



## Doble dosis sistémica de metotrexato e instilación intrasacular en el tratamiento conservador exitoso de un embarazo ectópico cervical

Martha Isolina García Amador, Francisco Hernández Malerva, Luis Arturo Ruvalcaba Castellón

### RESUMEN

Se describe el caso de una paciente de 32 años de edad, multipara, con embarazo ectópico cervical, que se trató con una doble dosis sistémica de metotrexato y una dosis intrasacular administrada bajo guía ecográfica; posteriormente, se realizó un aspirado manual endouterino, con lo que se obtuvo la resolución exitosa del cuadro clínico, sin complicaciones. Este procedimiento puede ser una alternativa segura en el tratamiento del embarazo ectópico cervical.

**Palabras clave:** ectópico cervical, metotrexato sistémico, metotrexato intraamniótico, aspirado manual endouterino.

### ABSTRACT

This paper reports the case of a 32-year-old female, multiparous patient, with an ectopic cervical pregnancy, treated with methotrexate double dose systemic and one intrasaccular dose administered under ecographic (ultrasound) guidance and followed by endouterine manual aspiration with successful resolution of the clinical profile, without complications. This procedure could be a secure alternative in handling an ectopic cervical pregnancy.

**Key words:** cervical ectopic, systemic methotrexate, intrasaccular instillation of methotrexate, endouterine manual aspiration.

El embarazo ectópico cervical es una forma poco frecuente de embarazo ectópico. Representa aproximadamente 0.15% de los embarazos ectópicos.<sup>1</sup> La incidencia es de 1 por cada 2,500 a 12,000 embarazos. El momento del diagnóstico es determinante en la reducción del riesgo de rotura y, por supuesto, en el éxito del tratamiento médico.

La posibilidad diagnóstica debe estar presente en toda mujer en etapa reproductiva con pérdida hemática transvaginal anormal con o sin dolor abdominal. En

cualquier mujer, tener como antecedente un embarazo ectópico obliga al médico tratante a establecer un seguimiento cuidadoso que esté orientado hacia la posibilidad de recurrencia. El diagnóstico temprano y la posibilidad de manejo médico han disminuido de manera importante la mortalidad debida a embarazo ectópico. Esto ha sido posible gracias a la combinación de los avances en ecografía y a la determinación cuantitativa de la concentración sérica de la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica humana.<sup>2</sup>

El metotrexato local o sistémico ha sido la solución más comúnmente utilizada en el tratamiento conservador del embarazo ectópico cervical.<sup>3,4</sup> También se han reportado otras intervenciones, como la inyección de cloruro de potasio o de glucosa hiperosmolar bajo guía ecográfica, de misoprostol intracervical, el curetaje, el tamponamiento e, incluso, la amputación del cuello uterino, la embolización de las arterias uterinas, la aspiración por aguja, la succión y colocación de balón hemostático y la escisión histeroscópica.<sup>5-7</sup>

En este artículo se describe el caso de una paciente con embarazo ectópico tratada exitosamente con la aplicación de metotrexato intramuscular en doble dosis e intrasacular en dosis única, instilado por vía transvaginal

Instituto Mexicano de Infertilidad (IMI), Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Martha García A. Boulevard Puerta de Hierro 5150, colonia Plaza Corporativa, Guadalajara, Jalisco. Correo electrónico: martha@imi.com.mx

Recibido: febrero, 2013.

Aceptado: abril, 2013.

Este artículo debe citarse como: García-Amador MI, Hernández-Malerva F, Ruvalcaba-Castellón LA. Doble dosis sistémica de metotrexato e instilación intrasacular en el tratamiento conservador exitoso de un embarazo ectópico cervical. Rev Mex Reprod 2013;5:202-205.

bajo guía ecográfica, seguido de la aspiración manual endouterina de los restos deciduo-embriónicos.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 32 años de edad, con antecedente de consumo de anticonceptivos orales combinados durante un año y diez meses hasta dos meses antes. Reportó amenorrea de ocho semanas y mastodinia de un mes de evolución. Inició sangrado transvaginal escaso 72 horas antes, asociado con dolor tipo cólico de regular intensidad que predominaba en el flanco derecho 48 horas después. Arribó al consultorio en posición antiálgica, con ligera palidez de tegumentos y signos vitales en límites normales. El examen ginecológico mostró pérdida hemática leve a moderada, pero persistente y cuello uterino cerrado. Con la ecografía transvaginal se observó en la porción media del canal endocervical el saco gestacional turgente, con un embrión sin vitalidad, en correspondencia con un embarazo de aproximadamente siete semanas de gestación.

