



Universidad
Zaragoza

PUNCIÓN INTRASACULAR ECOGUIADA DE METOTREXATO COMO
TRATAMIENTO EN EMBARAZOS ECTÓPICOS CON EMBRIÓN.

ULTRASOUND GUIDED INTRASACULAR INJECTION OF
METHOTREXATE IN THE MANAGEMENT OF ECTOPIC
PREGNANCIES WITH EMBRYO.

AUTOR:

Leticia Álvarez Sarrado

TUTOR:

Carlos de Bonrostro Torralba

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

β -HCG: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana.

cc: centímetros cúbicos

CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón

cm: centímetros

CRL: longitud cráneo-caudal (del inglés crown-rump length)

DIU: dispositivo intrauterino.

EE: embarazo ectópico.

EIP: enfermedad inflamatoria pélvica

FIV: fecundación in vitro

IMC: índice de masa corporal

kg: kilogramo

LC: latido cardiaco

m: metros

m²: metros cuadrados

mg: miligramos

ml: mililitros

mUI: miliunidades internacionales

ng: nanogramos

MTX: metotrexato

OR: odds ratio

TRA: técnica de reproducción asistida

ÍNDICE

1. Título	6
2. Resumen	7
3. Introducción	10
3.1. Problema de estudio	10
3.2. Pregunta de investigación	11
3.3. Justificación del proyecto	11
4. Marco teórico	12
4.1. Fecundación e implantación del embrión	12
4.2. Fisiopatología del embarazo ectópico	12
4.3. Localización	13
4.4. Factores de riesgo	13
4.5. Manifestaciones clínicas	14
4.6. Diagnóstico	14
4.7. Tratamiento	15
4.7.1. Tratamiento quirúrgico	15
4.7.2. Tratamiento médico	16
5. Objetivos	19
5.1. General	19
5.2. Específicos	19
6. Hipótesis	20
7. Metodología	21
7.1. Tipo y diseño general del estudio	21
7.2. Población	21
7.3. Criterios de inclusión	21

7.4. Criterios de exclusión	22
7.5. Muestra	22
7.6. Marco muestral	22
7.7. Tamaño de la muestra	22
7.8. Unidad de muestreo	23
7.9. Unidad de observación	23
7.10. Definiciones operacionales de las variables	23
7.11. Materiales	25
7.12. Métodos	25
7.13. Plan de análisis	28
7.14. Control de sesgos	28
7.15. Aspectos éticos	30
8. Resultados	32
9. Discusión	37
10. Limitaciones y fortalezas	41
11. Conclusiones	42
12. Recomendaciones	43
13. Bibliografía	44
14. Anexos	53
14.1. Consentimiento informado para tratamiento quirúrgico del embarazo ectópico	54
14.2. Consentimiento informado para conducta expectante y tratamiento médico del embarazo ectópico	56
14.3. Documento para la solicitud de medicamentos citostáticos	58
14.4. Imágenes ecográficas de embarazos ectópicos con embrión	59
14.5. Materiales utilizados durante la punción intrasacular de MTX	60

14.6. Dictamen favorable a la realización del proyecto por parte del CEICA	61
14.7. Resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico por parte de la AEMPS.....	62

1. TÍTULO

Punción intrasacular ecoguiada de metotrexato como tratamiento en embarazos ectópicos con embrión.

Ultrasound guided intrasacular injection of methotrexate in the management of ectopic pregnancies with embryo.

2. RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento médico mediante punción intrasacular ecoguiada de 50 mg de MTX en gestaciones ectópicas con embrión no complicadas asociado a 50 mg/m² de MTX sistémico.

Material y métodos: estudio de casos y controles retrospectivo de los casos de embarazos ectópicos con embrión tratados con 50 mg de MTX intrasacular mediante punción ecoguiada asociado a 50 mg/m² de MTX sistémico realizados en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Universitario Miguel Servet, desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2018.

Resultados: de las 60 gestaciones ectópicas incluidas, el protocolo de MTX intrasacular y sistémico fue efectivo en el 73.3% de las pacientes. Ninguno de los ectópicos localizados a nivel cervical o abdominal precisó cirugía de rescate. Seis (85.7%) de los 7 ectópicos cornuales se resolvieron mediante el protocolo combinado. El 25% precisó más de una dosis de MTX sistémico para conseguir una disminución de los valores de β -HCG y un 5% de las pacientes recibieron dos punciones por persistencia de latido cardíaco a las 24 horas de la primera punción. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de éxito del tratamiento conservador en función de la clínica, características ecográficas o analíticas de las pacientes.

Conclusiones: la punción intrasacular de MTX puede ser una alternativa eficaz y segura de tratamiento conservador de la gestación ectópica con embrión. Las características clínicas, ecográficas o analíticas maternas no deberían suponer una contraindicación a la hora de proponer el tratamiento médico en este tipo de embarazos en mujeres hemodinámicamente estables. En localizaciones en las que la cirugía supone

una dificultad técnica, el uso del tratamiento conservador podría disminuir las tasas de morbi-mortalidad que conlleva una técnica más invasiva.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the efficacy and safety of medical treatment with ultrasound guided intrasacular injection of 50 mg of MTX in uncomplicated ectopic pregnancies with embryo associating a 50 mg/m² dose of systemic MTX.

Materials and methods: a case-control retrospective study of ectopic pregnancies with embryo treated with ultrasound guided intrasacular injection of 50 mg of MTX associating a 50 mg/m² dose of systemic MTX carried out in the Maternal-Fetal Medicine Unit in Miguel Servet University Hospital between the 1st of January 2007 and the 31st of December 2018.

Results: of the 60 ectopic pregnancies included, the intrasacular and systemic MTX protocol was effective in 73.3% of the patients. None of the cervical or abdominal ectopic pregnancies required rescue surgery. Six (85.7%) out of 7 cornual ectopic pregnancies were solved with the combined protocol. 25% required more than one systemic MTX dose to achieve a decrease in the β -HCG levels and 5% received a second intrasacular injection of MTX due to the persistence of cardiac activity after 24 hours from the first puncture. No statistically significant differences were found in the successful rates of conservative treatment according to clinical data, ultrasound or analytic characteristics of the patients.

Conclusions: ultrasound guided intrasacular injection of MTX could be an effective and safe conservative alternative in ectopic pregnancies with embryo. Clinical, ultrasound

or analytic characteristics of patients should not entail a contraindication when proposing a medical treatment in hemodynamically stable women. In locations where surgery implies a technical difficulty, the use of conservative treatment could decrease morbidity rates resulting from a more invasive technique.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Problema de estudio

El embarazo ectópico se define como la implantación de un embarazo fuera de la cavidad uterina y supone globalmente el 1-2% del total de embarazos ⁽¹⁾. A pesar de su baja incidencia, es una de las principales causas de mortalidad materna en el primer trimestre de la gestación, siendo responsable de aproximadamente el 6-9% del total de muertes maternas relacionadas con el embarazo ⁽²⁾.

Clásicamente, el tratamiento de elección ha sido la cirugía mediante salpinguectomía de la trompa afecta o extirpación del embarazo ectópico en caso de encontrarse éste en otras localizaciones.

Las mejoras en los equipos de ultrasonidos y un fácil acceso a la cuantificación de la hormona β -HCG, han permitido un diagnóstico más temprano, y en consecuencia, la posibilidad de ofrecer un manejo más conservador preservando la fertilidad de la paciente ⁽³⁾.

Así, en la década de los 80, se comenzó a utilizar el MTX sistémico como una alternativa conservadora en la resolución de EE no complicados sustituyendo a la cirugía, único tratamiento utilizado hasta la fecha ⁽⁴⁾.

Sin embargo, en gestaciones más avanzadas con unos altos niveles de β -HCG o presencia de embrión, el tratamiento conservador con MTX sistémico puede ser insuficiente ⁽⁵⁾.

3.2. Pregunta del investigador

¿Existen alternativas terapéuticas menos agresivas que puedan sustituir a la cirugía reduciendo la morbi-mortalidad que supone una técnica invasiva en el tratamiento de EE no complicados con presencia de embrión?

3.3. Justificación del proyecto

El uso de MTX local mediante inyección de dicho fármaco en el saco gestacional se ha postulado como un tratamiento en aquellas gestaciones ectópicas no complicadas en las que se prevé que el tratamiento con MTX sistémico puede fracasar dando lugar a un fallo terapéutico.

Su utilización no sólo podría aumentar las tasas de éxito, sino que podría evitar en la mayoría de los casos la repetición de una dosis adicional de MTX disminuyendo los efectos adversos sobre las pacientes ⁽⁶⁾ y los tiempos de resolución ⁽⁷⁾.

Tras la lectura de los estudios en los que se promueve la utilización de esta técnica para el tratamiento de EE no complicados, consideramos pertinente un estudio más exhaustivo con una muestra más amplia que las publicadas hasta la fecha en la literatura.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Fecundación e implantación del embrión

La fecundación consiste en la fusión de un espermatozoide con un ovocito dando lugar a la formación del cigoto, célula totipotente diploide con 46 cromosomas que se irá dividiendo y diferenciando progresivamente para formar el futuro embrión y el resto de estructuras necesarias para el correcto desarrollo del embarazo. En la especie humana, la unión de dichos gametos se produce en el aparato genital femenino, a nivel ístmico-ampular de las trompas de Falopio ⁽⁸⁾.

El transporte del cigoto, posteriormente llamado mórula (etapa de 16 células) y blastocisto (etapa de 50-60 células), a través de la trompa de Falopio se logra gracias al movimiento direccional de sus cilios y el peristaltismo de las fibras musculares lisas de su pared. De seis o siete días después de la fecundación, el blastocisto se implanta en la pared uterina mediante la invasión del trofoblasto en el interior del endometrio ⁽⁹⁾.

