



# Protocolo de tratamiento multidosis con metotrexato a pacientes con embarazo ectópico cornual

Pantoja-Garrido M,<sup>1</sup> Cabezas-Palacios MN,<sup>2</sup> Tato-Varela S<sup>3</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** el embarazo ectópico es un hallazgo común en el diagnóstico diferencial de las enfermedades del primer trimestre de la gestación; sin embargo, la localización extratubárica es poco frecuente. El tratamiento de las pacientes con embarazo ectópico cornual suele ser la cirugía, debido a que el diagnóstico se establece tardíamente.

**CASO CLÍNICO:** paciente de 41 años de edad, que acudió a consulta para realizarse una prueba de embarazo, que resultó positiva. Durante el control ecográfico los anejos se objetivaron normales, con endometrio de 8 mm de grosor, sin saco gestacional en su interior, ni líquido libre en el fondo del saco de Douglas. En la región cornual izquierda se observó una imagen sugerente de embarazo ectópico, de 2.8 cm, con embrión sin actividad cardíaca, comprobada con Doppler color, acorde con 6 semanas de amenorrea. La determinación de  $\beta$ -HCG fue de 17,656 mU/mL, lo que confirmó el diagnóstico de embarazo ectópico cornual. Se prescribió un protocolo multidosis de metotrexato y ácido fólico, en dosis de 50 mg los días 1, 3, 5 y 7 del tratamiento y 5 mg los días 2, 4, 6 y 8, respectivamente. Después de 14 días de tratamiento se realizó un nuevo estudio de control de  $\beta$ -HCG, cuyo resultado fue de 2,519 mU/mL. A partir de ese momento se realizaron estudios de control semanales hasta que la  $\beta$ -HCG resultó negativa (seis meses después). El protocolo multidosis de metotrexato y ácido fólico es un tratamiento eficaz en pacientes con embarazo ectópico cornual.

**PALABRAS CLAVE:** gestación ectópica cornual, metotrexato, tratamiento multidosis

Ginecol Obstet Mex 2016 May;84(5):319-323.

## Multidose treatment of methotrexate in cornual ectopic pregnancy.

Pantoja-Garrido M,<sup>1</sup> Cabezas-Palacios MN,<sup>2</sup> Tato-Varela S<sup>3</sup>

## Abstract

**BACKGROUND:** Ectopic pregnancy represents a common entity when the differential diagnosis of first trimester pathologies is performed. Extratubal location, nonetheless, is an infrequent situation that delays and complicates the diagnoses.

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Fátima, Sevilla, España.

<sup>2</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica INSEGO, Sevilla, España.

<sup>3</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Recibido: diciembre 2015

Aceptado: enero 2016

## Correspondencia

Manuel Pantoja Garrido  
Avenida Andalucía 53-55 1ºA  
11007 Cádiz, Andalucía, España  
pantoja\_manuel@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Pantoja-Garrido M, Cabezas-Palacios MN, Tato-Varela S. Protocolo de tratamiento multidosis con metotrexato a pacientes con embarazo ectópico cornual. Ginecol Obstet Mex. 2016 mayo;84(5):319-323.

**CASE REPORT:** 41-year-old woman who goes to clinic for a pregnancy test, which proved positive. During normal ultrasonographic we observed attached with endometrial 8 mm thick, without gestational sac inside, no free liquid in the bottom of the pouch of Douglas. In the left cornual region had a suggestive image of ectopic pregnancy, of 2.8 cm, with embryo without cardiac activity, tested with Doppler color, according to 6 weeks of amenorrhea was observed. The level of  $\beta$ -HCG was 17,656 mU/mL, which confirmed the diagnosis of cornual ectopic pregnancy. Multidose protocol of methotrexate and folinic acid was prescribed at a dose of 50 mg on days 1, 3, 5 and 7, and 5 mg in the days 2, 4, 6 and 8, respectively. After 14 days of treatment a new  $\beta$ -HCG study control was made, which results was 2,519 mU/mL. From that time we take a weekly control studies of the  $\beta$ -HCG until was negative (six months later). The multidose protocol of methotrexate and folinic acid is an effective treatment in patients with cornual ectopic pregnancy.

**KEY WORDS:** Cornual ectopic pregnancy; methotrexate; multidose treatment

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Fátima, Sevilla, España.

<sup>2</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica INSEGO, Sevilla, España.