### Tratamiento

Se tomaron muestras de sangre para determinar la concentración de la subunidad beta de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) y realizar pruebas de función hepática, renal, tiempos de coagulación y biometría hemática completa. La concentración inicial de la subunidad beta de hCG fue de 1,673 UI. Se informó a la paciente acerca del diagnóstico, condiciones actuales y probables ventajas del tratamiento considerado conveniente. Se obtuvo su consentimiento y compromiso para llevar a cabo el tratamiento en su domicilio y el respectivo seguimiento. Posteriormente, se administró una dosis de metotrexato de 50 mg por vía intramuscular. Cuarenta y ocho horas después, la concentración sérica de la subunidad beta de hCG fue de 768.21 UI. Entonces, se aplicó una segunda dosis intramuscular de metotrexato (50 mg) y una dosis intrasacular (25 mg). La dosis administrada se determinó tomando en cuenta el peso de la paciente (50 kg) y su índice de masa corporal.

Para la instilación de metotrexato intrasacular (Figuras 1 y 2) se utilizó una aguja (Echotip® Asch Aspiration needle K-J-UCI-173541. GPN/REF G18032 de 17 ga/35

cm. Cook Ireland Ltd.) y el equipo de ultrasonido Sono-site Titan, PO6501-04 con transductor transvaginal. En la Figura 3 puede verse el saco gestacional posterior a la instilación de metotrexato.



**Figura 1.** Punción con aguja del saco gestacional de localización cervical.



**Figura 2.** Instilación de metotrexato intrasacular.



**Figura 3.** Saco gestacional después de la inyección de metotrexato.

Veinticuatro horas después del tratamiento, se extirpó el tejido ectópico cervical mediante aspirado manual endouterino, con cánulas flexibles y jeringa de aspiración de doble válvula. Durante el procedimiento, ni durante el periodo posterior a éste, hubo evidencia de pérdida hemática mayor a la esperada. La condición física general y signos vitales de la paciente fueron estables y no tuvo complicaciones. Fue egresada con analgésico antiinflamatorio y antibiótico.

Después del tratamiento se efectuó un recuento sanguíneo completo y pruebas de función hepática de control, los valores reportados se encontraron en límites normales. En la cita de revisión, se observó un endometrio lineal. El estudio histopatológico del tejido aspirado mostró células trofoblásticas.

## DISCUSIÓN

La implantación del embrión en el canal endocervical se define como embarazo ectópico cervical. En 1978, Raskin reportó el primer diagnóstico ecográfico de embarazo cervical.<sup>5</sup> La pérdida hemática es el síntoma que se asocia más comúnmente con un embarazo ectópico cervical. La succión-curetaje en forma aislada predispone el cuerpo de la paciente a una hemorragia profusa, que puede resultar en choque y alta incidencia de morbilidad y mortalidad. El diagnóstico diferencial básico incluye un aborto incompleto, material retenido en el cuello uterino y quistes de Naboth, entre otros.

Los protocolos de tratamiento médico con metotrexato se establecieron en el decenio de 1980.<sup>8-14</sup> El metotrexato es un antagonista del ácido fólico. Éste es normalmente reducido a tetrahidrofolato por la enzima dehidrofolatorreductasa (DHFR). El metotrexato inhibe a la DHFR eliminando los cofactores requeridos para la síntesis de precursores de ADN y ARN.<sup>9-13</sup>

El metotrexato ejerce su acción primaria en el citotrofoblasto antes que en el desarrollo embrionario. El metotrexato inhibe la sincitialización del citotrofoblasto *in vitro*.<sup>27</sup> De esta manera detiene el proceso de implantación antes que debilitando el lugar de implantación.<sup>15</sup>

Para el manejo conservador del embarazo cervical se ha administrado, entre otros, metotrexato, con una tasa de éxito de 91%. La efectividad de esta modalidad de tratamiento disminuye cuando la edad gestacional es de

nueve semanas o más, la concentración de hCG es mayor de 10,000 mUI/mL, la actividad cardíaca es positiva y la longitud cráneo-rabadilla es mayor de 10 mm.<sup>4</sup>

La paciente apta para el tratamiento médico con metotrexato debe cumplir con los siguientes criterios: 1) estabilidad hemodinámica; 2) dolor abdominal no severo y no persistente; 3) compromiso formal para el seguimiento clínico hasta la terminación del embarazo ectópico; 4) pruebas funcionales hepáticas y renales en límites normales.<sup>16</sup>

Se han utilizado esquemas de dosis únicas y múltiples para el tratamiento conservador del embarazo ectópico. Barnhart (2005) reportó un protocolo híbrido que incluía dos dosis iguales de metotrexato de 50 mg/m<sup>2</sup> administradas los días 1 y 4, sin leucovorín de rescate.<sup>17</sup> Para el caso que se comunica, se tuvo en cuenta esta premisa, razón por la que decidió administrarse una doble dosis sistémica, pero con un intervalo de 48 horas, combinada con una dosis intraamniótica previa al procedimiento de evacuación. Ecográficamente observamos la desintegración del tejido embrionario prácticamente inmediata después de la instilación del metotrexato intraamniótico.