4.2. Fisiopatología del embarazo ectópico

Existen varias teorías que explican el desarrollo de una gestación ectópica ⁽¹⁰⁾:

- *Anomalía en la captación del ovocito:* durante la ovulación, el ovocito es liberado a la cavidad abdominal y es captado rápidamente por la ampolla tubárica. Un fallo durante dicho proceso, explicaría una fecundación y posterior implantación del blastocisto a nivel abdominal u ovárico.
- *Retraso en la migración:* cuando la trompa de Falopio no es capaz de transportar correctamente el blastocisto a la cavidad endometrial, en el momento de la implantación éste se encuentra todavía en la trompa. Las causas pueden ser tanto

hormonales (por un exceso de estradiol, favoreciendo el asincronismo de las células tubáricas o un déficit de progesterona, dificultando la migración a través de la trompa) como mecánicas (alteración de las células ciliadas y musculares o presencia de adherencias intratubáricas).

- *Reflujo tubárico*: el blastocisto llega a la cavidad uterina pero vuelve a migrar a la trompa. Este mecanismo explicaría las gestaciones ectópicas tras TRA como la FIV.

4.3. Localización

Alrededor del 95% de las gestaciones ectópicas son de origen tubárico ⁽¹¹⁾. Otras localizaciones menos frecuentes incluyen el embarazo cervical (0.1%), ovárico (0.5%), abdominal (1.3%) y cornual (3%) ⁽¹²⁾.

4.4. Factores de riesgo

Se han postulado numerosos factores de riesgo que aumentan las tasas de embarazo ectópico como la edad avanzada y los antecedentes EIP ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Un metaanálisis que incluyó 6718 casos de EE, concluyó que los 5 factores de riesgo más importantes (con una OR superior a 4) son los antecedentes de una gestación ectópica previa, cirugía tubárica previa, exposición a dietilestilbestrol, antecedentes de esterilización tubárica y ser portadora de un DIU en el momento de la fecundación ⁽¹⁶⁾.

Las TRA también aumentan las tasas de EE, llegando hasta el 8.6% en algunas series ⁽¹⁷⁾. Además, comparado con la transferencia de embriones congelados, la transferencia de embriones frescos aumenta dicho riesgo ⁽¹⁸⁾.

4.5. Manifestaciones clínicas

Aunque puede cursar de forma asintomática y ser un hallazgo casual ecográfico, un estado de amenorrea asociado a dolor abdominal, metrorragia vaginal o ambas, es la forma de presentación clínica más frecuente en mujeres con un EE ⁽¹⁹⁾.

En embarazos más avanzados, en especial en EE implantados en lugares con poca capacidad de distensión (como en el caso de los ectópicos tubáricos), el cuadro puede debutar de forma aguda con dolor abdominal intenso, hemoperitoneo y signos de inestabilidad hemodinámica como bradicardia e hipotensión a causa de una ruptura abrupta del lugar de implantación ⁽²⁰⁾.

4.6. Diagnóstico

A pesar de que la clínica es determinante para la sospecha de gestación ectópica, el diagnóstico definitivo se basa en una combinación entre la determinación en suero de β -HCG junto con la ecografía transvaginal.

De las dos, la prueba diagnóstica de elección y que ofrece un diagnóstico definitivo es la ecografía transvaginal mediante la visualización de un saco gestacional o masa heterogénea fuera de la cavidad endometrial ⁽²¹⁾. Con la mejora en los equipos de ultrasonidos a finales de los años 80 y principios de los 90, la sensibilidad y especificidad de esta prueba para la detección de un EE ascendió hasta un 88.5% y 96.5% respectivamente ⁽²²⁾.

Sin embargo, niveles de hormona superiores a 1500 mUI/ml (umbral en el que debería visualizarse una gestación intraútero por ecografía), sin una imagen concluyente de gestación intraútero en la ecografía, es un signo altamente sospechoso de EE.

Los cambios en las concentraciones de esta hormona son determinantes para poder realizar un diagnóstico definitivo en aquellas gestaciones de localización desconocida no visualizadas por ecografía ⁽²³⁾.

Un aumento del 66% de los valores en dos determinaciones obtenidas en un intervalo de 48 horas es altamente sugestivo de una gestación intraútero evolutiva. Una disminución en este intervalo entre el 30-50%, es indicativo de un aborto espontáneo o gestación ectópica en resolución. En un EE, estos niveles aumentan o disminuyen a un ritmo más lento. En estos casos, debe plantearse un tratamiento a pesar de no visualizar su localización por ecografía ⁽²⁴⁾.

4.7. Tratamiento

4.7.1. Tratamiento quirúrgico

Robert Lawson Tait, realizó en 1883 la primera salpinguectomía mediante laparotomía para la resolución de un EE roto ⁽²⁵⁾. Las tasas de mortalidad disminuyeron de un 90% a finales del siglo XIX hasta un 2.7% en la década de los 40 gracias a la implantación del tratamiento quirúrgico en la resolución de esta patología ⁽²⁶⁾.

Con la mejora y desarrollo de las técnicas quirúrgicas, la laparoscopia ha ido sustituyendo a la laparotomía clásica. Ésta última, ofrece unos tiempos quirúrgicos más reducidos, menores tasas de pérdida hemática durante la intervención, disminución de la formación de adherencias postoperatorias y estancias hospitalarias más cortas, y por tanto, una mejor relación coste-efectiva ⁽²⁷⁾.

En el caso de EE tubáricos (localización más frecuente), se han descrito dos técnicas quirúrgicas diferentes. La salpinguectomía consiste en la extirpación de la trompa afecta en su totalidad, mientras que la salpingotomía consiste en la extracción de la gestación ectópica a través de la trompa mediante una incisión lineal, conservando el resto de la estructura ⁽²⁸⁾.

En mujeres que conservan la trompa contralateral, se prefiere la salpinguectomía, ya que ha demostrado unas tasas menores de persistencia de trofoblasto sin diferencias en las tasas de fertilidad posterior ⁽²⁹⁾.

Cuando el EE se halla en otras localizaciones (lo que supone alrededor del 5% de las gestaciones ectópicas), la cirugía por laparoscopia continúa siendo una opción efectiva. Sin embargo, estas cirugías pueden conllevar una mayor dificultad técnica y mayores complicaciones asociadas como altas tasas de sangrado ⁽³⁰⁾. En algunas localizaciones, como los EE cervicales o cornuales, se pueden asociar otras técnicas como la histeroscopia quirúrgica a la hora de resolver el cuadro ⁽³¹⁾.

4.7.2. Tratamiento médico

El papel del tratamiento médico está íntimamente relacionado con el avance tecnológico y la mejora de la imagen en los equipos de ecografía que se produjo en la década de los años 80 y 90.

Hasta ese momento, en numerosas ocasiones, el EE era diagnosticado mediante visualización directa durante la intervención quirúrgica. Conforme el diagnóstico de EE se basó cada vez más en la imagen ecográfica, la necesidad de un tratamiento conservador que evitara la cirugía se hizo más patente ⁽³²⁾.

No fue hasta 1982, cuando Tanaka publicó el primer caso de EE tratado exitosamente con MTX en una paciente de 19 años diagnosticada de una gestación cornual con el objetivo de preservar su fertilidad, debido a que la cirugía en este tipo de localización tiene una tasa de histerectomía mayor que en los EE tubáricos ⁽³³⁾.

En la actualidad, el MTX, un antagonista del ácido fólico que detiene el crecimiento del trofoblasto inhibiendo la síntesis de ADN ⁽³⁴⁾, se ha convertido en el tratamiento de primera línea en mujeres con gestaciones ectópicas no complicadas y hemodinámicamente estables.

En Estados Unidos, el tratamiento con MTX se incrementó desde un 14% en 2006 hasta un 27% en 2015, consiguiendo una disminución en las tasas de manejo quirúrgico (pasando del 86% al 73% en dicho periodo) ⁽³⁵⁾.

Se han descrito distintos protocolos de administración de MTX incluyendo la dosis única de 50 mg/m² y la dosis múltiple con un total de 4 dosis de 1 mg/kg a días alternos asociado a 4 dosis de 0.1 mg/kg de ácido folínico un día después de cada dosis de MTX. El tratamiento con dosis única ha demostrado ser igual de eficaz que la dosis múltiple ofreciendo una menor tasa de efectos adversos ⁽³⁶⁾.

Las tasas globales de éxito del tratamiento médico varían entre el 70-94.2% en función de los estudios que se consulten ⁽³⁷⁾. Se han descrito distintos factores que aumentan las tasas de fracaso, siendo uno de los más importantes los altos niveles de β -HCG en el momento del diagnóstico ⁽³⁸⁾.

El tratamiento mediante punción intrasacular con MTX se ha planteado como una alternativa al tratamiento sistémico conservador en EE hemodinámicamente estables en las que por sus características (presencia de embrión con latido cardiaco, niveles de β -HCG muy elevados, etc), se prevé que el tratamiento con MTX sistémico puede fracasar.

Así, desde que Feichtinger describió por primera vez en 1987 la administración de MTX intrasacular en una gestación ectópica tubárica ⁽³⁹⁾, varios autores han utilizado la técnica en otras localizaciones ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

Este método podría aumentar las tasas de éxito con una menor dosis de MTX disminuyendo tanto los efectos adversos sobre las pacientes ⁽⁶⁾ como los tiempos de resolución ⁽⁷⁾.

5. OBJETIVOS

5.1. General

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento médico mediante punción intrasacular ecoguiada de 50 mg de MTX en gestaciones ectópicas con embrión no complicadas asociado a 50 mg/m² de MTX sistémico.

5.2. Específicos

Analizar si determinadas características maternas (edad, paridad, IMC...), ecográficas (localización, tamaño de la gestación ectópica, presencia de latido cardíaco fetal) o analíticas (niveles de β -HCG previos a la punción) predicen una mayor tasa de éxito del tratamiento médico mediante punción intrasacular ecoguiada de 50 mg de MTX en gestaciones ectópicas con embrión no complicadas asociado a 50 mg/m² de MTX sistémico.

Evaluar las tasas de éxito del tratamiento conservador en localizaciones de alto riesgo quirúrgico en los que el uso del tratamiento conservador podría suponer una disminución en la morbi-mortalidad derivada de una técnica quirúrgica más invasiva.

