

Metotrexate y conducta expectante en el embarazo ectópico no roto

Dr. José Terán Dávila

Servicio de Investigación y Docencia. Maternidad "Concepción Palacios"

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del metotrexate en 15 pacientes con embarazo ectópico no roto y la conducta expectante en otras 10, con la finalidad de evitar el tratamiento quirúrgico.

Método: Estudio prospectivo realizado entre enero de 1999 y enero de 2002.

Ambiente: Maternidad "Concepción Palacios". Servicio de Salud Reproductiva.

Resultados: De las 15 pacientes seleccionadas para tratamiento con metotrexate, todas recibieron una dosis única, excepto por tres de ellas que presentaron embrión con latido cardíaco visible, dos recibieron 2 dosis y la tercera, 4 dosis, que finalmente presentó ruptura del embarazo ectópico. Las 14 restantes tuvieron éxito con el tratamiento, esto representó un 93,3 % de efectividad.

De las 10 pacientes seleccionadas para conducta expectante en todas se reabsorbió el embarazo, lo que representa un 100 % de efectividad.

Conclusiones: Este estudio demuestra que el tratamiento conservador del embarazo ectópico no roto debe intentarse siempre en toda paciente con deseos de fertilidad futura porque su manejo es efectivo y bien tolerado.

Palabras clave: Embarazo ectópico. Metotrexate. Conducta expectante.

SUMMARY

Objective: To evaluate the effectiveness of methotrexate in 15 patients with unruptured ectopic pregnancy and the expectant behavior in other 10, in order to avoid surgical treatment.

Method: Prospective study carried out between January of 1999 and January of 2002.

Setting: Maternity "Concepcion Palacios". Service of Reproductive Health.

Results: Of the 15 patients selected for treatment with methotrexate, all received an unique dose, except for three of them that presented embryo with visible heart beat, two received 2 dose and the third, 4 dose, the one that finally presented rupture of the ectopic pregnancy. Treatment was successful in the remaining 14 patients, representing 93.3 % of effectiveness. In all 10 patients selected for expectant behavior pregnancy was reabsorbed, representing 100 % of effectiveness.

Conclusions: This study demonstrates that the conservative treatment of the unruptured ectopic pregnancy should always be attempted in all patient with desires of fertility because its handling is effective and well tolerated.

Key words: Ectopic pregnancy. Methotrexate. Expectant behavior.

INTRODUCCIÓN

Clásicamente ha sido definida la gestación ectópica, como la implantación del blastocisto en una localización anormal, fuera del endometrio, fondo o del tercio medio del útero. En este sentido, el asiento tubárico ocurre en más del 95 % de las ocasiones y de ésta el 75 % a 80 % corresponde a la

región ampular. No obstante, se han descrito otras raras localizaciones como en el ovario, la cavidad abdominal, el cérvix y hasta ubicaciones verdaderamente excepcionales como el bazo (1) y el hígado (2). Figura 1.

Nadie tiene la menor duda que el embarazo ectópico (EE) es una patología que se presenta cada vez con más frecuencia en nuestros centros de atención médica, tanto públicos como privados, debido no sólo a que muchas de sus causas como la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) por infecciones ginecológicas a gérmenes como la

Trabajo presentado en la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia para optar al título de Doctor en Ciencias Médicas.

Recibido: 12-08-02

Aceptado para publicación: 24-09-02

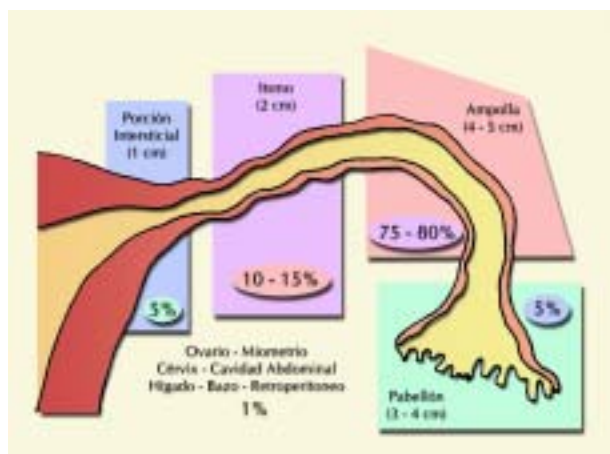


Figura 1. Localización y frecuencia del embarazo ectópico.

Chlamydia trachomatis o la *Neisseria gonorrhoeae* y en general, otras enfermedades de transmisión sexual, se incrementan de manera sorprendente (3), sino también por el reciente y creciente empleo de las distintas técnicas de reproducción asistida, como la inducción de la ovulación o la fertilización *in vitro* con transferencia embrionaria (4,5). Tan cierto es esto que debemos recordar que el primer éxito logrado mediante la implantación embrionaria desde que se iniciaron las técnicas de fertilización *in vitro*, tuvo como resultado un EE, tal como fue comunicado por Steptoe y Edwards en 1976 (6).

Toda esta serie de factores de riesgo trajo como consecuencia que la frecuencia de esta entidad haya crecido de manera tan sorprendente que debe considerarse como un problema importante de salud pública. En los países industrializados, su frecuencia durante los últimos 20 años, prácticamente se ha triplicado y, a manera de ejemplo, citamos su frecuencia en EE.UU, donde ha aumentado desde una incidencia global en la población general de 4,5 EE por 1 000 embarazadas a principio de los años setenta, hasta 14 por 1 000 a principios de los ochenta y hasta 22 por 1 000 para los años noventa, con tendencia incluso a seguir en aumento (7). En otros países industrializados, la situación es muy parecida. En Francia por ejemplo, Coste y col. (8) han reportado una incidencia de 21,9 por cada 1 000 nacidos vivos.

En nuestro país, la situación no es distinta, al menos en materia de incremento en la frecuencia de

esta patología. En efecto, Agüero (9) comunicó en 1990 que la frecuencia de EE se elevó desde 0,7 casos por cada 1 000 mujeres asistidas en la Maternidad “Concepción Palacios” en 1939 hasta 4,4 para el año 1989 en el mismo instituto.

Más recientemente, Faneite y col. en 1997 (10) evaluaron la aparición del EE en el Hospital “Adolfo Prince Lara” de Puerto Cabello desde 1969 hasta 1996 y encontraron una frecuencia media global de 2,32 por cada 1 000 embarazadas, pero señalan además, que se aprecia una tendencia a su duplicación en los últimos años evaluados.

El EE es una patología que se ha presentado muy posiblemente, desde los inicios de la humanidad, y de hecho, ha sido descrita desde hace casi 3 000 años. En efecto, De Cherney y Matheux (11) han señalado que seguramente fue Albucasis en el 963 AC quien realizara su primera descripción. Transcurrieron muchos años de silencio literario científico hasta que en 1693 Bussiere, en París, describiera la presencia de un EE en una infortunada mujer ejecutada en la guillotina.

Después de esas pioneras descripciones en Inglaterra, en 1884, Tait (12) hace la primera publicación en la que proponía la realización de la salpingectomía como “el único tratamiento capaz de evitar la muerte segura en una paciente con un abdomen agudo por un EE roto”.

Antes de esta primera publicación de Tait, en nuestro país, el médico zuliano Nicanor Guardia (13) ya había publicado, en 1874, un caso de EE abdominal con feto muerto a término.

Desde entonces, ha aparecido en Venezuela más de un centenar de comunicaciones que correlacionan esta patología con múltiples casos clínicos, de los cuales y con legítimo reconocimiento, cito sólo algunos de ellos que por su excepcional rareza o por haber marcado una pauta en el entendimiento de esta enfermedad, no pueden pasar desapercibidas. Una de éstas constituye la presencia de un EE tubárico a término, originalmente publicado por Razetti (14) en 1915 y posteriormente por Gavaller (15), Suárez Herrera (16) y últimamente, en 1974 por Moreno Guarache y col. (17). En 1936, Romero Lobo (18) comunica un caso de EE a término con más de cuatro años de evolución y en el Zulia, en el mismo año, Cuenca Navas (19) comenta el caso de un EE con fístula útero-cutánea.

