

## **Embarazo Ectópico**

**Autor principal: Dr. Ricardo Pommer**

**Miembros del Comité : Dr. Alfredo Celis  
Dr. Jorge Campos  
Dr. Roberto Epifanio  
Dra. Ivonne Díaz**

- 1. INTRODUCCION**
- 2. EPIDEMIOLOGIA**
- 3. ETIOLOGIA**
  - 3.1 FACTORES DE RIESGO**
- 4. PRESENTACION CLINICA**
- 5. DIAGNOSTICO**
- 6. TRATAMIENTO**
- 7. BIBLIOGRAFIA**

## 1. INTRODUCCION

Se entiende por Embarazo Ectópico (EE), la implantación de un óvulo fecundado en un sitio distinto a la cavidad uterina.

Es una patología relevante e importante, debido a su frecuente y engañosa presentación, lo que la hace una patología peligrosa, ya que puede causar la muerte por sus complicaciones como la anemia aguda cuando se produce su ruptura intra abdominal en diagnósticos tardíos. Por eso, es una entidad que deambula entre lo antiguo-nuevo y nuevo-antiguo en el tiempo.

Se considera su etiología incierta, con factores de riesgos que describiremos más adelante, en donde su diagnóstico se basa como primer pilar en la sospecha clínica, así como el uso de la ecografía en conjunto de niveles de  $\beta$ hCG.

Existen diferentes manejos, desde el expectante, el manejo médico con Metotrexate, hasta la cirugía conservadora o radical.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

El EE no se considera una patología propia de una etnia determinada o zona geográfica en particular. Con una incidencia del 1% al 2% de todos los embarazos, (1).

Es una de las principales causa de morbilidad y mortalidad de la primera mitad de la gestación, con un aumento de la incidencia en algunos países como en EE.UU, llegando a sextuplicar sus cifras entre 1972 y 1992 (2), similar a Chile, en donde se cuadruplicó la cifra ( Hospital Clínico San Borja Arriarán. EE 1970-2000, data no publicada).

Las causas esgrimidas para este aumento, son diversas, donde destacan el incremento de los factores de riesgo como los Procesos Inflamatorios Pélvicos, el aumento del tabaquismo en mujeres en edad reproductiva y mayor cantidad de embarazos productos de tratamientos de fertilidad. También hay que agregar, el fácil acceso a la ecografía transvaginal y determinación de  $\beta$ hCG las 24 horas del día.

El EE es una patología que produce morbilidad y mortalidad materna, tanto en países desarrollados, así como en los en vías de desarrollo. En el Reino Unido (UK), es la primera causa de mortalidad materna del primer trimestre, 0.35/1000 (3). En EE. UU, la tasa de mortalidad es de 56,6% (1).

En cuanto a su morbilidad, aparte del dolor agudo y eventual sangrado masivo pélvico, se asocia a problemas de infertilidad posteriores.

Sobre la ubicación del EE, entre 95%-98% se alojan en la Trompa de Falopio, de ahí su nombre de tubáricos (70% ampular, 12% ístmico y 11% fimbria), hay un 2,4% en lugares poco frecuentes como ovario, cérvix, intra miometrial, en zona de cicatriz anterior de cesárea y menos frecuente aún, intra abdominales como en peritoneo, hígado y bazo (4).

Existe el embarazo heterotópico en el cual hay un embrión intrauterino y otro ectópico, el cual puede presentarse de 2 maneras: inducida (relacionado con técnicas de fertilización in vitro, incidencia de 1:1.000 a 1:1.500 embarazos) o espontánea (frecuencia de 1:20.000 a 1:80.000 embarazos (5)

### 3. ETIOLOGIA

No está dilucidada una real y única causa que explique todos los EE; esta patología solo se presenta en la especie humana. Lo que ha hecho difícil encontrar modelos para la investigación (6).

La implantación embrionaria en los humanos, requiere que se expresen múltiples factores, mucho de ellos aún no esclarecidos del todo.

En la trompa de Falopio, suceden múltiples eventos embrionarios y cambios en el micro ambiente donde se desarrolla el embrión, así como en la dirección ciliar y contractilidad muscular.