6. HIPÓTESIS

La punción intrasacular ecoguiada con 50 mg de MTX asociada a 50 mg/m² de MTX sistémico es una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de EE con embrión no complicados.

7. METODOLOGÍA

7.1. Tipo y diseño general del estudio

Estudio analítico observacional retrospectivo de casos y controles.

7.2. Población

Población objeto

Pacientes con imagen ecográfica de embrión de localización ectópica.

Población a estudio

Pacientes mayores de 16 años diagnosticadas de embarazo ectópico con embrión en el Hospital Maternal Universitario Miguel Servet que respeten los criterios de inclusión.

7.3. Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo femenino.
- Pacientes mayores de 16 años (la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, entiende que a partir de esta edad el menor tiene capacidad para prestar por sí mismo el consentimiento a una intervención médica).
- Pacientes diagnosticadas de gestación ectópica con embrión mediante ecografía transvaginal por al menos dos especialistas en Ginecología y Obstetricia.
- Pacientes tratadas con 50 mg de MTX intrasacular asociado a 50 mg/m² de MTX sistémico entre el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2018.
- Pacientes sin signos de inestabilidad hemodinámica o ruptura del embarazo ectópico en el momento del diagnóstico.

7.4. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 16 años.
- Pacientes diagnosticadas de gestación ectópica sin embrión mediante ecografía transvaginal.
- Pacientes con gestación heterotópica.
- Pacientes con signos de inestabilidad hemodinámica o ruptura del embarazo ectópico en el momento del diagnóstico.
- Imposibilidad de seguimiento a largo plazo tras la punción.
- Deseo de una cirugía por parte de la paciente.

7.5. Muestra

Todas los pacientes que cumplan los criterios de selección en el periodo estipulado.

7.6. Marco muestral

A través del registro de los partes de quirófano del Servicio de Tocología del Hospital Maternal Universitario Miguel Servet, se seleccionaron todos los casos de punciones intrasaculares con 50 mg de MTX en EE con embrión realizadas desde el 1 de enero de 2007 (año en el que se comenzó a utilizar la técnica en dicha Unidad), hasta el 31 de diciembre de 2018 aplicando posteriormente los criterios de selección anteriormente mencionados.

7.7. Tamaño de la muestra

El tamaño muestral no ha sido calculado para la realización de este estudio ya que se han incluido la totalidad de las punciones intrasaculares con MTX que han sido realizadas en el Servicio de Obstetricia para el tratamiento de EE con embrión.

7.8. Unidad de muestreo

Pacientes seleccionados para participar en el estudio

7.9. Unidad de observación

VARIABLES recogidas en la base de datos que incluyen características socio-demográficas de las pacientes, ecográficas de la gestación ectópica y analíticas, así como complicaciones posteriores a la técnica.

7.10. Definiciones operacionales de las variables

Nombre	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Edad de las pacientes	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Talla	Talla de las pacientes	Cuantitativa continua	Metros
Peso	Peso de las pacientes	Cuantitativa continua	Kilogramos
IMC	Índice de masa corporal de las pacientes	Cuantitativa continua	Kilogramo/metro ²
Superficie corporal	Superficie corporal de las pacientes	Cuantitativa continua	Metros ²
Gestaciones previas	Antecedentes de embarazos previos	Cualitativa dicotómica	Si/No
Partos normales previos	Antecedentes de partos normales previos	Cualitativa dicotómica	Si/No
Cesáreas previas	Antecedentes de cesáreas previas	Cualitativa dicotómica	Si/No
Abortos previos	Antecedentes de abortos previos	Cualitativa dicotómica	Si/No
TRA	Gestación conseguida mediante técnicas de reproducción asistida	Cualitativa dicotómica	Si/No
EIP previa	Antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica previa	Cualitativa dicotómica	Si/No
Cirugía abdominal previa	Antecedentes de cirugía abdominal previa	Cualitativa dicotómica	Si/No

Nombre	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
EE previo	Antecedentes de embarazos ectópicos previos	Cualitativa dicotómica	Si/No
Portadora DIU	Paciente portadora de un dispositivo intrauterino en el momento del diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Si/No
Edad gestacional	Días de amenorrea al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Días
Metrorragia	Presencia de metrorragia vaginal al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Si/No
Dolor abdominal	Presencia de dolor abdominal al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Si/No
Asintomática	Paciente asintomática al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Si/No
Necesidad >1 dosis MTX sistémico	Paciente que requirió más de una dosis de MTX sistémico	Cualitativa dicotómica	Si/No
Necesidad >1 dosis MTX intrasacular	Paciente que precisó más de una punción intrasacular con MTX	Cualitativa dicotómica	Si/No
Transfusión sanguínea	Paciente que precisó transfusión sanguínea durante el proceso	Cualitativa dicotómica	Si/No
Piosálpinx	Paciente que debutó con un piosálpinx tras la punción	Cualitativa dicotómica	Si/No
Seguimiento hasta resolución	Días entre la punción y el alta definitiva de la paciente	Cuantitativa discreta	Días
Espesor endometrial	Espesor del endometrio al diagnóstico medido mediante ecografía transvaginal	Cuantitativa continua	Milímetros
Masa	Tamaño de la masa del EE al diagnóstico medido mediante ecografía transvaginal	Cuantitativa continua	Milímetros
Saco gestacional	Tamaño del saco gestacional al diagnóstico medido mediante ecografía transvaginal	Cuantitativa continua	Milímetros
CRL	Tamaño del embrión al diagnóstico medido mediante ecografía transvaginal	Cuantitativa continua	Milímetros

Nombre	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
LC embrionario	Presencia de latido cardiaco embrionario al diagnóstico visualizado por ecografía transvaginal	Cualitativa dicotómica	Si/No
Líquido libre	Presencia de líquido libre en Douglas visualizado por ecografía transvaginal	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tubárico	EE localizado a nivel de trompa de Falopio	Cualitativa dicotómica	Si/No
Cornual	EE localizado a nivel cornual	Cualitativa dicotómica	Si/No
Cervical	EE localizado a nivel de cérvix uterino	Cualitativa dicotómica	Si/No
Abdominal	EE localizado a nivel abdominal	Cualitativa dicotómica	Si/No

7.11. Materiales

Durante la punción intrasacular se utilizaron los siguientes materiales (Anexo 5):

- Ecógrafo Toshiba Xario™ 100 (Canon Medical System).
- Ovum Aspiration Needle Single Lumen (Cook Medical) de 17 GA/30 cm.
- Espéculo estéril vaginal desechable.
- Funda estéril para cámara de 18x244 cm.
- Guía de aguja estéril para uso con sonda vaginal de Canon Medical Systems.
- Funda protectora estéril de látex para sonda ecográfica.
- Jeringas estériles de 5 cc.

7.12. Métodos

El diagnóstico de gestación ectópica se realizaba bien en el Servicio de Urgencias de Maternidad, bien en el Servicio de Diagnóstico Prenatal a través de una ecografía,

mediante la visualización del saco gestacional con embrión en su interior fuera de la cavidad endometrial. En caso de realizar el diagnóstico en el Servicio de Diagnóstico Prenatal, la paciente era remitida al Servicio de Urgencias para completar el estudio.

Se realizaba una anamnesis completa recogiendo los antecedentes de EE previo, el uso de TRA en dicha gestación, así como antecedentes de cirugías abdominales. Se llevaba a cabo una exploración ginecológica detallada incluyendo una ecografía transvaginal además del examen físico y se solicitaba un preoperatorio incluyendo niveles de β -HCG y grupo sanguíneo de la paciente.

Tras la exploración en el Servicio de Urgencias, la paciente era ingresada en planta donde se repetía de nuevo la ecografía. Tras confirmar el diagnóstico, la punción intrasacular con MTX se ofrecía, independientemente de los niveles de β -HCG y tamaño del ectópico, a aquellas mujeres cuya gestación ectópica contenía un embrión, no complicada (definida como una ausencia de ruptura, hemoperitoneo o inestabilidad hemodinámica materna) y ausencia de gestación intrauterina. En caso de embriones sin latido cardiaco, la punción se ofreció a aquellas mujeres en las que por el seguimiento ecográfico, se visualizó una gestación evolutiva fuera de cavidad endometrial.

La paciente era informada de los riesgos y beneficios de las distintas formas de tratamiento (tratamiento conservador con MTX y cirugía). Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado (Anexos 1 y 2). La punción se realizaba en quirófano, con la paciente en ayunas, mediante anestesia general.

La gestación ectópica se localizaba en quirófano mediante ecografía transvaginal, y la punción se llevaba a cabo con una aguja de 17 gauge de 30 cm de longitud. Previa

administración de 50 mg de MTX, el contenido del saco era aspirado para evitar el riesgo de ruptura y dolor a causa del aumento de presión intrasacular. Siguiendo el protocolo de la Unidad, a la paciente se le administraba además una dosis de MTX sistémico (50 mg/m²) intramuscular. La superficie corporal se calculaba según la fórmula de Mosteller [(peso en kilogramos x altura en centímetros/3600) ^ 0.5] (Anexo 3).

Tras la punción, la paciente permanecía ingresada durante 24 horas hasta comprobar la ausencia de latido cardiaco fetal y estabilidad clínica. Si éste persistía tras el primer día, se proponía una nueva punción intrasacular en pacientes hemodinámicamente estables. Si tras esta segunda dosis el latido cardiaco fetal continuaba positivo o aparecía algún signo de inestabilidad hemodinámica, se realizaba una cirugía. Los niveles de β -HCG se monitorizaban semanalmente (considerando como una evolución correcta aquella disminución en los niveles de β -HCG $\geq 15\%$ cada 48 horas) hasta su negativización (β -HCG <10mUI/mL), dando en ese momento el alta a la paciente. En mujeres que continuaban estables hemodinámicamente, pero que en controles de β -HCG sucesivos no se observaba una disminución como cabría esperar, se planteaba una segunda dosis de MTX sistémico.