Para esa época, el tema sobre el EE era de tal interés que la primera tesis doctoral sobre esa patología fue publicada por Ochoa en 1930 (20).

Es necesario recordar que la primera publicación sobre la utilidad de la culdocentesis como un intento por afinar el diagnóstico del EE fue realizada por Zamora Pérez (21) en 1937 en la Cruz Roja Venezolana y reevaluada, de manera prospectiva en la Maternidad "Concepción Palacios" por Terán Dávila y Regalado en 1991 (22).

El EE abdominal a término con feto vivo también ha sido motivo de varias comunicaciones. La primera de ellas realizada por Troconis en 1950 (23) y posteriormente por Briceño y col. (24) y Díaz Bolaños y col. (25).

En Mérida, Ortiz (26) en 1952 dio a conocer un caso que bajo el título de "embarazo ectópico en una paciente que sufrió salpingectomía derecha y ovariectomía contralateral" nos daban a entender la posibilidad de esta patología en un auténtico caso de migración del ovocito a la trompa de Falopio contralateral.

En 1953, Gómez Peña y col. (27) comunican el caso de un EE tubárico gemelar a término y, por otra parte, también se han publicado localizaciones ectópicas muy poco frecuentes como en el ovario (28,29), el cérvix (30,31) o la región intersticial (32).

El EE bilateral fue comunicado por Orta Vázquez en Ciudad Bolívar (33) y Mundaraín y col. (34) y el heterotópico fue originalmente publicado por Carrera y Merchán (35); asimismo, se han descrito asociaciones de una gestación ectópica con degeneración molar como la presentada recientemente en 1998, por Pellegrino y col. (36) y hasta su asociación con la presencia de un carcinoma de la trompa de Falopio por Erminy y Rivero (37).

Todos estos casos nos revelan la inmensa heterogeneidad de esta enigmática patología y nos señalan la necesidad que tenemos por conocerla y entenderla para poder hacer su diagnóstico y tratamiento precoz.

Existen dos maneras clínicas de presentarse el EE: el roto y el no roto. El EE roto, supone la presencia de un embrión genéticamente sano y muy activo, capaz de infiltrar la trompa de Falopio en busca de una mayor conexión hemática, hasta lograr la ruptura de la misma con el consiguiente establecimiento de un abdomen agudo quirúrgico debido al hemoperitoneo, y colocar en peligro, en algunos casos, la vida de la madre; en cambio, el EE no roto, supone la presencia de un embrión genéticamente alterado y por tanto menos activo, que no es capaz de infiltrar la trompa de Falopio o lo hace muy poco y por tanto, en la inmensa mayoría de las veces no induce la aparición del hemoperitoneo.

Estas dos maneras clínicas de presentarse el EE (roto y no roto) han sido motivo de múltiples investigaciones, correlacionadas con el perfil bioquímico para evaluar el grado de vitalidad del embrión. En efecto, la cuantificación de los niveles séricos de la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG) y progesterona (P_4), constituyen hasta ahora, los mejores elementos bioquímicos empleados para evaluar la función trofoblástica del embrión y por ende, su vitalidad (38,39).

Recientemente, evaluamos prospectivamente en nuestro servicio de salud reproductiva de la Maternidad "Concepción Palacios" de Caracas, a un grupo de pacientes que con la misma edad de gestación, presentaron EE roto y no roto y fueron correlacionados con los niveles séricos maternos de β -HCG y P_4 en un intento por conocer la vitalidad embrionaria en ambos casos. La evaluación final reveló que las pacientes que presentaron el EE roto tuvieron, en promedio, niveles de β -HCG y P_4 en 19 258 mUI/mL y 10,45 ng/mL, respectivamente (valores parecidos a los de un embarazo intrauterino normal), en comparación, con 1499 mUI/mL y 1,73 ng/mL respectivamente en los casos de EE no roto (valores muy parecidos a los de un aborto) (40).

Estos resultados bioquímicos (que previamente fueron presentados en el marco del XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana - ALIRH - en Santo Domingo, República Dominicana, del 7 al 10 de junio de 1995) nos permitieron confirmar que el destino final del EE no roto será, muy probablemente, su autodestrucción (como si se tratase de un aborto muy precoz) o que el mismo será susceptible de ser definitivamente inactivado a través del empleo de medicamentos que interfieran con su escasa vitalidad, como ha sido suficientemente demostrado con el uso del metotrexate (MTX) (41-47).

Todas estas razones, clínicas y bioquímicas, nos permiten afirmar que la conducta quirúrgica debe continuar vigente en los casos de EE rotos con hemoperitoneo e inestabilidad hemodinámica de la paciente, pero en los casos de EE no roto deberían ser tratados médicamente, o al menos intentarlo con la finalidad de evitar la cirugía que la mayoría de las veces conduce a la salpingectomía, lo que resta la posibilidad de embarazos futuros, sobre todo cuando se trata de mujeres jóvenes con deseos de reproducción.

En conclusión, podemos señalar que el problema se plantea porque en muchas ocasiones el cirujano conduce al quirófano a una paciente que presenta

una gestación ectópica no rota, sin conocer que en la inmensa mayoría de las ocasiones, puede ser susceptible de tratamiento médico ambulatorio.

El tratamiento conservador del EE no roto mediante medicamentos, prácticamente se inició con el trabajo de Tanaka y col. (41) en 1982 quienes realizaron con éxito el primer tratamiento con dicho fármaco en una paciente con 6 semanas de gestación ectópica no rota. Desde entonces y hasta la actualidad, se han publicado numerosas investigaciones sobre el MTX en distintas dosis y variadas vías de administración con la finalidad de evitar la cirugía en pacientes con EE no roto, con resultados evidentemente satisfactorios (45-49).

El MTX es el ácido 4 amino 10 metil folínico, un antagonista del ácido fólico por inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa implicada en la transferencia de los grupos metilos y timidínicos necesarios para la síntesis de purinas del DNA. Además, el MTX tiene una acción selectiva sobre las células que poseen una máxima multiplicación y crecimiento, como precisamente ocurre con las del sincitiotrofoblasto, deteniéndolas en fase S, lo cual conduciría a una destrucción suficiente de estas células como para interrumpir su señal endógena y producir la desintegración del embarazo.

El MTX ha sido empleado para el tratamiento conservador del EE no roto, no sólo en distintas dosis, sino también por diferentes vías: oral (50) endovenosa (44), intramuscular (45,46,48) local y dentro de la vesícula embrionaria (51,52). Por cierto, vale la pena comentar que también han sido empleados otros compuestos químicos, de manera directa sobre la vesícula embrionaria para el tratamiento del EE, tales como la glucosa hiperosmolar (53), la prostaglandina F_{2α} (54) y la actinomicina D (55) y todos con resultados muy satisfactorios.

Todas en general son efectivas, pero sin duda que la más empleada es el MTX por vía intramuscular o endovenosa y las dosis más recomendadas son 1 mg por kilo de peso o 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal.

Los efectos secundarios del MTX (Cuadro 1) son escasos y sobre todo cuando son empleadas dosis pequeñas y únicas como ocurre en los casos de EE no roto; su toxicidad a largo plazo, está prácticamente descartada en el sentido de la ausencia de efectos teratogénicos en la descendencia futura de pacientes tratadas con este fármaco y aunque la mayor experiencia se encuentra en las pacientes que han sido tratadas por coriocarcinoma (56) y tampoco se

ha comunicado en las pacientes tratadas por EE.