El habito de fumar, como los procesos inflamatorios tubáricos, podrían cambiar el microambiente, desencadenando una implantación en un lugar anómalo o en un tiempo anómalo del transporte embrionario dentro de la trompa, pero no se ha logrado determinar cuál es la proteína, receptor o sustancia específica,. Las investigaciones de ciencia básica, basadas en comparar trompas de mujeres que expresaron un EE, con las que no lo han realizado, aun no dan luces (7).

#### 3.1 FACTORES DE RIESGO

En la práctica clínica, no todas las mujeres presentan los factores que se enumerarán mas adelante, pero hay estudios clínicos que demuestran mayor incidencia de EE, si están presentes, lo que ayudará a su diagnóstico (8).

-Daño tubárico

Antecedentes de cirugía tubarica (incluye esterilización)

Antecedentes de cirugía pélvica (cesárea y cirugía ovárica)

Antecedentes de Infección Pélvica (sobretudo Chlamydia trachomatis)

-Infertilidad

Antecedentes de Factor Tubárico

Tratamientos de infertilidad ( IIU/IVF)

Endometriosis

Infertilidad de causa Inexplicada

-Falla en contracepción

Uso de progestágenos solos

Uso actual o anterior de DIU

-Tabaquismo

Actual o anterior

-Edad

Mayores de 35 años

-Embarazo ectópico previo

-Aborto espontáneo o inducido previo

De todos ellos, el antecedente de EE previo, incrementa alrededor de 7 veces la opción de un nuevo episodio fuera de lugar (8). Así como una cirugía pélvica previa e infección pelviana, principalmente por Chlamydia trachomatis, son las mas relevantes, ya que en los EE, entre 30-50% tienen marcadores positivos a chlamydia.

No se conoce exactamente el mecanismo de acción, pero se cree que hay distorsión de la arquitectura con cambios en el microambiente tubárico (9).

El EE es más frecuente en los centros de Infertilidad, con o sin antecedentes de patología tubárica, considerándose el riesgo de EE 2-5% en los tratamientos de IFV/TE (10).

Hay reportes que informan aumento de EE en pacientes con fallas en contracepción usuarias de anticonceptivos orales de progestinas puras o de DIU (5).

El tabaquismo, también se asocia a EE, existiendo numerosa evidencia de ello, sobretodo en mujeres que fuman más de 20 cigarrillos/día. El mecanismo no esta muy claro, pero hay alteración en la contractilidad muscular tubárica así como en el microambiente (13).

La edad materna se asocia, sobre 35 años (14). Sobre el mecanismo, no queda claro si es por sobre exposición a noxas a través de los años o a alteraciones genética de los embriones en su trofoblasto.

#### **4. PRESENTACION CLINICA**

La gran mayoría de las mujeres que presentan un EE presentan:

- Amenorrea (de 6-10 semanas)
- Sangrado (oscuro o rojo)
- Dolor pélvico (uni o bilateral)
- Masa anexial palpable

Todos ellos en porcentaje variables (15), que puede o no ir acompañado de dolor de hombro, Blumberg +, inestabilidad hemodinámica, hasta el shock.

Hay estudios que muestran EE asintomáticos en un 9%, solo estando presente amenorrea y/o spotting (17). Mas aun, que se tiende a dar en pacientes jóvenes que compensan muy bien su hemodinámia, a veces con grandes hemoperitoneos, presentando solo leve taquicardia.

También es frecuente su presentación atípica, confundiendo con síntomas gastrointestinales, urinarios, apendicitis, folículo roto sangrante, aborto espontáneo entre otros.

Es importante un alto nivel de sospecha clínica, de esta patología, dado que solo el 50% de las pacientes acuden con la triada básica de: dolor abdominal, amenorrea y sangrado vaginal.

Aún un embarazo intrauterino, puede cursar con ciertos datos clínicos como el dolor abdominal y sangrado vaginal, por lo tanto es necesario realizar los exámenes complementarios para determinar el embarazo y su ubicación.

#### **5.- DIAGNOSTICO**

Como todo diagnóstico en medicina, se basa en los tres pilares clásicos, (a) historia clínica, (b) examen físico y (c) exámenes complementarios como

### **a.- Historia clínica**

Lo más frecuente en el EE no roto, es dolor abdominal y sangrado vaginal de diferente magnitud, aunque esto es muy frecuente en un embarazo intra uterino normal con síntomas de aborto, pero se debe pensar en un EE. Se debe preguntar por los factores de riesgo antes expuestos.

Si se trata de un EE roto, el dolor abdominal agudo severo e inestabilidad hemodinámica debe ser la primera hipótesis diagnóstica.