En las mujeres con un grupo sanguíneo Rh negativo, se les administraba una dosis de inmunoglobulina anti-D en las primeras 24 horas tras la punción para evitar la producción de anticuerpos que pudieran afectar futuros embarazos. Estas mujeres eran controladas posteriormente por el Servicio de Hematología, que les realizaba un control de anticuerpos en sangre a los 3 meses de la punción.

7.13. Plan de análisis

Se diseñó para la recogida de datos una ficha específica a partir de las historias clínicas y la información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada, utilizando la aplicación IBM Statistics Process Social Sciences 25.0 para Mac, que permitió su posterior análisis estadístico. Dicha base de datos no utilizó datos personales garantizando el anonimato y respetando así el principio de confidencialidad de las pacientes.

Para el estudio estadístico, se evaluó la normalidad de todas las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas fueron expresadas con la media y desviación estándar (variables de distribución normal) o con la mediana y rango intercuartílico (variables de distribución no normal) y las cualitativas dicotómicas mediante la frecuencia absoluta y porcentaje.

Para el estudio de regresión logística univariante, se utilizó para variables categóricas el test de Chi cuadrado (en las muestras paramétricas) o test exacto de Fisher (en las no paramétricas) y la T de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas normales o no normales respectivamente. Se consideró estadísticamente significativa aquella p inferior a 0.05.

7.14. Control de sesgos

Se realizó una revisión de los posibles sesgos que se podían presentar en cualquiera de las fases del trabajo y que pudieran alterar la validez interna del estudio, encontrándose que podían existir los siguientes:

Sesgo de selección

Las pacientes se reclutaron en su mayoría a través del Servicio de Urgencias por encontrarse éstas sintomáticas. Es posible que los casos se encuentren en un estadio más avanzado, lo que podría suponer una mayor tasa de fracaso en el tratamiento médico con MTX.

Asímismo, es posible que en algunas pacientes estables hemodinámicamente pero sintomáticas se planteara un tratamiento quirúrgico de entrada, no pudiendo incluir estos casos en nuestro estudio.

Estos sesgos se controlarán respetando los criterios de inclusión y exclusión establecidos anteriormente.

Sesgo de clasificación o información

A diferencia del tratamiento sistémico con MTX, la dosis de MTX intrasacular que debe utilizarse no está protocolizada a nivel internacional. En función del estudio que se consulte, ésta varía. Una aplicación heterogénea en la dosis de MTX falsearía los resultados del estudio.

Se controlará respetando tanto el procedimiento descrito siguiéndolo punto por punto, como estandarizando las dosis (estable en la dosis intrasacular de MTX con 50 mg y calculando la dosis sistémica en función de la superficie corporal de la paciente con 50 mg/m²) consiguiendo la unificación de la metodología aplicada en todas las pacientes.

Sesgo de análisis

Por transcripción incorrecta de la información obtenida a través de las pacientes o interpretación errónea de los datos registrados.

Se controlará con un registro y análisis correcto de los datos mediante la aplicación de una base de datos estructurada que deberá ser cumplimentada por un único investigador, así como un análisis coherente con los objetivos de nuestro estudio.

7.15. Aspectos éticos

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con las leyes y normativas aplicables incluyendo los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki.

Se ha considerado que no es necesario un consentimiento informado para la participación de este estudio por las siguientes razones:

- Los datos se recogieron de manera retrospectiva de las historias clínicas de las pacientes, algunas con un lapso de tiempo de más de 10 años desde el procedimiento.

- La base de datos no ha utilizado datos personales garantizando el anonimato y respetando así el principio de confidencialidad de las pacientes. Únicamente el equipo investigador ha podido tener acceso a dicha base de datos.

- Todas las pacientes fueron informadas de forma verbal acerca de las opciones terapéuticas disponibles (tratamiento farmacológico con MTX o cirugía), así como de las ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas. En todos los casos las pacientes firmaron un consentimiento informado de la técnica elegida.

- Todo el procedimiento llevado a cabo se corresponde con la actuación seguida en la práctica clínica habitual instaurada en el Servicio de Obstetricia. Las pacientes no han sufrido modificaciones en el manejo clínico por ser incluidas en este estudio.

El CEICA, evaluando la propuesta de este trabajo consideró que:

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.

- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para acceder a las historia clínicas, el adecuado tratamiento de los datos en el cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

Y por lo tanto, el CEICA emite dictamen favorable a la realización del proyecto. (Anexo 6).

Del mismo modo, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, de conformidad con los preceptos aplicables, resuelve clasificar este estudio como “Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (abreviado como EPA-OD). Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) (Anexo 7).

8. RESULTADOS

De las 67 punciones realizadas en dicho periodo, tras aplicar los criterios de selección, 60 casos cumplieron los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

El tratamiento conservador fue efectivo en 44 pacientes (73.3%) y la cirugía de rescate fue necesaria en 16 pacientes (26.7%). En 3 casos (18.75%), debido a LC fetal persistente y en los otros 13 (81.25%) por aparición de signos de inestabilidad hemodinámica.

Las características maternas de las pacientes se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características maternas

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	OR (IC 95%)	p
- Edad*	33.48 ±5.08	33.27 ±4.85	34.06 ±5.82	-	0,599
- Talla*	1.63 ±0.06	1.63 ±0.06	1.63 ±0.06	-	0,876
- Peso†	62 [55.50 - 74.0]	63 [56.50 - 74.50]	56 [53.27 - 72.25]	-	0,171
- IMC*	24.46 ±4.93	25.20 ±5.32	22.72 ±3.39	-	0,092
- Superficie corporal*	1.72 ±0.21	1.74 ±0.21	1.65 ±0.18	-	0,160
- Gestaciones previas §	36 (60.0)	27 (61.4)	9 (56.3)	0.81 (0.25 - 2.58)	0,721
- Partos normales previos §	21 (35.0)	15 (34.1)	6 (37.5)	1,16 (0.35 - 3.81)	0,807
- Cesáreas previas §	7 (11.7)	6 (13.6)	1 (6.3)	0.42 (0.05 - 3.81)	0,663
- Abortos previos §	30 (50.0)	23 (52.3)	7 (43.8)	0.71 (0.23 - 2.25)	0,559
- TRA §	13 (21.7)	11 (25.0)	2 (12.5)	0.43 (0.08 - 2.19)	0,481
- EIP previa §	2 (3.3)	0 (0)	2 (12.5)	-	0,068
- Cirugía abdominal previa §	24 (40.0)	18 (40.9)	6 (37.5)	0.87 (0.27 - 2.81)	0,812
- EE previo §	16 (26.7)	13 (29.5)	3 (18.8)	0.55 (0.13 - 2-26)	0,520
- Portadora DIU §	1 (1.7)	1 (2.3)	0 (0)	-	1,0

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	OR (IC 95%)	p
Edad gestacional*	48.11 ±7.79	47.98 ±7.80	48.47 ±8.00	-	0,836

* Variables cuantitativas con distribución normal expresadas mediante media ±desviación estándar.

† Variables cuantitativas con distribución no normal expresadas mediante mediana y [p25 - p75].

§ Variables cualitativas dicotómicas expresadas mediante frecuencia absoluta y (%).

Ambos grupos fueron homogéneos no encontrándose diferencias significativas en sus características.

La *Tabla 2* muestra los síntomas que presentaban las mujeres en el momento del diagnóstico. Globalmente, el síntoma más frecuente fue la presencia de metrorragia, al igual que en el grupo de mujeres en el que el tratamiento conservador fue efectivo. En el grupo de mujeres que precisó cirugía, el 50% presentó dolor abdominal intenso en el momento del diagnóstico.

Tabla 2. Síntomas al diagnóstico.

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	OR (IC 95%)	p
- Metrorragia §	21 (35.0)	17 (38.6)	4 (25.0)	0.53 (0.15 - 1.91)	0,377
- Dolor abdominal §	20 (33.3)	12 (27.3)	8 (50.0)	2.67 (0.82 - 8.71)	0,099
- Metrorragia y dolor abdominal §	10 (16.7)	9 (20.5)	1 (6.3)	0.26 (0.30 - 2.23)	0,263
- Asintomática §	9 (15.0)	6 (13.6)	3 (18.8)	1.46 (0.32 - 6.70)	0,689

§ Variables cualitativas dicotómicas expresadas mediante frecuencia absoluta y (%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellas mujeres en las que fue efectivo el tratamiento conservador y a las que se les practicó una

cirugía de rescate respecto a los niveles de β -HCG en suero en el momento de la punción o la necesidad de más de una dosis de MTX sistémico o intrasacular (*Tabla 3*).

Tabla 3. Características del tratamiento.

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	OR (IC 95%)	p
- Necesidad >1 dosis MTX sistémico §	15 (25)	13 (29.5)	2 (12.5)	0.34 (0.07 - 1.72)	0,312
- Necesidad >1 dosis MTX intrasacular §	3 (5)	2 (66.7)	1 (33.3)	1.40 (0.12 - 16.58)	0,789
- B-HCG al diagnóstico†	17452 [7549 - 28110]	16073 [1084 - 27424]	20106 [8744 - 28238]	-	0,565

§ Variables cualitativas dicotómicas expresadas mediante frecuencia absoluta y (%).

† Variables cuantitativas con distribución no normal expresadas mediante mediana y [p25 - p75].

Tal como se muestra en la *Tabla 4*, la necesidad de transfusión de hemoderivados fue mayor en el grupo de mujeres que precisó una cirugía de rescate y el periodo de seguimiento hasta la resolución del cuadro fue menor en dicho grupo.

Tabla 4. Complicaciones y seguimiento.

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	OR (IC 95%)	p
- Transfusión sanguínea §	7 (11.7)	1 (2.3)	6 (37.5)	25.8 (2.78 - 238.98)	<0.05
- Piosalpinx §	2 (3.3)	0 (0)	2 (12.5)	-	0,07
Seguimiento hasta resolución†	41.5 [24.0 - 55.75]	46.0 [34.5 - 57.7]	7.5 [4.25 - 35.25]	-	<0,05

§ Variables cualitativas dicotómicas expresadas mediante frecuencia absoluta y (%).

† Variables cuantitativas con distribución no normal expresadas mediante mediana y [p25 - p75].

