



UNIVERSIDAD NACIONAL

PEDRO RUIZ GALLO



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

***CARACTERISTICAS CLINICAS,
LABORATORIALES, EPIDEMIOLOGICAS Y
ECOGRAFICAS DE PACIENTES CON
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON
METROTEXATE EN EMBARAZO ECTÓPICO,
2014 - 2018***

TRABAJO ACADÉMICO

***PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA***

AUTOR:

Méd. Cirujano PAIBA SAMAMÉ MANUEL BERNARDO

LAMBAYEQUE, JULIO 2019



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POST GRADO**

**CARACTERISTICAS CLINICAS,
LABORATORIALES, EPIDEMIOLOGICAS Y
ECOGRAFICAS DE PACIENTES CON RESPUESTA
AL TRATAMIENTO CON METROTEXATE EN
EMBARAZO ECTÓPICO, 2014 - 2018**

***TRABAJO ACADÉMICO
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA***

Méd. Cirujano Manuel Bernardo Paiba Samané

AUTOR

Dr. Alex Rafael Villanueva Carrasco

ASESOR

Dr. Julio Patazca Ulfe

ASESOR

DEDICATORIA

- ❖ A Dios, porque todo nace de él y para él. A mi esposa que en todo momento me brindó el apoyo incondicional en cada uno de mis pasos en esta larga travesía. A mis hijos que siempre son mi motivo de mejora y esfuerzo incesante. A mis padres y hermanos, por todas sus enseñanzas en todos estos años junto a mí. A mis asistentes y colegas, por la infinita paciencia y las múltiples oportunidades que me brindaron.

Manuel Bernardo Paiba Samamé

AGRADECIMIENTOS

- ❖ A Dios, por el día a día, y la fortaleza que nos brinda para poder dar lo mejor de nosotros en cada paso.

- ❖ Al Dr. Julio Patazca Ulfe, Asesor del presente trabajo por su apoyo y ayuda incondicionales en el proceso de la investigación. Amigo y docente que me apoyado durante toda mi carrera médica.

- ❖ A mis maestros de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, que han formado parte de nuestra vida profesional y lograr metas propuestas, por sus conocimientos, consejos y motivación.

- Muchas gracias y que Dios los bendiga.

INDICE

| CONTENIDO | PAGINAS |
|---|---------|
| I. Generalidades | 6 |
| II. Aspecto de la investigación | 9 |
| 2.1. Realidad problemática | 9 |
| 2.1.1 Planteamiento de problema | 9 |
| 2.1.2 Formulación de problema | 9 |
| 2.1.3 Justificación e importancia del estudio | 9 |
| 2.1.4 Objetivos | 9 |
| 2.1.4.1 Objetivo General | 9 |
| 2.1.4.2 Objetivos específicos | 9 |
| 2.2 Marco teórico | 10 |
| 2.2.1 Antecedentes del problema | 10 |
| 2.2.2 Base teórica | 10 |
| Etiología | 10 |
| Diagnóstico | 12 |
| 2.2.3 Variables | 17 |
| 2.2.4. Hipótesis | 17 |
| 2.2.5 Definición de términos operacionales | 18 |
| 2.2.6 Operacionalización de variables | 19 |
| 2.3 Marco Metodológico | 20 |
| 2.3.1 Población y muestra de estudio | 21 |
| 2.3.2 Materiales, Técnicas e instrumentos de recolección de datos | 21 |
| 2.3.3 Análisis estadístico de los datos | 22 |
| 2.3.4 Aspectos Éticos | 22 |
| III. Aspecto administrativos | 23 |
| 3.1 Cronograma de actividades | 23 |
| 3.2. Presupuesto y recursos | 24 |
| 3.3 Financiamiento | 24 |
| IV. Referencias bibliográficas | 25 |
| Anexos | 26 |

I. GENERALIDADES

1. Título: “Características clínicas, laboratoriales, epidemiológicas y ecográficas de pacientes con respuesta al tratamiento con Metrotexate en embarazo ectópico, 2014 – 2018”

2. Personal investigador:

Autor ⁽¹⁾:

- Paiba Samamé Manuel Bernardo ¹

1 Médico residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

Asesores ⁽²⁾:

- Dr. Patazca Ulfe Julio Enrique ^{2a}
- Dr. Villanueva Carrasco Alex Rafael ^{2b}

2 ^(a) Director del centro de salud Toribia Castro. Docente de la Facultad Medicina Humana – Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Profesor Principal tiempo completo.

2 ^(b) Médico especialista en Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

Centro o instituto de investigación: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Medicina Humana. Lambayeque.