Cuadro 1
Efectos secundarios del metotrexate

Más comunes	Menos comunes
Estomatitis	Alteraciones de la médula ósea
Conjuntivitis	Dermatitis
Náuseas	Pleuritis
Vómitos	Alopecia
Diarrea	Necrosis hepática
	Anafilaxia

Los protocolos empleados inicialmente, además del reducido número de pacientes, requerían de inyecciones diarias de MTX, incluso con el empleo de un factor de rescate farmacológico conocido como citrovorium (ácido folínico) para contrarrestar los efectos del MTX (42,57,58), pero rápidamente se observó que era innecesario el empleo del rescate farmacológico y además, también se iniciaron los protocolos donde sólo se indicaba una sola dosis de MTX para el tratamiento del EE no roto (59). Posteriormente, comenzaron a aparecer en la literatura tratamientos con MTX en el EE no roto pero en grandes series, en efecto, en 1993 Stoval y Ling (60) publicaron una serie de 120 pacientes con un éxito alrededor del 90 % y más recientemente, en 1998, Lipscomb y col. (61), evaluaron 350 casos de EE tratados también con una simple dosis de MTX con un éxito del 92,9 %.

En nuestro país, existe poca experiencia con el uso del MTX en el tratamiento de esta patología y la primera publicación al respecto corresponde a nuestro grupo en la Maternidad "Concepción Palacios", en 1992 (44).

Nuestro interés en proponer un tratamiento médico conservador en algunos casos de EE no roto, nos llevó recientemente (1997) a evaluar y tratar con éxito el empleo de una conducta expectante (sin uso de medicamento) en ciertos casos de pacientes con EE y vesícula embrionaria menor de 2 cm de diámetro y niveles de β-HCG inferiores a 1 500 mUI/mL (62), en lo que constituye la primera experiencia nacional escrita.

Todas estas investigaciones, tanto nacionales como internacionales, nos han servido de motivación para realizar este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio, prospectivo y descriptivo, se llevó a cabo tanto en la consulta particular como también en el Servicio de Salud Reproductiva de la Maternidad “Concepción Palacios”, en colaboración con los Servicios de Fertilidad y Ginecología de la misma, durante el período comprendido entre enero de 1999 y enero de 2001.

Para la realización de este trabajo fueron evaluadas y tratadas 25 pacientes con EE no roto, cuyo diagnóstico se realizó mediante la evaluación clínica, el estudio ultrasonográfico transvaginal y el empleo de marcadores bioquímicos, específicamente la cuantificación de los niveles séricos maternos de β -HCG y P_4 .

El tratamiento médico conservador del EE no roto se realizó en dos modalidades de acuerdo a las pautas vigentes en nuestro servicio (Figura 2): farmacológica, con el empleo de MTX y no farmacológica o expectante, donde sólo tuvo cabida

la observación clínica.

El tratamiento mediante una conducta expectante fue realizado en las pacientes en quienes se evidenció una vesícula menor de dos centímetros sin embrión visible y/o en pacientes con niveles de β -HCG inferiores a 2 000 mUI/mL y de P_4 menores de 2 ng/mL. El resto de las pacientes, con características ecográficas y bioquímicas distintas a éstas, fueron tratadas con MTX de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: vesícula embrionaria menor o igual a 3,5 cm con embrión y latido cardíaco visible o hasta 4 cm cuando el latido cardíaco no fue visible, niveles de β -HCG y P_4 menores o iguales a 10 000 mUI/mL y menores o iguales a 10 ng/mL respectivamente, hemodinámicamente estables, con deseos de fertilidad y sin presencia de enfermedades hepática, renal o de discrasia sanguínea. Se estudió el tipo de sangre y factor Rh y además se indicó hematología completa, recuento plaquetario, transaminasas, bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, urea, creatinina, glicemia y fosfatasa alcalina.

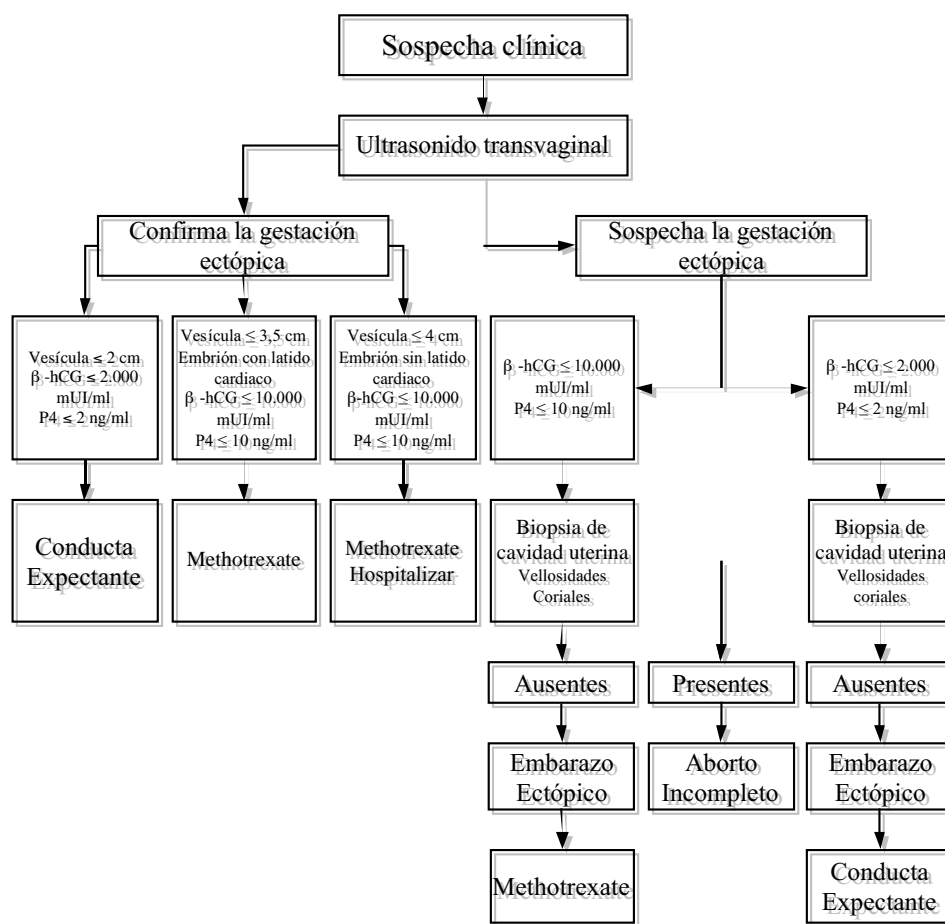


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento.

Todos estos estudios fueron repetidos semanalmente después de la administración del MTX. Si alguna paciente no cumplió con estos requisitos, se consideró excluida del estudio.

El MTX se aplicó en dosis única de 1 mg por kg de peso corporal, diluido en 100 mL de solución glucosada para ser administrado por vía endovenosa a 20 gotas por minuto. Este medicamento fue adquirido en el Banco de Drogas Antineoplásicas (BADAN).

La decisión de aplicar una nueva dosis de MTX se estableció cuando los valores de β -HCG obtenidos 48 horas después del inicio, aumentaron, permanecieron igual o sólo disminuyeron 15 % del valor inicial. Las pacientes manejadas de manera expectante pasaron a tratamiento con MTX cuando los valores de β -HCG obtenidos 48 horas después del inicio, aumentaron o permanecieron igual al valor inicial.

Todas estas pacientes fueron manejadas de manera ambulatoria, excepto aquellas que presentaron una vesícula embrionaria con embrión y latido cardíaco visible y las que por su condición socio-económica, social o geográfica no era confiable su manejo ambulatorio.

Habitualmente, cada segundo a tercer día fue reevaluado cada caso y se practicó un nuevo ultrasonido para conocer el estado actual de la vesícula embrionaria y además se cuantificaron los valores basales de β -HCG y P_4 .