Recientemente, se reportó la evolución de un embarazo heterotópico (un saco intracavitario y otro a nivel cervical, este último contenía un embrión no viable). El ectópico cervical se extirpó con pinza de anillos bajo guía ecográfica con la posterior aplicación de balón de sonda Foley hemostático inflado a 5 mL con profundidad de 2 cm asegurado en su lugar con sutura en la parte anterior del cuello uterino. El catéter y el cerclaje se removieron 48 horas después. Obviamente, el reto consistía en conservar el embarazo intracavitario, lo que a su vez sustenta la imposibilidad del uso de ningún tratamiento sistémico para prevenir el riesgo de sangrado profuso durante el procedimiento de remoción del saco intracervical.<sup>18</sup>

En el caso que comunicamos, la evacuación se realizó mediante aspirado manual endouterino, sin mayores complicaciones. En todo momento, la paciente mantuvo signos vitales estables y la pérdida hemática fue comparable con la de la evacuación de tejido intracavitario de pérdidas en edad gestacional similar, pero de localización intrauterina y no necesitó realizarse ningún procedimiento hemostático adicional después del aspirado manual endouterino.

La experiencia adquirida se suma a la reportada por otros autores en terapia combinada.<sup>19,20</sup> Se considera que, aún con elementos a favor desde el punto de vista pronóstico, el tratamiento combinado fue una ventaja indiscutible al evaluar la evolución y el resultado final. Definitivamente, nada está de más en la prevención de complicaciones mayores del tratamiento del embarazo ectópico cervical, por lo que es conveniente la instilación de metotrexato en el interior del saco gestacional para favorecer de forma más directa la regresión del trofoblasto y el aporte vascular, lo que sienta las bases para un proceso evacuativo más seguro, a fin de no requerir en última instancia un evento quirúrgico mayor de urgencia por afectación hemodinámica severa. Asimismo, aun cuando la dosis no fue única, el esquema utilizado está provisto de las mismas ventajas, es barato, cómodo, sencillo y seguro.

## REFERENCIAS

1. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:45-59.
2. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Erzik B. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal. *Fertil Steril* 2004;81:1130-1132.
3. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;101:289-296.
4. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 1998;13:2636-2642.
5. Raskin MM. Diagnosis of cervical pregnancy by ultrasound: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:234-235.
6. Chen D, Kligman I, Rosenwaks Z. Heterotopic cervical pregnancy successfully treated with transvaginal ultrasound-guided aspiration and cervical-stay sutures. *Fertil Steril* 2001;75:1030-1033.
7. Has R, Balci NC, Ibrahimoglu L, Rozanes I, Topuz S. Uterine artery embolization in a 10-week cervical pregnancy with coexisting fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:253-258.
8. Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman A, Goodman LS, Goodman A, editors. *The pharmacologic basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed. New York: Macmillan Publishing, 1990;1275-1276.
9. Rodi IA, Sauer MV, Gorrill MJ, Bustillo M, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. *Fertil Steril* 1986;46:811-813.
10. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1299-1306.
11. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured pregnancy. *Fertil Steril* 1989;51:435-438.
12. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351:1115-1120.
13. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000;343:1325-1329.
14. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:409-417.
15. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-1236.
16. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2008;90:S206-S212.
17. Barnhart KT, Sammel MD, Hummel A, Jain J, Chakhtoura N, Strauss J. A novel "two dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy [abstract]. *Fertil Steril* 2005;84(Suppl):S130.
18. Moragianni V, Hamar B, McArdle C, Ryley D. Management of a cervical heterotopic pregnancy presenting with first-trimester bleeding: case report and review of the literature. *Fertil Steril* 2012;98:89-94.
19. Levin I, Tsafir Z, Salar N, Lessing J, Avni A, Gamzu R, Almong B. "Watchful waiting" in ectopic pregnancies: a balance between reduced success rates and less methotrexate. *Fertil Steril* 2011;95:1159-1160.
20. Smorgick M, Vaknin Z, Pansky M, Halperin R, et al. Combined local and systemic methotrexate treatment of viable ectopic pregnancy: outcome of 31 cases. *J Clin Ultrasound* 2008;36:545-550.