<sup>3</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

#### Correspondence

Manuel Pantoja Garrido  
Avenida Andalucía 53-55 1ºA  
11007 Cádiz, Andalucía, España  
pantoja\_manuel@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El embarazo ectópico cornual es consecuencia de la implantación del botón embrionario en la porción distal de la trompa de Falopio que penetra en la pared uterina, en la unión entre el endosalpinx y el endometrio.<sup>1</sup> Debido a la distensibilidad miometrial, la gestación puede continuar su curso hasta que se produzca su rotura, normalmente en el primer trimestre del embarazo.<sup>1</sup> Este tipo de embarazo supone sólo 2 a 4% de las formas ectópicas (1 de cada 2,500-5,000 embarazos), con índice de mortalidad materna de 2 a 2.5%.<sup>2</sup> Las técnicas de reproducción asistida, el antecedente de embarazo ectópico, incluso la salpingectomía ipsilateral son factores de riesgo para gestaciones cornuales en los siguientes embarazos.<sup>3</sup> Las manifestaciones clínicas dependen de la coexistencia de rotura uterina, por la evolución o curso del embarazo, principalmente: dolor pélvico, hemoperitoneo e inestabilidad hemodinámica, entre las más frecuentes.<sup>4</sup> El diagnóstico se establece por ecografía vaginal y con la determinación seriada de  $\beta$ -HCG. El tratamiento conservador

con metotrexato se reserva para situaciones en las que el diagnóstico se ha establecido tempranamente;<sup>2</sup> el abordaje quirúrgico se realiza sólo en casos de inestabilidad hemodinámica o fracaso del tratamiento médico.<sup>3</sup>

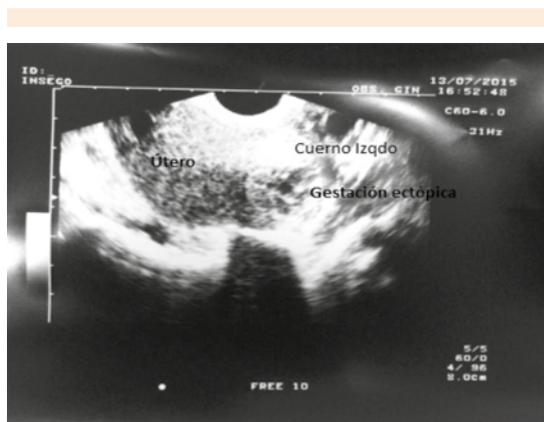
Enseguida se expone un caso de embarazo ectópico cornual en una paciente tratada con metotrexato, mediante protocolo multidosis, con buenos resultados.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años de edad, que acudió a consulta para realizarse una prueba de embarazo, que resultó positiva, y quien deseó iniciar su seguimiento de control. No se registraron antecedentes personales de interés para el padecimiento actual. Entre sus antecedentes ginecoobstétricos destacan: un parto eutócico y una interrupción voluntaria del embarazo por embrión con trisomía del cromosoma 13. Durante el control ecográfico los anejos se objetivaron normales, con endometrio de 8 mm de grosor, sin saco gestacional en su interior, ni



líquido libre en el fondo del saco de Douglas. En la región cornual izquierda se observó una imagen sugerente de embarazo ectópico, de 2.8 cm (Figura 1), con embrión sin actividad cardíaca, comprobada con Doppler color, acorde con 6 semanas de amenorrea. La coagulación y el perfil hepático resultaron normales; hemoglobina de 11.7 g/dL y grupo sanguíneo AB+. La determinación de  $\beta$ -HCG fue de 17,656 mU/mL, lo que confirmó el diagnóstico de embarazo ectópico cornual. Ante la estabilidad hemodinámica, la ausencia de clínica de la paciente y después de recibir la información pertinente, se decidió prescribir tratamiento con protocolo multidosis de metotrexato y ácido folínico, en dosis de 50 mg los días 1, 3, 5 y 7 del tratamiento y 5 mg los días 2, 4, 6 y 8, respectivamente, ambos por vía intramuscular. Se realizaron pruebas de control de  $\beta$ -HCG desde el primer día de tratamiento, cada 48 horas, que llegaron a ser semanales cuando el valor de ésta disminuyó más de 15% respecto del valor inicial. Después de 14 días de tratamiento se realizó un nuevo estudio de control de  $\beta$ -HCG, cuyo resultado fue de 2,519 mU/mL, considerándose un tratamiento eficaz. A partir de ese momento se realizaron estudios de control semanales hasta que la  $\beta$ -HCG resultó negativa (seis meses después); la normalidad de



**Figura 1.** Corte transversal ecográfico del útero. Embarazo ectópico en la región cornual izquierda.

la región cornual izquierda se comprobó por ecografía. Los estudios ginecológicos de control posteriores resultaron sin alteraciones.