El alta médica fue decidida al obtener una disminución progresiva de los niveles de β -HCG hasta el registro de valores inferiores a 30 mUI/mL y menores de 1 ng/mL de P_4 en concordancia con una disminución evidente del tamaño de la vesícula embrionaria o colapso de la misma.

Cuando alguna paciente presentó signos clínicos o ecográficos de hemoperitoneo y establecimiento de un abdomen agudo por ruptura del EE, se intervino quirúrgicamente.

Todas las pacientes recibieron una información completa y detallada sobre los alcances del estudio (consentimiento informado y por escrito) y también se les advirtió sobre las posibilidades del fracaso del mismo y la necesidad de recurrir al tratamiento quirúrgico.

Para las exploraciones ultrasonográficas fueron empleados diversos equipos, entre los cuales podemos mencionar un equipo SONOACE 1500 con sonda vaginal de 6,5 MHz y General Electric RT 3200S con sonda vaginal de 7,5 MHz.

Los niveles de β -HCG y P_4 de todas las pacientes

fueron cuantificados en el laboratorio de hormonas proteicas y esteroides del Servicio de Salud Reproductiva de la Maternidad "Concepción Palacios". El ensayo de β -HCG se realizó con un equipo ACS: 180 de la casa comercial Chiron Diagnostic mediante un sistema de quimioluminiscencia. Es un inmunoensayo sándwich en dos sitios con tecnología quimioluminométrica directa, que utiliza cantidades constantes de dos anticuerpos. Por cierto que, vale la pena recordar, que durante el embarazo la β -HCG, aumenta sus niveles de manera exponencial durante aproximadamente 8 a 10 semanas después del último ciclo menstrual. Más tarde en el embarazo, aproximadamente a las 12 semanas de la fecundación, la concentración de β -HCG comienza a disminuir cuando la placenta empieza a producir sus hormonas esteroides. Guillaume y col. (63) han establecido que para 6 semanas de gestación intrauterina normal, los valores de β -HCG en promedio están en 22173 mUI/mL, en tanto que Sauer y col. (64) los han reportado en 18 624 mUI/mL.

Este ensayo que presenta una sensibilidad y especificidad muy cercana al 100 % es capaz de detectar niveles séricos de β -HCG desde 2 mUI/mL con una precisión del 100 %.

Para la cuantificación de la P_4 se empleó el mismo equipo y la misma técnica de quimioluminiscencia. Tanto la especificidad como la sensibilidad del ensayo también son cercanas al 100 % y el mismo es capaz de detectar niveles de P_4 en el suero desde 0,1 ng/mL con una precisión del 100 %. Debe recordarse que durante el embarazo, los niveles de P_4 aumentan constantemente hasta alcanzar su concentración máxima en el tercer trimestre del mismo. Guillaume y col. (63) han señalado que los niveles promedio de P_4 presentes en un embarazo intrauterino de aproximadamente 6 semanas de evolución están por el orden de 37,8 ng/mL y Sauer y col. (64) lo han reportado en 28,0 ng/mL.

Características de la población

Veinticinco pacientes fueron admitidas para el estudio por haber cumplido con los criterios de inclusión. Quince de ellas recibieron tratamiento farmacológico con MTX y 10 tratamiento expectante.

El promedio de edad de las pacientes fue de 31,3 años, con rangos entre 17 y 39, la mayoría estuvo en el grupo de edad de 27 a 31 años (Cuadro 2).

En los antecedentes obstétricos es de hacer notar que 4 pacientes eran nuligestas, 10 primíparas, 4

Cuadro 2
Distribución por edad

Años	Nº de casos	Porcentaje (%)
17-21	2	8
22-26	7	28
27-31	12	48
32-36	3	12
37-39	1	4

habían tenido un EE previo, de las cuales a 2 de ellas se les practicó salpingectomía y 2 fueron tratadas satisfactoriamente con MTX. El resto eran multíparas, pero todas deseaban fertilidad.

Al evaluar los factores de riesgo para EE, se encontró que 6 pacientes habían consultado por infertilidad, 5 refirieron el antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y sólo 2 tenían un dispositivo intrauterino *in situ*, 2 tenían el antecedente de cirugía abdominal previa y el resto, 10 pacientes, no aportaron datos importantes en relación a esos factores de riesgo.

La edad de la gestación fue establecida en la mayoría de las pacientes por el tiempo de amenorrea y complementada en otras por el ultrasonido. La media de la edad de gestación fue de 6,5 semanas con rango entre 5 y 10.

El motivo de consulta más frecuente fue la amenorrea, presente en la totalidad de las pacientes. El sangrado genital se registró en el 75 % de ellas y sólo el 50 % manifestó el dolor como síntoma.

RESULTADOS

Los niveles séricos, pre-tratamiento, de β -HCG y P_4 fueron separados para ambos grupos tratados. En las 15 pacientes que recibieron MTX los niveles promedio de β -HCG estuvieron en 5 250 mUI/mL con rango entre 3 500 y 8 500 mUI/mL y el nivel medio de P_4 fue de 4,5 ng/mL con rango entre 2,5 y 7,5 ng/mL. En las 10 pacientes que recibieron una conducta expectante (no MTX), los niveles de β -HCG estuvieron en promedio de 850 mUI/mL con rango entre 180 y 1 850 mUI/mL, en tanto que los de P_4 fueron de 0,9 ng/mL con rango entre 0,5 y 1,6 ng/mL. Cuadro 3.

De las 15 pacientes que recibieron MTX, sólo 3 de ellas presentaron vesícula de gestación extrauterina con embrión y latido cardíaco visible (Figura 3), razón por la cual fueron hospitalizadas.

Siete de las 15 pacientes presentaron embrión sin latido cardíaco (Figura 4) y en el resto (5 pacientes) la vesícula embrionaria fue visualizada vacía en la evaluación ultrasonográfica (Figura 5).

Cuadro 3

Nivel sérico pretratamiento de β -hCG (mUI/mL)	β -hCG		P_4 (ng/mL)	
	Promedio	Rango	Promedio	Rango
Con metotrexate (15 pacientes)	5 250	3 500-8 500	4,5	2,5-7,5
Expectante (10 pacientes)	850	180-1 850	0,9	0,5-1,6

β -hCG= Gonadotropina coriónica humana

P_4 = Progesterona

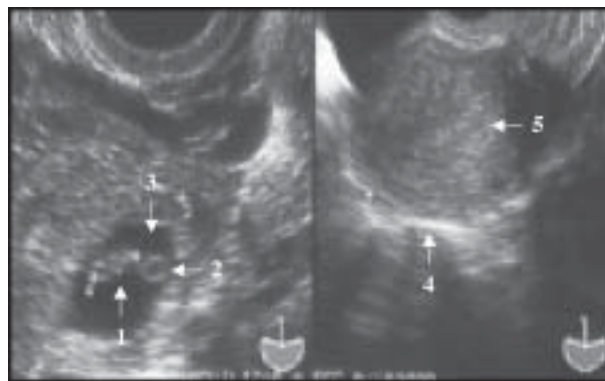


Figura 3. Imagen ultrasonográfica transvaginal de embarazo ectópico tubárico no roto con embrión y latido cardíaco visible. Las flechas, 1: Elemento embrionario. 2: Saco vitelino. 3: Vesícula embrionaria. 4: Fondo uterino. 5: Cavidad endometrial vacía.

De las 10 pacientes que no recibieron MTX (conducta expectante), sólo en 4 se visualizó una vesícula embrionaria menor de 2 cm, sin embrión ni latido cardíaco, y al resto (6 pacientes) se les realizó un estudio histológico del contenido de la cavidad uterina mediante la introducción de una cánula de Pipelle de Cornier y el resultado anatomopatológico reveló la ausencia de vellosidades coriales (Figura 6) y en algunos casos la presencia de la reacción de Arias Stella (Figura 7).