### **b.- Examen físico**

Buscar signos de irritación peritoneal, como lo es Blumberg. Así como en tacto vaginal, el movilizar el cérvix provoque dolor severo, se debe pensar en hemoperitoneo.

La visualización del cuello uterino, no ha sido de gran ayuda, buscando signos de embarazo.

El tacto vaginal, encontrando un útero blando y masa anexial, podría ser un elemento clínico de sospecha.

### **c.- Exámenes complementarios**

#### **Ecografía**

La ecografía transvaginal (eco TV) es lo primero que debemos realizar ante la sospecha de EE, ya que permite visualizar la cavidad uterina, anexos y fondo de saco posterior en forma clara, no así la transabdominal.

Desde la semana 5 +3 días de gestación, se puede identificar un saco gestacional intrauterino con su saco vitelino en su interior (18). Si se observa, se descarta el diagnóstico de EE, sólo quedando la remota opción de un EE heterotópico de muy rara y baja incidencia (5).

En menos del 20% de todos los EE, es posible ver en la primera eco TV, en forma concluyente y definitiva un saco gestacional con saco vitelino y/o embrión con o sin latido (19).

Lo más frecuente, es que la primera eco TV, se transforme en embarazo de ubicación no precisada, debiendo asociar la determinación de  $\beta$ hCG como herramienta adicional (19), ya que nos encontraremos con endometrio alto con o sin pseudosaco en su interior, más masa anexial heterogénea con o sin algo de líquido libre en fondo de saco posterior.

#### **Exámenes plasmáticos**

##### **$\beta$ hCG y su nivel discriminatorio**

Cuando la ecoTV no es diagnóstica por sí sola, la cuantificación de  $\beta$ hCG es relevante. Valores entre 1.500 a 2.000 IU/L deben ir correlacionados con ver imagen intrauterina de saco gestacional (20). Este no es un valor absoluto ni perfecto, ya que se ha reportado, la no visualización de sacos intrauterinos, hasta valores de 4.300 IU/L (21), pero valores sobre este, si se debe visualizar.

##### **Niveles seriados de $\beta$ hCG**

Es lo más usado cuando la ecoTV no es categórica junto a la primera determinación de  $\beta$ hCG. Durante el primer trimestre de gestación, el 99% de los embarazos intrauterinos, tienen un incremento del 50% del valor de  $\beta$ hCG

cada 48 horas (22). De no ser así. Se debe pensar en EE o en un aborto en evolución. Por otro lado, dentro de los estudios de EE confirmados, se ha reportado que el 20% de ellos pueden tener una curva de ascenso de más del 50% de  $\beta$ hCG (23). De esto último, se desprende, que el seguimiento debe ser cada 2 días junto con ecoTV hasta certificar dónde está el embarazo o si se trata de un aborto en evolución, independiente de dónde está alojado el embarazo.

Lamentablemente, hay rupturas de EE en fase de bajada de la  $\beta$ hCG (22,24).

Otros marcadores plasmáticos, no han resultado definitivos ni de aporte clínico en el día a día, como determinación de Progesterona, ya que es difícil su medida en los servicios de urgencia, asociándose más a embarazos viables o no viables que a EE (25)

Si se debe consignar la determinación de tipo sanguíneo y factor Rh, ya que de ser Rh negativo, se debe administrar RhoGam.

Otros exámenes utilizados cuando las herramientas de ecoTV mas  $\beta$ hCG no son concluyentes, puede ser la laparoscopia.

## **6.- TRATAMIENTO**

Históricamente el tratamiento del EE no complicado, se realizó de manera quirúrgica, pero desde la década de los 80s, la conducta empezó a cambiar, por el desarrollo de la terapia medicamentosa, para el tratamiento de esta patología.

En un inicio el tratamiento médico era largo y con múltiples complicaciones, hasta perfeccionarse y tender a monodosis, con un corto periodo de estancia hospitalaria y eventualmente ambulatoria

En USA se han visto aumentadas las tasas de pacientes que reciben tratamiento médico, del 11.1% en el 2000 al 35.1% en el 2007. De este grupo de pacientes, sólo el 15% se clasificaron como falla de la terapia medicamentosa y fueron sometidas a posterior tratamiento quirúrgico (26).