## DISCUSIÓN

La localización más común de los embarazos extrauterinos es la región ampular de las trompas de Falopio (95-97%), mientras que la implantación-presentación intersticial o cornual ocurre con menor frecuencia.<sup>5</sup> Los factores de riesgo son similares para todos los tipos de embarazo ectópico: antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria, cirugía pélvica o de la trompa de Falopio ipsilateral y técnicas de reproducción asistida o anomalías uterinas;<sup>6</sup> sin embargo, pueden aparecer en pacientes sin ninguno de estos antecedentes.

Las formas cornuales de embarazo ectópico son las más peligrosas, pues suelen iniciar con cuadros de hemoperitoneo masivo e inestabilidad hemodinámica;<sup>7</sup> por lo tanto, su tratamiento debe ser más cuidadoso. Las manifestaciones más frecuentes son dolor abdominal (62,1%) y abdomen agudo (58.8%).<sup>2</sup>

En la paciente de este estudio el diagnóstico fue casual, porque acudió a consulta de control, sin manifestaciones clínicas de alguna enfermedad. El diagnóstico se basó en dos pilares fundamentales: la ecografía y la determinación de  $\beta$ -HCG en sangre materna;<sup>2,3</sup> sin embargo, existen pruebas de imagen adicionales que pueden ayudar a la confirmación del diagnóstico, incluso a la precisión de la localización del embarazo. Los criterios ecográficos (por vía transvaginal y transabdominal) para establecer el diagnóstico del embarazo cornual son: útero con ausencia de saco gestacional en su interior (a veces con endometrio engrosado) y que se encuentre a menos de 1 cm del borde más lateral de la cavidad uterina, rodeado por una fina capa de tejido miometrial.<sup>8</sup> Aunque suele localizarse en

la región lateral del útero, en embarazos muy avanzados el saco puede desplazarse hacia el *fundus* uterino y confundirse con un embarazo excéntrico intrauterino.<sup>8</sup> Estos parámetros tienen especificidad de 90% y sensibilidad de 40%.<sup>3</sup> El doppler pulsado también puede ayudar a establecer el diagnóstico de gestación extrauterina, porque las señales se caracterizan por una impedancia baja y alto flujo diastólico, asociado con un modelo inusual del patrón de color.<sup>9</sup> La resonancia magnética debe reservarse, únicamente, para los casos en que la ecografía no sea concluyente y para proporcionar un diagnóstico más exacto de la localización del embarazo y sus relaciones anatómicas con el útero.<sup>1</sup> En los embarazos intrauterinos de curso normal, la determinación de  $\beta$ -HCG en sangre materna debe aumentar a 66% cada 48 horas o duplicarse cada 3 días,<sup>9</sup> pauta que no se cumple en pacientes con embarazo ectópico, debido a las restricciones de crecimiento producidas por la localización atípica.<sup>9</sup> Sólo se produce un patrón normal de incremento de  $\beta$ -HCG en 6.4% de los embarazos extrauterinos.<sup>9</sup> Por ello debemos sospechar que la gestación no se encuentra en una localización normal, al confirmar la ausencia de saco gestacional por ecografía y la determinación de  $\beta$ -HCG con concentraciones altas, que además no sigue el patrón anteriormente descrito. En la paciente de este estudio la determinación de  $\beta$ -HCG sirvió para confirmar el diagnóstico de embarazo cornual, que se sospechó en la ecografía transvaginal. Entre otras técnicas, la histerosalpingografía o la sonohisterografía no aportan mucha información para confirmar o establecer el diagnóstico de esta alteración.<sup>7</sup>

El tratamiento del embarazo cornual suele ser quirúrgico, mediante la resección de la porción cornual del útero, incluso la histerectomía por vía laparotómica (tendencia que comenzó a variar por las ventajas de la cirugía laparoscópica en cuanto a rapidez, menor gasto sanitario, mejor recuperación, etc.).<sup>8</sup> El