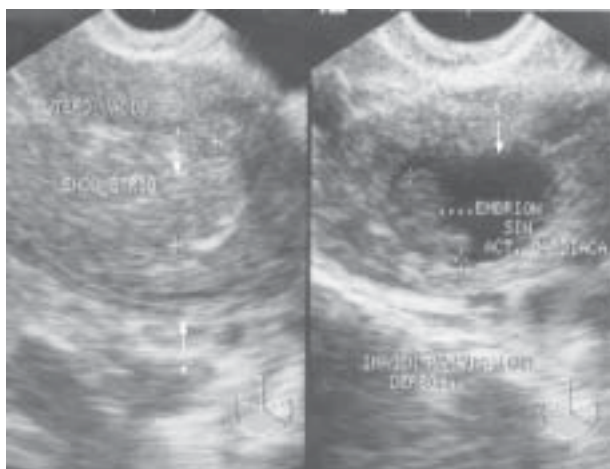


Figura 4. Imagen ultrasonográfica transvaginal de embarazo ectópico tubárico no roto con embrión sin latido cardíaco visibles. Las flechas: 1: Vesícula embrionaria. 2: Elemento embrionario. 3: Cuerpo uterino. 4: Cavity endometrial vacía con gran reacción decidual.

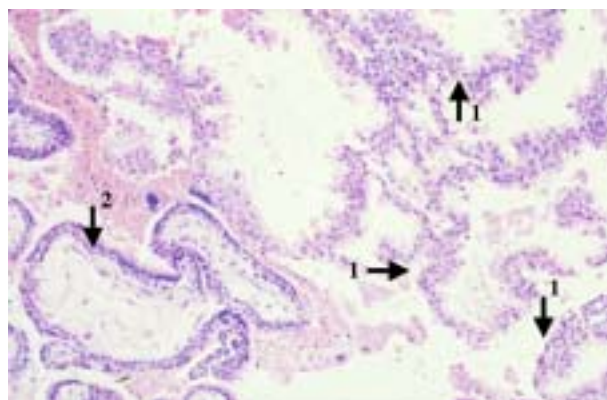


Figura 6. Imagen histológica del contenido de la cavity uterina. Aumento en lupa. Las flechas 1 indican la presencia de endometrio hipersecretor y la 2 señala una vellosidad corial del primer trimestre del embarazo.

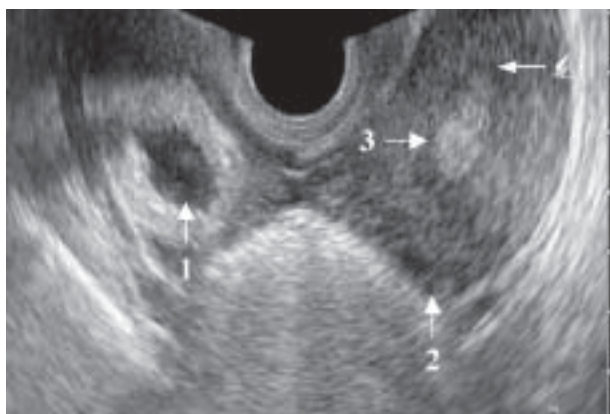


Figura 5. Imagen ultrasonográfica transvaginal de embarazo ectópico tubárico no roto sin embrión visible. Las flechas, 1: Vesícula embrionaria. 2: Fondo uterino. 3: Cavity endometrial vacía.



Figura 7. Imagen histológica del endometrio. Aumento 40x. La flecha 1 corresponde a la atipia coriónica de Arias Stella. Nótese el hiperchromatismo, la irregularidad nuclear y el desplazamiento del núcleo hacia un extremo del citoplasma.

Todas las pacientes del estudio, excepto 3 que presentaron embrión con latido cardíaco visible, fueron tratadas de manera ambulatoria.

Las 15 pacientes tratadas con MTX recibieron una dosis única del mismo, excepto las que presentaron embrión con latido cardíaco porque una

de ellas recibió 4 dosis y las otras dos recibieron 2 dosis cada una. Ninguna presentó signos adversos al uso de MTX, excepto la que recibió 4 dosis del mismo, que presentó ciertos trastornos digestivos como náuseas y diarrea, los cuales desaparecieron, prácticamente, sin tratamiento.

Todas presentaron resolución completa y total del EE, excepto una de las que presentó embrión con latido cardíaco visible. Este caso se inició con 8 500 mUI/mL de β -HCG y 7,5 ng/mL de P_4 . A los dos días pos-MTX la β -HCG se elevó a 13 100 mUI/mL, razón por lo cual recibió una segunda dosis de MTX. Cuatro días después, sus niveles ascendieron a 14 000 mUI/mL; recibió una tercera dosis de MTX. Finalmente, a los 6 días los valores de β -HCG se cuantificaron en 16 000 mUI/mL, y recibió una cuarta dosis de MTX. Un día después, presentó dolor abdominal intenso y signos ecográficos de hemoperitoneo. La paciente fue intervenida quirúrgicamente observándose aproximadamente 250 mL de sangre libre en cavidad abdominal y evidencia de sangrado activo a través de la fimbria. Se le practicó salpingectomía y el curso del posoperatorio transcurrió sin anomalías.

El tiempo medio de completa normalización de los niveles de β -HCG (menos de 30 mUI/mL) y progesterona (menores de 1 ng/mL) varió en ambos grupos. Para el primer grupo, integrado por las 15 pacientes que recibieron el MTX, el promedio de los niveles de β -HCG fue de 35 días con rango entre 15 y 42 y, para la P_4 , fue de 15 días, con rango entre 7 y 21. Para el segundo grupo, integrado por 10 pacientes bajo la conducta expectante, el promedio de normalización de ambos marcadores bioquímicos fue mucho menor. Para la β -HCG fue de 15 días, con rango entre 7 y 21 y para la P_4 fue de 7 días, con rango entre 3 y 15 (Cuadro 4).

Cuadro 4
Tiempo de normalización de β -hCG y P_4

Tratamiento	β -hCG		P_4	
	Promedio (días)	Rango (días)	Promedio (días)	rango (días)
Con metotrexate (15 pacientes)	35	15-42	15	7-21
Expectante (10 pacientes)	15	7-21	7	3-15

β -hCG = Gonadotropina coriónica humana
 P_4 = Progesterona

Ninguna paciente de las 25 que formaron parte del estudio presentó alteraciones en la evaluación hematológica ni en el resto de los estudios de la química sanguínea como transaminasas, bilirrubina, etc. Todas las pacientes tuvieron factor Rh positivo y por tanto no fue necesaria la aplicación de la vacuna Rhogan®.

DISCUSIÓN

No cabe la menor duda de que el tratamiento médico conservador de la gestación ectópica no rota ha venido a ocupar un espacio muy importante dentro de las alternativas terapéuticas de este padecimiento.

Entendemos que el EE es una patología que se presenta cada vez con mayor frecuencia porque sus factores de riesgo aparecen más a menudo. Además, sabemos que es un trastorno nada fácil de diagnosticar, al menos en su fase temprana. Es común observar que algunos síntomas orientan el diagnóstico, pero posteriormente la ubicación del saco de gestación resulta intrauterina; en tanto que, en otros casos ni siquiera se llega a pensar en dicho diagnóstico y sorprende la presencia de un EE roto con abdomen agudo quirúrgico. Esta situación paradójica se presenta a menudo en nuestra práctica médica y, definitivamente, muchos de nosotros, de manera directa o indirecta, hemos estado en relación con ella.