La *Tabla 5* muestra las características ecográficas de los embarazos ectópicos previas a la punción. No se encontraron diferencias entre el tamaño del embarazo

ectópico o la presencia de LC embrionario y las tasas de éxito del tratamiento conservador.

Tabla 5. Características ecográficas.

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	OR (IC 95%)	p
- Espesor endometrial †	12.5 [10.75 - 16.0]	13.0 [10.0 - 17.0]	12.0 [11.0 - 16.0]	-	0,472
- Masa †	23.83 [18.25 - 26.75]	23.00 [16.75 - 27.0]	24.00 [20.50 - 26.25]	-	0,691
- Saco gestacional †	13.0 [10.0 - 19.50]	13.0 [10.0 - 18.0]	14.50 [9.75 - 25.75]	-	0,494
- CRL †	4.0 [2.0 - 8.0]	3.0 [2.0 - 8.0]	5.0 [3.0 - 9.0]	-	0,338
- LC embrionario §	56 (93.3)	41 (93.2)	15 (93.8)	1.10 (0.11 - 11.86)	1,0
- Líquido libre §	17 (28.3)	12 (27.3)	5 (31.3)	1.33 (0.38 - 4.71)	0,654

§ Variables cualitativas dicotómicas expresadas mediante frecuencia absoluta y (%).

† Variables cuantitativas con distribución no normal expresadas mediante mediana y [p25 - p75].

En la *Tabla 6* se muestra la localización de los embarazos ectópicos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de éxito del tratamiento conservador en función de la localización. El tratamiento médico fue efectivo en todos los ectópicos localizados a nivel cervical y abdominal. Seis (85.7%) de los 7 ectópicos cornuales se resolvieron mediante tratamiento conservador.

Tabla 6. Localización del embarazo ectópico.

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	p
Tubárico §	47 (78.3)	32 (68.1)	15 (31.9)	0,153
Cornual §	7 (11.7)	6 (85.7)	1 (14.3)	0,663

Variable	Total (N=60)	Conservador (N=44)	Cirugía (N=16)	p
Cervical §	4 (6.7)	4 (100)	0 (0)	0,565
Abdominal §	2 (3.3)	2 (100)	0 (0)	1,0

§ Variables cualitativas dicotómicas expresadas mediante frecuencia absoluta y (%).

9. DISCUSIÓN

En pacientes con un EE hemodinámicamente estables, el tratamiento conservador con MTX es una opción cada vez más utilizada en la práctica clínica habitual. En gestaciones ectópicas avanzadas con presencia de embrión y elevados niveles de β -HCG en las que se prevé que el tratamiento con MTX sistémico va a resultar insuficiente ⁽⁴⁴⁾, la punción intrasacular con MTX se ha postulado como una posible alternativa al tratamiento quirúrgico.

Un estudio publicado por Wang et al, comparó las tasas de éxito del tratamiento farmacológico en mujeres con ectópicos tubáricos con embrión con actividad cardiaca en el momento del diagnóstico. Trató a 37 pacientes con 50 mg/m² de MTX sistémico y a 24 con 25 mg de MTX intrasacular asociado a una dosis de MTX sistémico concluyendo que las tasas de éxito en este último grupo fueron del 91,7% frente al 73,0% de éxito conseguido en el grupo de tratamiento sistémico único ($p < 0,05$) ⁽⁴⁵⁾.

En nuestra muestra, el tratamiento mediante punción intrasacular con 50 mg de MTX asociado a 50 mg/m² de MTX sistémico fue efectivo en el 73.3% de las pacientes con gestaciones ectópicas no complicadas con embrión. Estas cifras suponen tasas mayores a las conseguidas por Jiménez-Caraballo et al, que trataron 15 ectópicos con 15 mg de MTX intrasacular obteniendo una tasa de éxito del 66.7% ⁽⁴⁶⁾. Estos menores porcentajes podrían explicarse por la administración de MTX local únicamente en 14 de las 15 pacientes, sin combinar el tratamiento con una dosis de MTX sistémico. Además, la dosis empleada por estos autores fue menor que la administrada en nuestro estudio.

En otra serie publicada por Atri et al, 6 (24%) de las 25 pacientes tratadas con 1 mg/kg de MTX intrasacular precisaron 2 punciones para su resolución (frente al 5%

obtenido en nuestra muestra), con una tasa de éxito global del 76% (19 de 25), ascendiendo en el subgrupo de ectópicos con embrión con latido cardiaco hasta el 88% (7 de los 8 contenidos en la muestra) ⁽⁴⁷⁾.

Estos porcentajes distan de los publicados por Cepni et al. que con una dosis de 25 mg/m² de MTX intrasacular y 25 mg/m² de MTX sistémico trataron exitosamente 12 de los 13 ectópicos incluidos en la serie (92%). Sin embargo, éstos autores excluyeron del estudio ectópicos con embrión con latido cardiaco, niveles de β -HCG >5000mUI/ml y masas superiores a 4 cm ⁽⁴⁸⁾.

Tasas de éxito similares fueron publicadas por Andrés et al. en una serie de 14 pacientes con ectópicos con embrión con latido cardiaco tratados exitosamente en el 92.86% de los casos con las mismas dosis de MTX intrasacular y sistémico propuestas en nuestro estudio ⁽⁴⁹⁾.

En cuanto a la dosis mínima eficaz utilizada, el 25% de las pacientes de nuestra serie precisó más de una dosis de MTX sistémico para conseguir una disminución de los valores de β -HCG y un 5% de las pacientes recibieron dos punciones por persistencia de latido cardiaco a las 24 horas de la primera punción. Smorgick et al. trataron 23 ectópicos tubáricos con latido cardiaco con 25 mg de MTX intrasacular junto con una dosis de 50 mg/m² de MTX sistémico obteniendo una tasa de éxito del 73.9% precisando en 9 casos (39.1%) una segunda dosis de MTX sistémico por una disminución de los niveles de β -HCG <15% entre el cuarto y séptimo día postpunción ⁽⁵⁰⁾.

En nuestro trabajo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de éxito en función de la edad, IMC o superficie corporal de la paciente;

localización del ectópico; tamaño de la masa, saco o embrión, latido cardiaco fetal, o niveles de β -HCG previos a la punción.

Ménard et al. llegaron a la misma conclusión en un estudio en el que trataron 17 ectópicos tubáricos mediante punción intrasacular de 50 mg de MTX (incluyendo un ectópico con embrión con latido cardiaco), obteniendo una tasa de éxito del 76.47% ⁽⁵¹⁾.

Darai et al defienden que en presencia de embrión con latido cardiaco fetal las tasas de éxito son significativamente menores. En su estudio trataron 100 paciente con 1 mg/kg de MTX intrasacular. En 22 casos se encontró un EE con embrión con latido, siendo efectivo el tratamiento en 9 de éstas pacientes frente a 66 de las 78 gestaciones ectópicas en las que había una ausencia de embrión o no se halló latido cardiaco fetal (40.9% vs. 84.6%. $p < 0.01$). Sin embargo no encontraron diferencias en cuanto a los niveles de β -HCG al diagnóstico ni el tamaño del saco medido por ecografía ⁽⁵²⁾. De nuevo, el tratamiento adyuvante con MTX sistémico no fue aplicado en este estudio.

Con este mismo objetivo, Fernandez et al. diseñaron una escala de riesgo para predecir las tasas de éxito del tratamiento conservador del EE teniendo en cuenta la edad gestacional, niveles de β -HCG y progesterona, dolor abdominal, volumen de hemoperitoneo y diámetro de la masa (*Tabla 7 y Tabla 8*) ⁽⁵³⁾. Un estudio posterior publicado por los mismos autores que incluía 100 pacientes tratadas con 1 mg/kg de MTX intrasacular concluyó que la mayor tasa de éxito se encontraba en pacientes con una β -HCG < 5000 mUI/ml (92.8% frente al 64.3% de éxito en pacientes con unos valores de β -HCG superiores a dicho umbral) y una puntuación en dicha escala de ≤ 12 puntos (87% frente al 60% de éxito en pacientes con una puntuación > 12) ⁽⁵⁴⁾.

Tabla 7. Escala de puntuación de Fernández et al.

	1	2	3
Edad gestacional en semanas de amenorrea	> 8	7-8	≤6
β-HCG (mUI/ml)	< 1000	1000-5000	> 5000
Progesterona (ng/ml)	< 5	5-10	> 10
Dolor abdominal	No	A la exploración	Espontáneo
Hematosálpinx (cm)	< 1	1-3	> 3
Hemoperitoneo (ml)	0	1-100	> 100

Tabla 8. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la escala de puntuación de Fernández et al.

	< 10	< 11	< 12
Sensibilidad (%)	63	70	80
Especificidad (%)	80	53	47
Valor predictivo positivo (%)	91	82	82
Valor productivo negativo (%)	41	36	44

Por otro lado, en nuestro estudio, el tratamiento médico fue efectivo en el 100% de los ectópicos localizados a nivel cervical y abdominal y el 85.7% de los ectópicos cornuales. Los datos publicados en la literatura defienden que el tratamiento conservador debería ser la primera línea de tratamiento en éstas localizaciones debido al elevado riesgo de hemorragia que supone este tipo de cirugías (55-56).

10. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las limitaciones del estudio se encuentra, además del carácter retrospectivo, un tamaño muestral limitado, que podría no permitir la detección de diferencias entre los parámetros estudiados.

Sin embargo, este trabajo presenta el mayor tamaño muestral publicado hasta la fecha en la literatura de EE con embrión tratados con MTX intrasacular. Posee una alta validez interna con una muestra homogénea, con unos criterios de selección estrictos, teniendo en cuenta tanto las características clínicas como las medidas ecográficas de las pacientes y proporcionando un tratamiento estándar a todas ellas. El éxito o fracaso se midió de manera objetiva mediante la negativización de los niveles de β -HCG o la necesidad de intervención quirúrgica.

11. CONCLUSIONES

El manejo conservador mediante punción intrasacular de MTX puede ser una alternativa eficaz y segura de tratamiento de aquellas gestaciones ectópicas con embrión no complicadas.