Pero está claro que ante un EE complicado con hemoperitoneo y/o inestabilidad hemodinámica, sólo la opción quirúrgica es válida, sea por laparoscopia o laparotomía.

### **Tratamiento Médico**

El Metotrexate es el medicamento de elección para esta patología, ya que es un antagonista del ácido fólico que inactiva la dihidrofolato reductasa, impidiendo la formación nucleótidos de purina y tiamina, por lo tanto la síntesis del DNA celular inhibiendo así la replicación trofoblástica (25-27).

Los criterios para el uso de esta terapia son:

- Paciente hemodinámicamente estable, sin datos de sangrado peritoneal.
- Paciente que pueda seguir controles médicos seriados.
- Masa anexial menor a los 4 cm y/o embrión con ausencia de latido cardíaco
- $\beta$ hCG menor a 5000 UI/L

Entre las contraindicaciones al Metotrexate estan:

- lactancia
- inmunodepresión
- Alergia a Metotrexate
- Alcoholismo
- Discrasia sanguínea
- Disfunción hepática y/o renal
- Enfermedad pulmonar activa

Existen dos esquemas de uso de Metotrexate para el tratamiento de EE

- Dosis múltiples  
Se debe administrar 1 mg/kg IM los días 0, 2, 4 y 6. Seguidos del uso de Ácido Fólico 0,1 mg/kg los días 1, 3, 5 y 7, para minimizar los efectos adversos del Metotrexate sobre el paciente.
- Monodosis  
Posterior a los análisis previos de función hepática, renal y hematológica se administran 50mg/m<sup>2</sup> por vía IM (28).

Al séptimo día debe realizarse otra medición de  $\beta$ hCG, el cual debe haber disminuido al menos un 15%. Idealmente la disminución deberá ser mayor para poder establecer éxito en la terapéutica.

Se debe realizar una medición de  $\beta$ hCG semanal, hasta que el valor sea menor de 15 UI/L.

En caso de que el valor de  $\beta$ hCG se mantenga o aumente, al día 7, se puede utilizar una segunda dosis de Metotrexate. Si para el día 14 no han disminuido los valores de  $\beta$ HCG, se debe recurrir a tratamiento quirúrgico (22).

El Metotrexate solo se asocia a mayor sangrado vaginal que la salpingostomía, y no se ha reportado, diferencias en fecundación in vitro posterior al tratamiento con Metotrexate, en comparación con la cirugía. (28,30).

Es importante destacar, que las contraindicaciones del tratamiento medico con Metotrexate incluyen falla renal y hepática, como alteraciones hematológicas, esto debido, a que el Metotrexate tiene excreción renal, y una dosis única en mujeres con falla renal puede producir supresión de la médula ósea, SDRA, e isquemia mesentérica (31) y en conjunto con un daño hepático previo puede ocasionar pancitopenia y daño de piel y mucosas (tejidos con altas tasas de replicación). (27). Y considerar también de cuidado, condiciones de inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar, ulcera péptica activa y lactancia. (32)

### **Tratamiento Quirúrgico**

En los últimos años, se ha promovido realizar una cirugía conservadora para disminuir los efectos a largo plazo sobre la fertilidad de la paciente.

El gold estándar para el tratamiento quirúrgico del EE, es la cirugía laparoscópica (33).

Se indica la laparotomía en casos de inestabilidad hemodinámica de la paciente e inexperiencia por parte del cirujano para el manejo de la laparoscopia.

Las ventajas de la laparoscopia son: menor estadía hospitalaria, menor tiempo de convalecencia, menor formación de adherencias intraabdominales, menos coste en medicamentos y hospitalización.

Se describe la salpingostomía lineal sobre el borde antimesentérico, para la evacuación de los restos ovulares, en caso de EE no complicado.

La salpingectomía se indica en casos de pacientes con trompas severamente dañadas o la ruptura de ella, inestabilidad hemodinámica, paridad satisfecha o en caso de embarazo ectópico anterior en la misma ubicación, así como esterilización quirúrgica previa.

Además es importante mencionar que una cirugía conservadora, en la que se preservan los vasos adyacentes, podría disminuir las complicaciones a largo plazo, sobre la fertilidad de la mujer, esto avalado en un estudio en el que se valoró la reserva ovárica y los valores de Hormona Antimulleriana (AMH), en mujeres menores de 40 años, que ingresaban a ciclos de FIV y habían sido sometidas a salpingectomía bilateral vs. pacientes sin antecedentes quirúrgicos.