En nuestro país, hasta el pasado reciente, en la década de los ochenta, el diagnóstico del EE prácticamente estaba en relación con su estado de ruptura y para ello nos valíamos, fundamentalmente, de sus elementos clínicos (65-67), de la culdocentesis (67,68,22), de manera aislada por el ultrasonido transabdominal (69-71) y comenzando sus primeros pasos la cuantificación de los marcadores bioquímicos, especialmente la medición de los niveles basales de β -HCG (72), e implementado de manera prospectiva, para este propósito, por nuestro equipo en el Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana de la Maternidad "Concepción Palacios" en 1991 (73).

Todos estos elementos eran muy aceptables para establecer el diagnóstico de EE roto, pero insuficientes para alcanzar el diagnóstico de la gestación ectópica antes de su estado de ruptura; pero ahora, la situación ha cambiado de manera importante, porque la introducción del ultrasonido transvaginal nos ha incorporado un elemento de inusitada precisión diagnóstica, hasta el punto de considerar innecesario el uso de la laparoscopia en

el diagnóstico precoz y, por si fuera poco, ese tipo de instrumento diagnóstico se ha masificado de tal manera que ahora constituye un equipo de rutina, casi obligatoria, en todo consultorio ginecológico. Además, el desarrollo tecnológico de hoy también ha permitido grandes avances en la detección precoz de manera cualitativa de β -HCG, hasta lograr su alcance en cualquier farmacia de la localidad, y por otra parte, las nuevas técnicas en la cuantificación de estos marcadores bioquímicos (β -HCG y P_4) con el desplazamiento del radioinmunoanálisis y la incorporación de las técnicas de quimioluminiscencia se ha logrado una detección muy precoz con una especificidad y sensibilidad cercana al 100 %.

Cuando se evalúa a una paciente con sospecha de EE y utilizamos la ultrasonografía transvaginal con la cuantificación de β -HCG y P_4 como marcadores bioquímicos y, en algunos casos, con el recurso anatomopatológico del contenido endometrial, la aproximación al diagnóstico precoz del EE no roto es casi total. Tanto que algunos autores (74,75) han establecido un elemento conocido como "zona discriminatoria de β -HCG y ultrasonido transvaginal" que nos permite entender que toda paciente con 6 semanas de gestación y niveles séricos de β -HCG superiores a 1 500 mUI/mL debe presentar una vesícula intrauterina, porque de lo contrario, la presencia de un EE es elevadísima.

Ahora que ya contamos con elementos más precisos para su diagnóstico precoz, nos corresponde implementar todos nuestros recursos para tratar de forma médica y no quirúrgica esa gestación ectópica no rota; y en este sentido, la ciencia médica debe estar agradecida de Tanaka y col. (41) quienes aprovechando su experiencia con el uso del MTX en la enfermedad trofoblástica, fueron los primeros en emplearlo con éxito en la gestación ectópica no rota. Desde entonces, la literatura está inundada de múltiples trabajos prospectivos y retrospectivos con el uso de este medicamento (42-44,58,61) con resultados ampliamente satisfactorios.

Aunque el MTX ha sido empleado en distintos esquemas y diversas dosis y vías de administración, actualmente el esquema está estandarizado en 1 mg x kg de peso corporal y dosis única por vía EV o IM. Con este esquema, múltiples autores han demostrado una alta eficacia. Así por ejemplo, Gaviño y col. (49) reportan una efectividad del 93,3 % en 15 pacientes; Lipscomb y col. (61) del 90,1 % en 287 pacientes; Henry y Gentry (45) del 85 % de 61 pacientes, Stovall y Ling (60) del 94,2 % de 120 pacientes y Stovall y col. (59) del 96,7 % de 31

pacientes. Esta alta eficacia está en relación con nuestros resultados, porque el tratamiento con MTX en las 15 pacientes de nuestro estudio resultó exitoso en 14, lo cual nos da una efectividad del 93,3 %.

Es importante señalar que en nuestra serie el único caso que fracasó correspondió a una paciente con una gestación ectópica de 3,5 cm de diámetro con embrión y latido cardíaco visibles y con niveles de β -HCG y P_4 muy elevados al inicio del tratamiento: 8 500 mUI/mL y 7,5 ng/mL respectivamente. Recibí 4 dosis de MTX en total y a medida que le aplicamos una nueva dosis, sus niveles séricos de β -HCG y P_4 se fueron incrementando hasta alcanzar valores de 16 000 mUI/mL y 15,8 ng/mL respectivamente. La paciente presentó un abdomen agudo quirúrgico a los 7 días del inicio del tratamiento con MTX; pero debemos recordar que cuando se organizaron los primeros criterios de inclusión para el tratamiento del EE no roto con MTX en 1984, la presencia de una vesícula embrionaria mayor de 3 cm con embrión y latido cardíaco visibles eran considerados criterios de exclusión y, por tanto, esas pacientes debían pasar a el tratamiento quirúrgico (57,76). No obstante, con el transcurso del tiempo y hasta la actualidad, se considera como una contraindicación relativa o incluso forma parte de los criterios de inclusión tal como fue considerado en nuestra serie. De hecho, de las 15 pacientes nuestras tratadas con MTX, tres presentaron embrión con latido cardíaco visible, una fracasó y las otras dos tuvieron éxito, lo cual representa un 66,6 % de éxito. Estos resultados están muy por debajo de los reportados por Lipscomb y col. (61) quienes evaluaron a 315 pacientes con EE no roto tratadas con una dosis simple de MTX; de las cuales 44 presentaron embrión con latido cardíaco visible, con éxito del 87,5 %.

Esta alta tasa de éxito en el tratamiento con MTX cuando existe embrión y latido cardíaco visible, argumenta contra el hecho de que esa condición sea vista como una contraindicación al uso del MTX, muy por el contrario, vale la pena intentarlo en comparación al riesgo quirúrgico y reproductivo de la paciente. No obstante, a todo esto podemos sugerir, como fue nuestra decisión, que estas pacientes sean hospitalizadas durante algunos días a fin de conocer las primeras tendencias en el éxito o fracaso del tratamiento.

Otro elemento que vale la pena comentar y discutir está en relación con los potenciales efectos secundarios indeseables al uso del MTX. En la década de los 80, cuando se iniciaron los primeros protocolos de trabajo para el uso del MTX en el EE

no roto, siempre se pensó que las reacciones secundarias indeseables serían muchas e intensas. Sin embargo, sorpresivamente se observó que no fue así, porque ahora se emplea una dosis única y muy pequeña de MTX para el tratamiento de esta patología. Muchos autores señalan ausencia de reacciones secundarias y otros sólo reportan discretas alteraciones gastrointestinales cuando las pacientes reciben dos o más dosis del medicamento y muchas de ellas son leves y transitorias (49,59,61), incluso, hay autores que afirman "Hemos sido benditos por la aparición de un reducido número de efectos secundarios indeseables". En nuestra serie, sólo una paciente de las 15 que recibió 4 dosis de MTX presentó náusea y diarrea. Pero hubo dos pacientes que recibieron dos dosis y no presentaron ningún síntoma adverso.

Algunos investigadores (58-60) han señalado la aparición de dolor abdominal en algunas pacientes que reciben MTX. Este síntoma, que aparece con más frecuencia durante los primeros días después de la administración del medicamento, habitualmente del tercero al séptimo día, es referido como un dolor abdominal bajo, tipo cólico y con una frecuencia que varía entre el 5 % hasta el 50 %.

Este malestar abdominal puede llegar a transformarse en un motivo de cierta preocupación para el médico tratante, porque puede confundirlo al pensar que se trata de una ruptura del EE. Pero la realidad es que su motivo obedece a dos razones primordiales. La primera es debida a un efecto directo del MTX sobre la musculatura lisa intestinal que en algunas ocasiones hasta induce la aparición de diarrea; y la segunda a la probabilidad de que la pequeña gestación ectópica se esté abortando a la cavidad abdominal y despierte el malestar por la irritación de fluidos sobre el peritoneo (77).