No se ha encontrado relación entre las tasas de éxito del tratamiento conservador y las características maternas clínicas, ecográficas o analíticas, por lo que ninguno de estos parámetros deberían suponer una contraindicación a la hora de proponer este tipo de tratamiento en EE no complicados.

En localizaciones en las que la cirugía supone una dificultad técnica, el uso del tratamiento conservador podría reducir las tasas de morbi-mortalidad que conlleva una técnica más invasiva.

12. RECOMENDACIONES

Según los resultados obtenidos en este estudio, las características clínicas, ecográficas o analíticas no deberían suponer una contraindicación a la hora de proponer un tratamiento conservador en mujeres con ectópicos no complicados en la práctica clínica habitual. Además, en EE con localizaciones de difícil abordaje quirúrgico (como en el caso de ectópicos cornuales o cervicales), las técnicas conservadoras podrían suponer una disminución de las tasas de morbi-mortalidad derivadas de la cirugía. Sin embargo, es necesario un mayor tamaño muestral para obtener conclusiones definitivas.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):583-91.
2. Mikhail E, Salemi JL, Schickler R, Salihu HM, Plosker S, Imudia AN. National rates, trends and determinants of inpatient surgical management of tubal ectopic pregnancy in the United States, 1998-2011. *J Obstet Gynaecol Res* 2018 Apr; 44(4): 730-738.
3. Monteagudo A, Minior VK, Stehenson C, Monda S, Timor-Tritsch IE. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 282–288.
4. Lurie S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 Jan 9;43(1):1-7.
5. Gervaise A, Capella-Allouc S, Audibert F, Roncières-Bertrand C, Vincent Y, Fernandez H. Methotrexate for the Treatment of Unruptured Tubal Pregnancy: A Prospective Nonrandomized Study. *JSLs* 2003 Jul-Sep; 7(3): 233–238.
6. Fernandez H, Bourget P, Ville Y, Lelaidier C, Frydman R. Treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate: pharmacokinetic analysis of local versus intramuscular administration. *Fertil Steril* 1994 Nov;62(5):943-7.
7. Mesogitis SA, Daskalakis GJ, Antsaklis AJ, Papantoniou NE, Papageorgiou JS, Michalas SK. Local application of methotrexate for ectopic pregnancy with a percutaneous puncturing technique. *Gynecol Obstet Invest* 1998;45(3):154-8.

8. Delaroche L, Patrat C . Fécondation dans l'espèce humaine. EMC - Obstétrique/ Gynécologie 2012;7(3):1-9 [Article 5-001-A-10].
9. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL. et al. Implantacion y desarrollo placentario. En: Cunningham FG. et al, editores. Williams Obstetricia. 24 ed. México: McGraw-Hill; 2014. p. 80-115.
10. Dupuis O, Clerc J, Madelenat P, Golfier F, Raudrant D. Grossesse extra-utérine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-032-A-30, 2009.
11. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002 Dec;17(12): 3224-30.
12. Protocolos SEGO. Embarazo ectópico. Tratamiento laparoscópico. Prog Obstet Ginecol 2007;50(5):323-33.
13. Rouse CE, Eckert LO, Babarinsa I, Fay E, Gupta M, Harrison MS et al. Spontaneous abortion and ectopic pregnancy: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. Vaccine 2017 Dec 4;35:6563-6574.
14. Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi- center case-control study. BMC Pregnancy Childbirth 2015 Aug 22;15:187.

15. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *Ger Med Sci* 2017 Dec 19;15:Doc19.
16. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996 Jun;65(6):1093-9.
17. Chang HJ, Sus CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010 Jun; 22(3): 202-7.
18. Zhang X, Ma C, Wu Z, Tao L, Li R, Liu P et al. Frozen–Thawed Embryo Transfer Cycles Have a Lower Incidence of Ectopic Pregnancy Compared With Fresh Embryo Transfer Cycles. *Reprod Sci* 2018 Sep; 25(9): 1431-5.
19. Islam A, Fawad A, Shah AA, Jadoon H, Sarwar I, Abbasi AU. Analysis Of Two Years Cases Of Ectopic Pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017 Jan-Mar; 29(1): 65-7.
20. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL. et al. Embarazo ectópico. En: Cunningham FG. et al, editores. *Williams Obstetricia*. 24 ed. México: McGraw-Hill; 2014. p. 377-95.
21. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2015 Oct 9; 112(41): 693-703.

22. Young L, Barnard C, Lewis E, Jones M, Furlan J, Karatasiou A et al. The diagnostic performance of ultrasound in the detection of ectopic pregnancy. *N Z Med J* 2017 Mar 24;130(1452):17-22.
23. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011 Oct; 37(4): 231–240.
24. Nama V, Manyonda I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 443–53.
25. Glenn J, Irvine LM. Dr Robert Lawson Tait: the forgotten gynaecologist. *J Obstet Gynaecol* 2011 Nov; 31(8): 695-6.
26. Lurie S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 Jan 9;43(1):1-7.
27. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008 Jul-Aug;14(4):309-19.
28. Skubisz MM, Tong S. The evolution of methotrexate as a treatment for ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia: a review. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:637094.

29. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014 Apr 26;383(9927):1483-1489.
30. Agdi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 Aug;23(4):519-27.
31. Scutiero G, Nappi L, Matteo M, Balzano S, Macarini L, Greco P. Cervical pregnancy treated by uterine artery embolisation combined with office hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;166:104–6.
32. Skubisz MM, Tong S. Of leaves and butterflies: how methotrexate came to be the savior of women. *Obstet Gynecol* 2011 Nov;118(5):1169-73.
33. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:851–2.
34. Sand PK, Stubblefield PA, Ory SJ. Methotrexate inhibition of normal trophoblasts in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Aug; 155(2): 324-9.
35. Hsu JY, Chen L, Gumer AR, Tergas AI, Hou JY, Burke WM et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017 Jul;217(1): 49.e1-49.e10.

36. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017 Apr;34(4):383-391.
37. Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017 Jan;208:23-30.
38. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2012;116:101-4.
39. Feichtinger W, Kemeter P. Conservative treatment of ectopic pregnancy by transvaginal aspiration under sonographic control and methotrexate injection. *Lancet* 1987 Feb 14;1(8529):381-2.
40. Framarino-dei-Malatesta M, Piccioni MG, Derme M, Polidori NF, Tibaldi V, Iannini I et al. Transabdominal ultrasound-guided injection of methotrexate in the treatment of ectopic interstitial pregnancies. *J Clin Ultrasound* 2014 Nov-Dec;42(9):522-6.
41. Eva Lucía Tejero C, Silvia Ortega M, Belén Royo A, Pilar Andrés O, María Lapresta M, José Manuel Campillos M. Gestación ectópica cervical tratada mediante punción elogiada intrasacular de metotrexato. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(5): 325-8.

42. Kato S, Tanaka T, Terai Y, Yamashita Y, Ohmichi M. Interstitial pregnancy treated by transcervical aspiration of the gestational sac combined with systemic and local administration of methotrexate. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 Sep;37(9):1250-4.
43. Kim YR, Moon MJ. Ultrasound-guided local injection of methotrexate and systemic intramuscular methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2018 Jan;61(1):147-153.
44. Cohen A, Zakar L, Gil Y, Amer-Alshiek J, Bibi G, Almog B et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 2014 Aug;211(2):128.e1-5.
45. Wang M, Chen B, Wang J, Ma X, Wang Y. Nonsurgical management of live tubal ectopic pregnancy by ultrasound-guided local injection and systemic methotrexate. *J Minim Invasive Gynecol* 2014 Jul-Aug; 21(4): 642-9.
46. Jiménez-Caraballo A, Rodríguez-Donoso G. A 6-year clinical trial of methotrexate therapy in the treatment of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 Aug;79(2):167-71.
47. Atri M, Bret PM, Tulandi T, Senterman MK. Ectopic pregnancy: evolution after treatment with transvaginal methotrexate. *Radiology* 1992 Dec;185(3):749-53.
48. Cepni I, Güralp O, Ocal P, Salahov R, Gurleyen H, Idil M. An alternative treatment option in tubal ectopic pregnancies with fetal heartbeat: aspiration of the embryo followed by single-dose methotrexate administration. *Fertil Steril* 2011 Jul;96(1):79-83.

49. Andrés MP, Campillos JM, Lapresta M, Lahoz I, Crespo R, Tobajas J. Management of ectopic pregnancies with poor prognosis through ultrasound guided intrasacular injection of methotrexate, series of 14 cases. Arch Gynecol Obstet 2012 Feb;285(2): 529-33
50. Smorgick N, Vaknin Z, Pansky M, Halperin R, Herman A, Maymon R. Combined local and systemic methotrexate treatment of viable ectopic pregnancy: outcomes of 31 cases. J Clin Ultrasound 2008;36:545-50.
51. Ménard A, Créquat J, Mandelbrot L, Hauuy JP, Madelenat P. Treatment of unruptured tubal pregnancy by local injection of methotrexate under transvaginal sonographic control. Fertil Steril 1990 Jul; 54(1): 47-50.
52. Darai E, Benifla JL, Naouri M, Pennehouat G, Guglielmina JN, Deval B et al. Transvaginal intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. Report of 100 cases. Hum Reprod 1996 Feb;11(2):420-4.
53. Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. Hum Reprod 1991 Aug;6(7):995-8.
54. Fernandez H, Benifla JL, Lelaidier C, Baton C, Frydman R. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy: 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. Fertil Steril 1993 Apr;59(4):773-7.

55. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M et al. Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 Oct; 205: 105-9.

56. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG* 2016 Dec; 123(13): e15-e55.