legrado uterino, la resección histeroscópica y la inyección intrasacular guiada por laparoscopia no han demostrado mejores resultados comparados con el tratamiento médico, además de implicar importantes riesgos de rotura de la gestación, con la subsiguiente inestabilidad hemodinámica materna; por tanto, solamente se reserva para casos en los que el tratamiento médico haya fracasado.<sup>2,8</sup> En la actualidad se indica tratamiento conservador a las pacientes hemodinámicamente estables y que desean preservar su fertilidad; las formas más invasivas de terapia se reservan para los casos en los que el tratamiento médico no ha sido satisfactorio.<sup>10,11</sup> El tratamiento consiste en la administración de metotrexato por vía intramuscular, ya sea en monodosis o multidosis, y control seriado de  $\beta$ -HCG hasta que resulte negativa, que suele ocurrir entre los 5 y 6 meses posteriores a su inicio. La tasa de éxito de este tratamiento varía de 89 a 100%,<sup>2</sup> como ocurrió en nuestro caso. El metotrexato tiene acción antiproliferativa, inhibe el metabolismo del ácido fólico y puede generar cierta toxicidad orgánica, por ello, en el protocolo multidosis es necesario prescribir un fármaco de rescate (ácido fólico), para contrarrestar la toxicidad.<sup>12</sup> Los estudios que comparan los protocolos de monodosis y multidosis señalan menor toxicidad y mayor efectividad con las pautas monodosis. Al parecer, la monoterapia es ligeramente más efectiva en las formas extratubáricas,<sup>12</sup> por lo que el tratamiento unidosis se reserva para gestaciones tubáricas.<sup>13</sup> En nuestro caso nos basamos en los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)<sup>14</sup>, optando por el protocolo multidosis, de 8 días de tratamiento, con metotrexato (1 mg/kg de peso) y ácido fólico (0.1 mg/kg), además de efectuar estudios de control de  $\beta$ -HCG hasta su normalización. Los principales efectos secundarios del metotrexato son estomatitis y conjuntivitis, pero pueden aparecer otras alteraciones leves como: dermatitis, alopecia y



gastritis; y formas más graves como leucopenia y afectación hepática.<sup>4</sup> Por ello es necesario realizar pruebas analíticas de control, antes y durante el tratamiento, incluidos el hemograma y la determinación de enzimas hepáticas.<sup>4</sup> Debe insistirse en el tratamiento conservador de esta alteración, principalmente en pacientes sin deseo genésico cumplido y, más aún, en quienes van a someterse a técnicas de reproducción asistida, por la predisposición a sufrir un nuevo embarazo extratubárico y por el riesgo de rotura que conlleva.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

El embarazo cornual es una forma poco frecuente de gestación ectópica, pero que puede producir importantes efectos en la estabilidad hemodinámica de la paciente. El diagnóstico se basa en criterios ecográficos y en la determinación seriada de  $\beta$ -HCG en sangre materna. El tratamiento quirúrgico habitual ha pasado a segundo término, pues el metotrexato ha demostrado muy buenos resultados y permite conservar la fertilidad materna.

## REFERENCIAS

1. Kun WM, Tung WK. On the look out for a rarity interstitial/cornual pregnancy. *Eur J Emerg Med* 2001;8(2):147-50.
2. San Román M.V, Andía D, Lobato J.L, et al. Tratamiento conservador del embarazo ectópico cornual. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49(3):139-43.
3. Buxant F, Ansion MH, Noël JC, Anaf V, Simon P. Laparoscopic management of a cornual ectopic pregnancy. *Gynecol Surg* 2005(2):197-200.
4. Hadisaputra W. A cornual ectopic pregnancy case: diagnosis, etiology and its management. *Med J Indones* 2008;18:64-8.
5. Filly RA: Ectopic pregnancy, in Callen PW (Ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994;641-659.
6. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999;72(2):207-15.
7. Maruthini D, Sharma V. A Case of Live Birth after Uterine Reconstruction for Recurrent Cornual Ectopic Pregnancy following IVF Treatment. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:625261.
8. Faraj R, Steel M. Management of cornual (interstitial) pregnancy. *Obst Gynaecol* 2007;9:249-255.
9. Emery A, Buentipo B. Sonographic detection of cornual ectopic pregnancy. *J Diagn Med Sonog* 2008;24:252-256.
10. Stovall TG, Ling FW. Ectopic pregnancy: diagnostic and therapeutic algorithms minimizing surgical intervention. *J Reprod Med* 1993;38:807-12.
11. Onderoglu LS, Salman MC, Ozyuncu O, Bozdog G. Successful management of a cornual pregnancy with a single high-dose laparoscopic methotrexate injection. *Gynecol Surg* 2006;3:31-33.
12. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL et al. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1844-8.
13. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M et al. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006;85(6):1661-6.
14. SEGO. Protocolo embarazo ectópico. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50(6):377-85.