En nuestro estudio, sólo 5 de las 15 pacientes que recibieron MTX refirieron la presencia de dolor abdominal transitorio, lo cual representa una aparición del 33%. En ninguna de estas pacientes fue necesaria su hospitalización y la evaluación ultrasonográfica no reveló ningún elemento distinto a la patología primaria.

Otro elemento a considerar en nuestro grupo de trabajo fueron las pacientes que bajo los criterios de inclusión señalados, fueron seleccionadas para seguir una conducta expectante, es decir, sin MTX. Diez pacientes en total fueron seleccionadas para este tratamiento no farmacológico.

Estos casos resultaron más sencillos de tratar, porque la presencia de una vesícula embrionaria

vacía menor de 2 cm y niveles de β -HCG y P_4 inferiores a 2000 mUI/mL y 2 ng/mL respectivamente suponen, prácticamente, la desaparición activa de un embarazo. Tan cierto es esto que Shalev y col. (78) señalan que el 60 % de los EE no rotos, confirmados por laparoscopia, que presentan estos niveles se desintegran espontáneamente, lo cual cabe esperar que la vesícula embrionaria no debe seguir creciendo y terminará con una remisión espontánea. En esta serie donde trataron a 60 pacientes con EE no roto de manera expectante sólo un caso fracasó, lo cual constituye un éxito del 98,3 %. En nuestra experiencia anteriormente publicada en 1997 (62) donde tratamos de manera expectante a dos pacientes con EE no roto, el resultado fue exitoso en las dos y ahora, en el presente estudio donde tratamos a 10 pacientes con la misma modalidad, el resultado fue exitoso en todas las pacientes, lo cual constituye un 100 % de éxito.

Finalmente, uno de los aspectos que no ha sido evaluado en su totalidad es la fertilidad futura de las pacientes que han recibido MTX o una conducta expectante, porque esto implica un tenaz seguimiento de las mismas a fin de practicarle una histerosalpingografía (HSG) o conocer de ellas la presencia o no de un nuevo embarazo. Este seguimiento siempre ha resultado difícil para muchos investigadores, incluso, el Dr. Thomas G. Stovall, uno de los médicos más dedicados a este tipo de terapia, ha resultado muy conocido en su localidad, Memphis, Tennessee (EE.UU), por ser el único médico que ha recurrido a los servicios de la policía en busca de las pacientes para lograr esta información.

Recientemente, Pisarska y col. (79), evaluaron 7 importantes trabajos publicados desde 1982 hasta 1997, donde fueron tratadas un total de 393 pacientes con EE no roto con una dosis única de MTX; de las cuales, se evidenció la permeabilidad tubárica en 61 de 75 pacientes evaluadas, lo que constituye el 81 %. De estas pacientes, 61 % lograron embarazos intrauterinos y un nuevo EE en el 8 %. Por cierto, vale la pena comentar que estos resultados son mejores que los encontrados cuando el MTX es empleado mediante inyección directa al saco de gestación o en los casos de EE no roto tratados por salpingostomía laparoscópica.

La evaluación de la fertilidad de las 25 pacientes de nuestro estudio ha resultado un elemento moderadamente revisado, no sólo por el poco tiempo transcurrido en esta evaluación sino también por la dificultad de contactar a la población de este estudio.

De las 25 pacientes que participaron, sólo hemos practicado HSG a 5 de ellas, 3 de las cuales han revelado la presencia de trompas de Falopio radiológicamente normales y permeables, y en las otras 2 sólo se evidenció la presencia de una trompa de Falopio normal, la otra estuvo excluida. Sólo tenemos el registro de 3 embarazos ulteriores en el grupo total del estudio. Una repitió un EE el cual fue nuevamente tratado, con éxito, con MTX y las otras 2 presentaron embarazo y parto a término normal con recién nacidos sanos.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación, fue realizado en el Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana de la Maternidad “Concepción Palacios”, por tanto debo agradecerle a todo el personal Médico y Bioanalistas de este Servicio por su colaboración incondicional. Asimismo, mi agradecimiento a los Jefes de los Servicios de Fertilidad, Ultrasonido y Anatomía Patológica de la misma Institución por su especial apoyo y contribución en la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Yackel D, Patton O, Martín D. Splenic pregnancy case report. *Obstet Gynecol* 1988;71:471-473.
2. Harris G, Al-Jurf A, Yuh W. Intrahepatic pregnancy. A unique opportunity for evaluation with sonography, computed tomography and magnetic resonance imaging. *JAMA* 1989;261:902-904.
3. Abache E, Hurtado F, Espinoza Y, Miranda M, Zigelboim I. El embarazo ectópico en pacientes estériles. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990;40:189-192.
4. In vitro fertilization-embryo transfer (IV - ET) in the United States: 1989 results from the IVF - ET registry. *Fertil Steril* 1991;55:14-17.
5. Meldrum DR. In vitro fertilization and embryo transfer. En: Sciarra JJ, editor. *Gynecology and Obstetrics*. Filadelfia: Lippincott - Raven; 1991;5(97):1-15.
6. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo and subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976;i:880-882.
7. Centers for disease control. “Ectopic pregnancy”. United States, 1988 - 1989. *MMWR* 1992;41:591-594.
8. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczower E, Fernandez H, et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. *Hum Reprod* 1994;9:742-745.
9. Agüero O. El embarazo ectópico en la Maternidad “Concepción Palacios”. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990;50:159-160.
10. Faneite-A PJ, García L, Repilloza M, Landa M. Embarazo ectópico. Frecuencia. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”, 1969 - 1996”. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57:243-248.
11. De Cherney AH, Matheux R. Modern management of tubal pregnancy. *Curr Probl Obstet Gynecol* 1983;6(9):1-38.
12. Tait RL. Five cases of extrauterine pregnancy operated upon at the time of rupture. *Br Med J* 1884;1:250-253.
13. Guardia N. Preñez extra-uterina. *Escuela Méd* 1874;2:7-12.
14. Razetti L. Sobre la preñez ectópica (Embarazo tubario a término). *Rev Vargas* 1915;6:379-396.
15. Gavaller B. Embarazo tubario a término. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1952;12:170-184.
16. Suárez Herrera R. Embarazo ectópico tubario de término. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1961;21:897-911.
17. Moreno Guarache L, Grau A, Miquilena de Moreno E, Arroyo A, Urosa J, Silverio J. Embarazo ectópico tubárico a término. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1974;34:321-325.
18. Romero Lobo F. Relación de un caso de embarazo ectópico a término de más de cuatro años de evolución. *Rev Policlín Caracas* 1936;5:1749-1755.
19. Cuenca Navas R. Embarazo extrauterino roto y fístula útero-cutánea. *Rev Soc Méd Quir Zulia* 1936;10:630.
20. Ochoa E. El embarazo extrauterino. Tesis doctoral. Caracas; Editorial Venezuela; 1930.
21. Zamora Pérez R. Embarazo extrauterino. Punción del Douglas. *Rev Cruz Roja Venez* 1937;29:12.
22. Terán Dávila J, Regalado ME. Culdocentesis y embarazo ectópico. Evaluación prospectiva. *Gac Méd Caracas* 1991;102:43-45.
23. Troconis R. Embarazo abdominal a término con feto vivo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1950;10:100-113.
24. Briceño R, Delgado A, Vielma R. Acerca de un caso de embarazo abdominal a término con feto vivo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1960;20:671-687.
25. Díaz Bolaños J, D'Ambrosio A, Figueroa de Peña B. Embarazo abdominal a término con feto vivo. Reporte de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1985;45:220-223.
26. Ortiz D. Embarazo ectópico en paciente que sufrió salpingectomía derecha y ovariectomía contralateral. *Bol Hosp Los Andes* 1952;2:2-9.
27. Gómez Peña J, Merchán R, López Rizzo N, Márquez E. Un caso de embarazo tubario gemelar a término. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1953;13:376-379.
28. Dao L. Embarazo ovárico. Observación clínica. *Rev Col Méd Estado Guárico* 1961;3:13-17.
29. Sharifker D. Embarazo ovárico primario. *Clin Méd HCC* 1997;2:106-109.
30. Uzcátegui O, Carrillo A, Toro J. Embarazo cervical. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1978;38(1):27-28.
31. Briceño Pérez C, Alaña F, Briceño Sanabria L, Delgado M, Briceño C, Briceño J. Embarazo ístmico-cervical con invasión a región vésico-uterina. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62(2):123-131.
32. Valbuena C, Dieguez V, Chabarck J, Oria A, Rangel M.

