherente a la anestesia y la cirugía, disminuyendo los costes del proceso, sin implicar una pérdida de la fertilidad futura.

Comparada con otros protocolos de tratamiento disponibles en la actualidad, la dosis única de MTX intramuscular podría ser la mejor alternativa a la cirugía laparoscópica en pacientes seleccionadas.

Si el MTX en dosis única, debe sustituir a la cirugía laparoscópica en pacientes con gestación ectópica no accidentada, sólo puede determinarse mediante un ensayo clínico prospectivo y randomizado que compare ambos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Varma R, Mascareñas L. Evidence-base management of ectopic pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* (2002) 12, 191-199.
- 2- Barnhart K, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The Medical Management of Ectopic Pregnancy: a Meta-analysis Comparing "Single Dose" and "Multidose" Regimens. *Obstetrics and Gynecology* April 2003, 4. Vol 101: 778-84.
- 3- Buster J, Pisarska M. Medical Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* March 1999. Vol 42 (1): 23-30.
- 4- Tawfiq A, Agameya A, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertility and Sterility*, Nov 2000. Vol 74(5): 877-880.
- 5- Stovall T, Ling F. Single-Dose Methotrexate: An Expanded Clinical Trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* June 1993. Vol 168(6): 1759-1765.
- 6- Tay J, Moore J, Walker J. Ectopic pregnancy. *British Medical Journal* April 2000. Vol 320(7239): 916-919.
- 7- Merinero MD. Protocolo Clínico-Terapéutico del Embarazo Ectópico. Fundación Hospital de Alcorcón (Documento electrónico), consultable en www.fhacorcon.es/intranet/areadeginecología/protocolosclínicos/embarazoectopico