14. ANEXOS

14.1. Consentimiento informado para tratamiento quirúrgico del embarazo ectópico.

	IMPRIMIR	Apellidos <input type="text"/>
HOSPITAL "MIGUEL SERVET"	BORRAR DATOS	Nombre <input type="text"/> Sexo <input type="text"/>
Pº Isabel la Católica, 1-3 50009 ZARAGOZA		Fecha de nacimiento <input type="text"/> N° Historia <input type="text"/>
Servicio de Obstetricia Sección de Alto Riesgo		Afilación <input type="text"/>
		Domicilio <input type="text"/>
		Población <input type="text"/> Teléfono <input type="text"/>
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO		
<p>La paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento DECLARA:</p>		
<p>Que el Dr./Dra. <input type="text"/> (nombre y apellidos del facultativo que proporciona la información) me ha explicado que según los datos clínicos, ecográficos y analíticos se ha llegado a la conclusión de que padezco un embarazo ectópico. Dicho proceso consiste en la implantación de un embarazo fuera de su lugar natural, que es el útero (el lugar más frecuente de implantación ectópica son las trompas de Falopio, pero también puede ocurrir en el ovario, cuello, cuerno uterino y abdomen).</p>		
<p>Esta situación puede comprometer mi salud y descartando el tratamiento médico, se plantean diferentes tratamientos:</p>		
<ol style="list-style-type: none">1. Apertura de la trompa y extracción del embarazo, conservando la trompa (tratamiento quirúrgico conservador).2. Extirpación de la trompa dañada (tratamiento radical).		
<p>La decisión entre una forma u otra, muchas veces sólo se podrá tomar en el transcurso de la cirugía al visualizar el estado de la trompa. La trompa deberá ser extirpada si se encuentra rota o en otras circunstancias de deterioro, adherencias, antecedente de otro ectópico en esa trompa, etc., por el alto riesgo de recidiva que conlleva su conservación. También servirá en la decisión el deseo de nuevos embarazos, así como la existencia de una sola trompa.</p>		
<p>El riesgo de aparición de un nuevo embarazo ectópico tras cirugía conservadora es aproximadamente de un 15%, aunque la extirpación de la trompa no evita la probabilidad de un nuevo ectópico en la otra trompa.</p>		
<p>El tratamiento conservador requerirá un posterior seguimiento con hormona de embarazo en sangre materna hasta su desaparición; si ésta no se produce o el ritmo de descenso no es el adecuado, se podrá recurrir al uso de methotrexate o, si fuera necesario, a una nueva cirugía.</p>		
<p>La cirugía puede ser realizada por laparoscopia o laparotomía. En éstas técnicas pueden surgir complicaciones, fundamentalmente: lesiones viscerales (1-2‰), lesiones vasculares (1‰), hematomas e infecciones (1-2‰).</p>		
<p>Riesgos y fracasos: toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica como por el estado de salud de cada paciente (diabetes, cardiopatías, hipertensión, anemia, obesidad, edad avanzada, etc.) lleva implícita una serie de posibles complicaciones comunes y otras potencialmente más importantes que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como, excepcionalmente, un porcentaje mínimo de mortalidad.</p>		
<p>Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como <input type="text"/></p>		
<input type="text"/>		
<p>Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá modificar la técnica quirúrgica habitual o programada.</p>		
<p>Transfusiones: no se puede descartar que en el transcurso de la intervención programada surja la necesidad de una transfusión sanguínea, que en todo caso, se realizaría con las garantías debidas y por el personal facultativo cualificado para ello.</p>		
		03.008

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que he sido informada por el facultativo que me ha atendido quien me ha facilitado las explicaciones en lenguaje claro y sencillo y he comprendido el procedimiento de **tratamiento quirúrgico propuesto del embarazo ectópico**, así como sus riesgos y complicaciones más frecuentes, tanto de tipo general como derivados de mi situación concreta.

He sido, así mismo, informada de las posibles alternativas, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado las dudas planteadas.

Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

En consecuencia, **doy mi consentimiento** para que se me realice la intervención que me ha sido explicada anteriormente.

En Zaragoza, a [] de [] de []

Firma del paciente:

Firma del médico

.....

.....

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./Dña [] DNI. []

y en calidad de [], soy consciente de que la paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asumo la responsabilidad de la decisión.

He sido suficientemente informado/a del procedimiento que se le va a realizar y doy expresamente mi consentimiento para el tratamiento quirúrgico propuesto del embarazo ectópico, que podré retirar en el momento que lo desee.

Firma del tutor o representante legal

.....

NO AUTORIZACIÓN / ANULACIÓN

Por la presente **NO AUTORIZO / ANULO** cualquier consentimiento plasmado en el presente impreso, que queda sin efecto a partir de este momento. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo las repercusiones que sobre la evolución del proceso ello pudiera derivar.

En Zaragoza, a [] de [] de []

Firma del paciente o representante legal

.....

03.008

14.2. Consentimiento informado para conducta expectante y tratamiento médico del embarazo ectópico.

 <p>HOSPITAL "MIGUEL SERVET" Pº Isabel la Católica, 1-3 50009 ZARAGOZA</p> <p>Servicio de Obstetricia Sección de Alto Riesgo</p>	IMPRIMIR	BORRAR DATOS	Apellidos <input type="text"/> Nombre <input type="text"/> Sexo <input type="text"/> Fecha de nacimiento <input type="text"/> N° Historia <input type="text"/> Afilación <input type="text"/> Domicilio <input type="text"/> Población <input type="text"/> Teléfono <input type="text"/>
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CONDUCTA EXPECTANTE Y TRATAMIENTO MÉDICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO			
<p>La paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento DECLARA:</p> <p>Que el Dr./Dra. <input type="text"/> (nombre y apellidos del facultativo que proporciona la información) me ha explicado que según los datos clínicos, ecográficos y analíticos se ha llegado a la conclusión de que padezco un embarazo ectópico. Dicho proceso consiste en la implantación de un embarazo fuera de su lugar natural, que es el útero (el lugar más frecuente de implantación ectópica son las trompas de Falopio, pero también puede ocurrir en el ovario, cuello, cuerno uterino y abdomen).</p> <p>Esta situación puede comprometer mi salud y descartando en un principio el tratamiento quirúrgico se plantean diferentes alternativas:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Conducta expectante (no intervención); se realiza, sobre todo, en aquellos casos donde no se puede identificar la localización del embarazo (por ecografía) y la medición de la hormona del embarazo en análisis de sangre periódicos es progresivamente decreciente.2. Tratamiento médico: consiste en la utilización de un fármaco denominado methotrexate que impide la proliferación de las células del embarazo. Se inyecta intramuscularmente o directamente en el interior del saco gestacional. La pauta puede ser en una sola dosis o en dosis repetidas a días alternos (intramuscular). Supone el seguimiento en días posteriores a la inyección, con medición de la hormona del embarazo hasta su desaparición (éxito del tratamiento).3. En algunos casos, si la hormona del embarazo no disminuye o aumenta, se requieren nuevas dosis del fármaco anterior o cirugía ante fracaso del tratamiento médico. Se estima que el éxito del tratamiento médico oscila entre el 75-90%, si se cumplen unos criterios de selección (clínicos, ecográficos y analíticos) de pacientes candidatas a su uso y se evita su utilización en pacientes con contraindicaciones (inestabilidad hemodinámica, insuficiencia hepática). <p>Los riesgos a las dosis utilizadas de methotrexate son muy bajos (inflamación de mucosas, náuseas, vómitos, disminución de glóbulos blancos, pérdida de cabello)</p> <p>Su uso supone la conservación de la trompa afectada, con un riesgo aproximado de repetir el embarazo ectópico del 15%. Es muy útil su empleo en aquellos casos de embarazos ectópicos en el cuello o en un cuerno del útero para evitar cirugías agresivas.</p> <p>Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como <input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <div style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">03.009</div>			

CI. 03.009 CONDUCTA EXPECTANTE Y TRATAMIENTO MÉDICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO - PÁG. 1/2

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que he sido informada por el facultativo que me ha atendido quien me ha facilitado las explicaciones en lenguaje claro y sencillo y he comprendido el tratamiento médico propuesto del embarazo ectópico, así como sus riesgos y complicaciones más frecuentes, tanto de tipo general como derivados de mi situación concreta.

He sido, así mismo, informada de las posibles alternativas, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado las dudas planteadas.

Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

En consecuencia, **doy mi consentimiento** para que se me realice la intervención que me ha sido explicada anteriormente.

En Zaragoza, a [] de [] de []

Firma del paciente:

Firma del médico

.....

.....

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./Dña [] DNI. []

y en calidad de [], soy consciente de que la paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asumo la responsabilidad de la decisión.

He sido suficientemente informado/a del procedimiento que se le va a realizar y doy expresamente mi consentimiento para el tratamiento médico propuesto del embarazo ectópico, que podré retirar en el momento que lo desee.

Firma del tutor o representante legal

.....

NO AUTORIZACIÓN / ANULACIÓN

Por la presente **NO AUTORIZO / ANULO** cualquier consentimiento plasmado en el presente impreso, que queda sin efecto a partir de este momento. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo las repercusiones que sobre la evolución del proceso ello pudiera derivar.

En Zaragoza, a [] de [] de []

Firma del paciente o representante legal

.....