- Embarazo ectópico intersticial. Presentación de un caso. *Med al Día* 1996;1(2):9-12.
33. Orta Vázquez J. Embarazo ectópico tubario bilateral. *Oriente Médico* 1968;1:17.
 34. Mundarain A, Garrán de Teppa D, Teppa P. Embarazo tubárico bilateral. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1980;40:145-146.
 35. Carrera F, Merchán D. Embarazos simultáneos intra y extrauterino. Su incidencia en la Maternidad "Concepción Palacios". *Rev Obstet Ginecol Venez* 1963;23:859-870.
 36. Pellegrino A, Taronna I, Mariella A, Machín G, Carreta M, Mathison L, et al. Embarazo ectópico molar. Presentación de un caso clínico. *Arch Hosp Vargas* 1998;40:69-72.
 37. Erminy A, Rivero A. Carcinoma primario de la trompa de Falopio asociado a embarazo ectópico tubario. *Rev Venez Cir* 1986;39:122-126.
 38. Askerman R, Deutsch S, Krumholz B. Level of human chorionic gonadotropin in unruptured and ruptured ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;60(1):13-14.
 39. Ankum WH, Van der Ven F, Hamerlinck JVTH, Lammes FB. "Suspected ectopic pregnancy. What do you when human chorionic gonadotropin levels are below the discriminatory zone?" *J Reprod Med* 1995;40:525-528.
 40. Terán Dávila J, Sué CG. ¿Será el embarazo ectópico roto una entidad endocrinológicamente diferente al no roto de la misma edad gestacional? *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57(1):49-51.
 41. Tanaka T, Hayashi H, Katsuzawa T, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate. Report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:851.
 42. Ichinoe K, Wake N, Shinkai N, Shiina Y, Miyazaki Y, Tanaka T. Nonsurgical therapy to preserve oviduct function in patients with tubal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:484-487.
 43. Stovall TG, Ling R, Buster J. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989;51:435-438.
 44. Terán Dávila J, Turmero JA. Uso del metotrexate en el tratamiento del embarazo ectópico". *Gac Méd Caracas* 1992;100(4):305-307.
 45. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1584-1587.
 46. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6ta edición Baltimore: Williams y Wilkins Lippincott editorial; 1999: p. 1149-1167.
 47. Tulandi T. New protocols for ectopic pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1999;44(10):42-55.
 48. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1840-1848.
 49. Gaviño GF, Ruiz CM, López OC, Sánchez SV, Ahued AJ. Experiencia inicial con un esquema de mini dosis única de methotrexate para el manejo de embarazo ectópico no roto. *Ginecol Obstet Méx* 1999;67:234-237.
 50. Pastner B, Kenigsberg GD. Successful treatment of persistent ectopic pregnancy with oral methotrexate therapy. *Fertil Steril* 1988;50:982-984.
 51. Pansky M, Bukovshy I, Golan A, Langer R, Scheneider D, Arell S, et al. Local methotrexate injection. A non surgical treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:191-196.
 52. Fernández H, Pottier S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y, Frydman R. Ultrasound guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63:25-29.
 53. Yeko TR, Mayer T, Parsons AK, Maroulis GB. A prospective series of unruptured ectopic pregnancies treated by tubal injection with hyperosmolar glucose. *Obstet Gynecol* 1995;85:265-268.
 54. Lindblom B, Hahlin M, Lundorff P, Thorburn J. Treatment of tubal pregnancy by laparoscope-guided injection of prostaglandin F2a. *Fertil Steril* 1990;54:404-408.
 55. Altaras M, Cohen I, Cordoba M. Treatment of an interstitial pregnancy with actinomycin D. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1321-1322.
 56. Ross GJ. Congenital anomalies among children born of mother receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer* 1976;37:1043-1046.
 57. Ory SJ, Villanueva AL, Sand Pk, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1299-1306.
 58. Sauer MV, Gorriol MJ, Rodi IA, Yeko TR, Greenberg LH, Bustillo M, et al. "Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: An extended clinical trial". *Fertil Steril* 1987;48:752-755.
 59. Stovall TS, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-757.
 60. Stovall TS, Ling FW. Single-dose methotrexate: An expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1759-1765.
 61. Lipscomb GH, Derita Bran RN, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354-1358.
 62. Terán Dávila J. Conducta expectante en el embarazo ectópico no roto. Reporte preliminar de dos casos. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57(2):137-140.
 63. Guillaume J, Benjamin F, Sicuranza B. Maternal serum levels of stradiol, progesterone and human chorionic gonadotropin in ectopic pregnancy and their correlation with endometrial histologic findings. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165(1):9-12.

64. Sauer MY, Vermesh M, Anderson RE, Vijod AG, Stanczyk FZ, Lobo RA. Rapid measurement of urinary pregnanediol glucuronide to diagnose ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1531-1537.
65. Fleitas F, Uzcátegui O, Miranda M, Meneses P, Rodríguez J. Embarazo ectópico en el Hospital General Dr. José Gregorio Hernández". *Rev Obstet Ginecol Venez* 1986;46:23-25.
66. Guevara B, Kízer S, González M. Diagnóstico y tratamiento del embarazo ectópico tubario. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:164-167.
67. Mella F. Embarazo ectópico. Consideraciones diagnósticas. *Rev Soc Méd Quir Emergencia "Pérez de León"* 1988;23:63-69.
68. Gutiérrez O, González Blanco M, Fernández A, Esaa H, Borregales J, Marcano A. Embarazo ectópico. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990;50:184-188.
69. Azuaga A, Saulny de Jorges J, Abbruzzese C, Ziliani M. Diagnóstico ecográfico del embarazo ectópico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1986;46:98-101.
70. Saulny de Jorges J, Jorges A, Scorzza R, Velázquez V. Importancia del ultrasonido en el embarazo ectópico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990;50:195-198.
71. Terán Dávila J, Marengo H. Ultrasonido pélvico y embarazo ectópico. Evaluación prospectiva. *Gac Méd Caracas* 1994;102(1):46-48.
72. Febres Balestrini F, Pardo Palma R, Terán Dávila J, Guerra C. Parámetros normales de gonadotropina coriónica durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1983;43(4):181-182.
73. Terán Dávila J, Rubio J, Febres Balestrini F, Gil J. Valor predictivo de la β -HCG en el diagnóstico precoz del embarazo ectópico. Estudio prospectivo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1991;51(3):171-174.
74. Goldstein SR, Snyder JR, Watson C. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. *Obstet Gynecol* 1988;72:200-204.
75. Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasound in combination with discriminatory serum β -HCG levels of 1 000 mUI/mL. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:904-908.
76. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: A report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 749-753.
77. Buster JE, Pisarska MD. Tratamiento médico del embarazo ectópico. *Clin Obstet Ginecol* Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 1999;1:21-27.
78. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: Natural history". *Fertil Steril* 1995;63:15-19.
79. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351:1115-1120.

Correspondencia a: Dr. José Teran Dávila. Servicio de Investigación y Docencia de la Maternidad "Concepción Palacios".