Se demostró que las pacientes con antecedentes de salpingectomía presentaban valores más elevados de FSH en relación a las pacientes sin cirugía tubárica (7.85 vs 9.13 mIU/mL; P: 0.048), también se observó que los valores de AMH eran mayores en pacientes sin cirugía tubárica (183.48 vs 127.11 mol/mL; P 0.037). Por lo que se puede advertir que la reserva ovárica se ve afectada en casos de cirugías que afectan la circulación ovárica (34).

Pero hay otros estudios (35), que no han demostrado una diferencia entre pacientes con salpingectomía o sin ellas en los resultados de número de ovocitos recuperados y embarazos (35).



## 7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007 *Gynecol Obstet* 2011; 117: 837.
2. Ectopic pregnancy and miscarriage. NICE quality standard(QS69) September 2014
3. Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50:89–99.
4. Luna G. Spontaneous heterotopic pregnancy in patients with a family history of twin pregnancy. Report of two cases, *Prog Obstet Gynecol*. 2012;55(3):141–145.
5. Corpa JM. Ectopic pregnancy in animals and humans. *Reproduction*. 2006; 131:631–640.
6. Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, et al. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Humn Reprod Update*. 2010; 16:432–444.
8. Zhang D, Shi W. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG*. 2016 Sep;123 Suppl 3:82-9. doi: 10.1111/1471-0528.14011.
9. Akande V, Turner C, Horner P, et al. Impact of Chlamydia trachomatis in their productive setting: British Fertility Society Guidelines for practice. *Hum Fertil (Camb)*. 2010; 13:115–125
10. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:595–604.
11. Shaw JL, Oliver E, Lee KF, et al. Cotinine exposure increases Fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChR $\alpha$ -7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. *Am J Pathol*. 2010; 177:2509–2515.
13. Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction: the oviduct as a target of cigarette smoke. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3:52
14. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005; 366:583–591.
15. Yeliz Simsek Y, Oguzhan M. Analysis of ectopic pregnancies admitted to emergency department. *Turk J Emerg Med*. 2015 Dec; 15(4): 151–154.
17. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ*. 2000; 320:916–919.
18. Levine D. Ectopic pregnancy. *Radiology*. 2007;245(2):385-397.
19. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Claster B, Bottomley C,

Chung K, Condous G, Goldstein S, Hajenius PJ et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 2011; 95:857 – 866.

20. Barnhart KT, Fay CA, Suescum M, et al. Clinical factor affecting the accuracy of ultrasonography in symptomatic first-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 pt 1):299-306.

21. Doubilet PM, Benson CB. Further evidence against the reliability of the human chorionic gonadotropin discriminatory level. *J Ultrasound Med.* 2011;30(12):1637-1642.

22. Surampudi K, Gundabattula SR. The Role of Serum Beta hCG in Early Diagnosis and Management Strategy of Ectopic Pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jul;10(7):QC08-10. doi: 10.7860/JCDR/2016/19342.8110. Epub 2016 Jul

23. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;361(4):379-387.

24. Seiber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):955]. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 pt 1):399-413.

25. E. Kirk, C. Bottomley, and T. Bourne. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Human reproduction Update*, Vol. 20, No.2 pp. 250-261, 2014.

26. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010 Mar. 115(3):495-502.

27. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 261.

28. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 1991;77:754–7.

29. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G. Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Aug 3;205:105-109

30. Wisner A, Gilbert A, Nahum R, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online* 2013; 26:449.

31. Kelly H, Harvey D, Moll S. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 439.

32. Medical treatment of ectopic pregnancy. The practice committee of the

American society for reproductive medicine. FertilSteril 2008;90:S206-12.

33. Florin-Andrei Taran, Karl- Oliver Kagan, MarkusHubner, MarkusHoopmann, DiethelmWallwiener, saraBrucker. The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. DeutschesArzteblatt International 2015. 112:693-704.

34. Ye, Xu-ping et al. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. American Journal of Obstetrics &Gynecology , Volume 212 , Issue 1 , 53.e1 - 53.e10

35.Yoon SH, Lee Jy, Kim SN, Chung HW, Park SY, Lee C. Does salpingectomy have a deleterious impact on ovarian response in in vitro fertilization cycles?. Fertil Steril. 2016 Jun 20. Pii: S0015-0282(16)61300-6