03.009

14.3. Documento para la solicitud de medicamentos citostáticos.

N.O.: _____

PETICIÓN DE M.I.V. – CITOSTÁTICOS

(Espacio reservado para la etiqueta de identificación del paciente)

SUPERFICIE CORPORAL _____ PESO _____ TALLA _____

DIAGNÓSTICO _____ PROTOCOLO _____

MEDICAMENTO	DOSIS	FECHA DE ADMINISTRACIÓN	VÍA Y TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	SOLUCIÓN PERFUSIÓN	VOLUMEN PERFUSIÓN

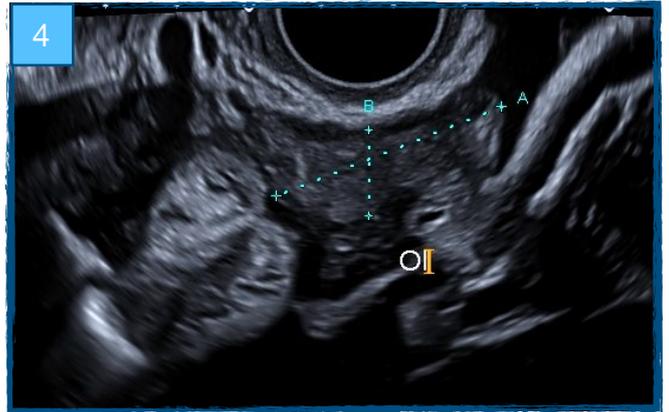
Fecha: _____

Fdo.: EL MÉDICO RESPONSABLE

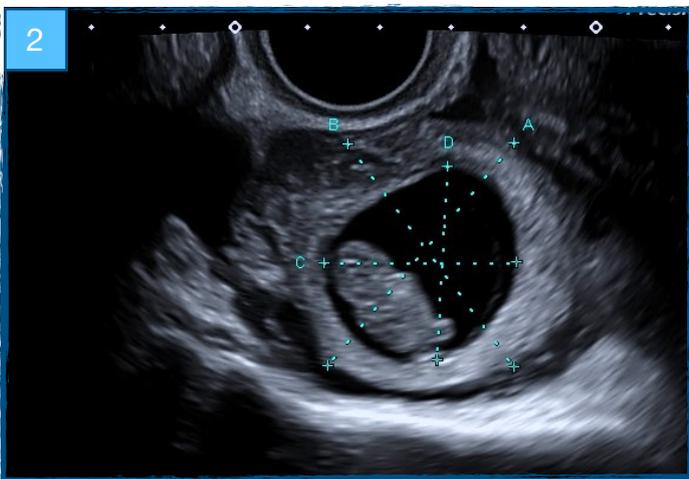
14.4. Imágenes ecográficas de embarazo ectópico con embrión.



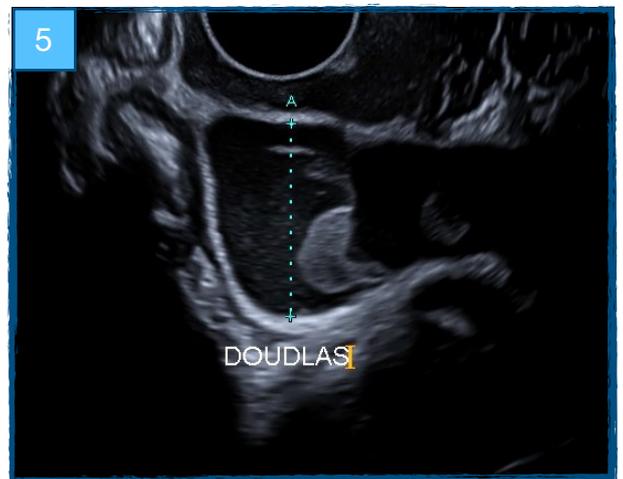
1 Útero con endometrio de 9 mm sin estructuras embrionarias en su interior en mujer con amenorrea de 9 semanas de evolución.



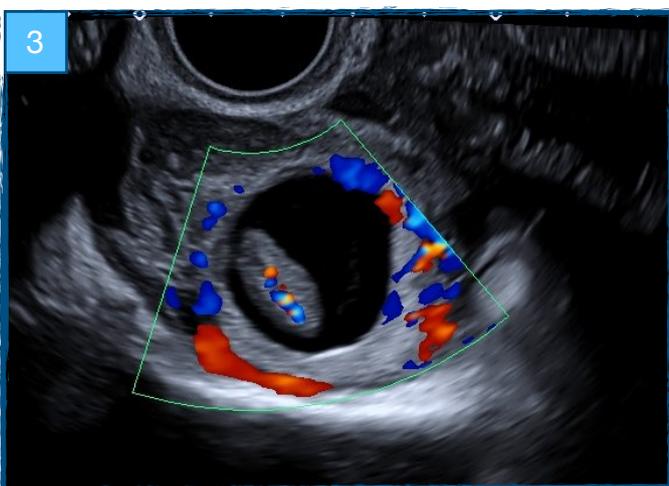
4 Anejo izquierdo de aspecto normal de 33 x 12 mm.



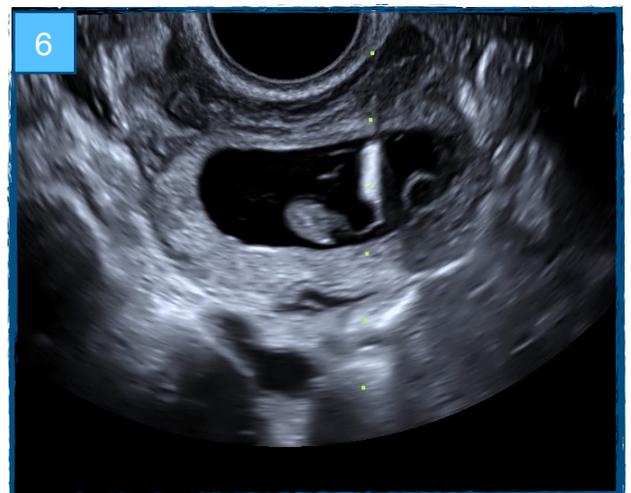
2 Anejo derecho que contiene masa de 40 mm. En su interior saco gestacional de 27 mm con embrión de 17 mm acorde a 8 semanas.



5 Columna máxima de líquido libre en saco de Douglas de 30 mm.



3 Embarazo ectópico en anejo derecho con captación Doppler del saco gestacional y embrión compatible con gestación evolutiva.

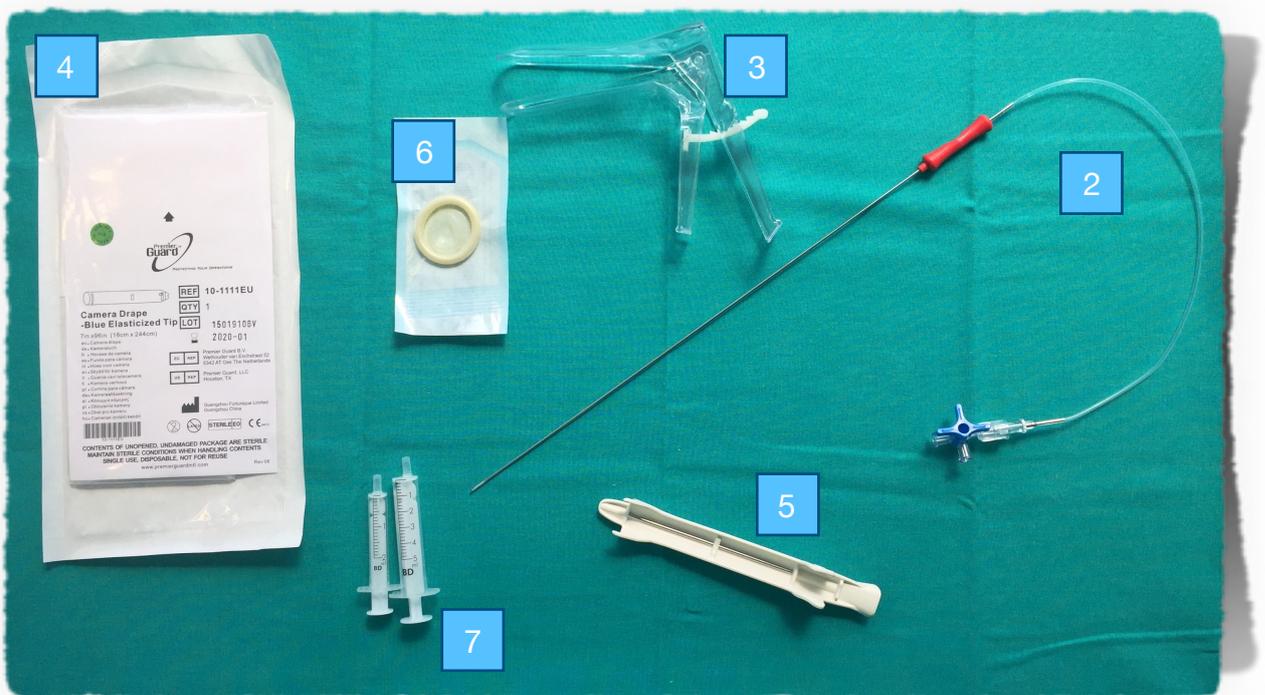


6 Punción intrasacular ecoguiada con MTX. Se observa el extremo de la aguja en el interior del saco gestacional.

14.5. Materiales utilizados durante la punción intrasacular con MTX.



- 1) Ecógrafo Toshiba Xario™ 100 (Canon Medical System).
- 2) Ovum Aspiration Needle Single Lumen (Cook Medical) de 17 GA/30 cm.
- 3) Espéculo estéril vaginal desechable.
- 4) Funda estéril para cámara de 18x244 cm.
- 5) Guía de aguja estéril para uso con sonda vaginal de Canon Medical Systems.
- 6) Funda protectora estéril de látex para sonda ecográfica.
- 7) Jeringas estériles de 5 cc y 2cc.



14.6. Dictamen favorable a la realización del proyecto por parte de CEICA.



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI19/234

5 de junio de 2019

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/06/2019, Acta Nº 11/2019 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: PUNCIÓN INTRASACULAR ECOGUIADA DE METOTREXATO COMO TRATAMIENTO EN EMBARAZOS ECTÓPICOS CON EMBRIÓN.

Alumna: Leticia Álvarez Sarrado
Director: Carlos de Bonrosto Torralba

Versión protocolo: V 1.0 de 28/04/2019

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para acceder a las historias clínicas, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI 03857456B**
Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2019.06.07
12:23:44 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

14.7. Resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico por parte de la AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a LETICIA ÁLVAREZ SARRADO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **28 de mayo de 2019**, por D^a **LETICIA ÁLVAREZ SARRADO**, para la clasificación del estudio titulado **"Punción intrasacilar ecoguiada de metotrexato como tratamiento en embarazos ectópicos con embrión."**, con código **LAS-MET-2019-01** y cuyo promotor es D^a **LETICIA ÁLVAREZ SARRADO**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 03/06/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: DL6J5LQ4F6





DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 03 de junio de 2019

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 03/06/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: DL6J5LQ4F6