3. Tipo de investigación: Básica - Descriptiva

Área de investigación: Salud Materna

4. Línea de investigación: Obstetricia Médica

5. Lugar de ejecución: Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

6. Duración estimada: 4 meses

Fecha de inicio: 01 de marzo del 2019

Fecha de término: 30 de Junio del 2019

7. Resumen:

El embarazo ectópico es una entidad cada vez más frecuente en nuestro medio, en el caso de los “no complicados” y cuando la mujer aún tiene “deseos genésicos” el tratamiento con metrotexate es el más conservador desde el punto de vista médico. Nuestro Objetivo es determinar las diferentes características que existen o pueden existir en aquellas pacientes que han tenido una buena respuesta al uso del metrotexate, en el Servicio de Obstetricia Médica del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2014-2018. Este estudio descriptivo, tendrá como principal base las historias clínicas. Se utilizará la base de datos del servicio de Obstetricia Médica y Archivo para la obtención de datos clínicos y para la comparación de las diferentes características a buscar, además se emplearán las pruebas de chi cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is an increasingly frequent entity in our environment, in the case of the "uncomplicated" and when the woman still has "genetic desires" the treatment with metrotexate is the most conservative from the medical point of view. Our objective is to determine the different characteristics that exist or may exist in patients who have had a good response to the use of metrotexate, in the Medical Obstetrics Service of the Almanzor Aguinaga Asenjo National Hospital during 2014-2018. This descriptive study will be based on medical records. The database of the Medical Obstetrics and Archive service will be used to obtain clinical data and to compare the different characteristics to be searched, as well as Pearson's chi-square tests and Fisher's exact test.

.

II. ASPECTO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1. REALIDAD PROBLEMÁTICA

2.1.1. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El diagnóstico de embarazo ectópico no complicado, está basado en una serie de condiciones dependientes del paciente desde distintos enfoques, por tal motivo, es importante conocer las posibles explicaciones al porqué de resultados positivos frente al uso de metotexate en algunos de ellos y otro no.

2.1.2. FORMULACIÓN DE PROBLEMA

- ¿Cuáles fueron las características clínicas, laboratoriales, epidemiológicas y ecográficas de los pacientes que respondieron al tratamiento con metotexate diagnosticadas de embarazo ectópico?

2.1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

La mayoría de los casos de embarazo ectópico tubárico que se detectan temprano se pueden tratar con éxito con cirugía mínimamente invasiva o con tratamiento médico con metotrexato. El éxito global del tratamiento del metotrexato sistémico para el embarazo ectópico, definido como la resolución del embarazo ectópico sin necesidad de cirugía, en estudios observacionales oscila entre aproximadamente el 70% y el 95%. La resolución de un embarazo ectópico puede depender del régimen de tratamiento con metotrexato utilizado y el nivel inicial de hCG.

2.1.4. OBJETIVOS

2.1.4.1 Objetivos

- Determinar las características clínicas.
- Identificar las características laboratoriales.
- Conocer las características epidemiológicas
- Identificar las características ecográficas.

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La incidencia ha aumentado en las últimas décadas hasta alcanzar el 1-2%^{1,9}, aunque las cifras se han estabilizado en los últimos años. Esto es debido fundamentalmente a 3 condicionantes: el aumento de los factores de riesgo, el incremento en la aplicación de técnicas de reproducción asistida y el uso de métodos diagnósticos más sensibles y

específicos que permiten detectar casos que, de otra manera, habrían pasado inadvertidos.

A medida que la incidencia aumenta, la mortalidad decrece (en EE.UU. de 35,5 muertes por 10.000 en 1970 a 3,8 por 10.000 en 1989), aunque en los países desarrollados, el embarazo ectópico es todavía la causa del 10-15% de las muertes maternas relacionadas con la gestación⁹ y supone el 80-90% de los fallecimientos durante el primer trimestre del embarazo.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el embarazo ectópico representa aproximadamente el 2% de todos los embarazos informados. Sin embargo, la verdadera incidencia actual del embarazo ectópico es difícil de estimar debido a que muchos pacientes son tratados en un entorno ambulatorio donde los eventos no son rastreados, y los datos de vigilancia nacional sobre el embarazo ectópico no se han actualizado. A pesar de las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento, la ruptura del embarazo ectópico continúa siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad relacionadas con el embarazo. En 2011-2013, el embarazo ectópico roto representó el 2,7% de todas las muertes relacionadas con el embarazo y fue la principal causa de mortalidad relacionada con la hemorragia. La prevalencia de embarazo ectópico entre las mujeres que acuden a un servicio de urgencias con hemorragia vaginal o dolor abdominal en el primer trimestre, o ambas, se ha informado que es tan alta como 18%.

2.2.2. BASE TEÓRICA

El embarazo ectópico se define como un embarazo que ocurre fuera de la cavidad uterina. El sitio más común de embarazo ectópico es la trompa de Falopio.

ETIOLOGIA

La trompa de Falopio es la ubicación más común de la implantación ectópica y representa más del 90% de los casos. Sin embargo, la implantación en el abdomen (1%), cuello uterino (1%), ovario (1-3%) y cicatriz cesárea (1-3%) puede ocurrir y a menudo resulta en una mayor morbilidad debido a retraso en el diagnóstico y tratamiento. Un embarazo ectópico también puede ocurrir junto con un embarazo intrauterino, una condición conocida como embarazo heterotópico. Se estima que el riesgo de embarazo heterotópico entre las mujeres con un embarazo natural alcanzado va de 1 en 4,000 a 1 en 30,000, mientras que el riesgo entre las mujeres que se han sometido a fertilización in vitro se estima que es tan alto como 1 de cada 100.

FACTORES DE RIESGO

La mitad de todas las mujeres que reciben un diagnóstico de embarazo ectópico no tienen ningún factor de riesgo conocido. Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico tienen un mayor riesgo de recurrencia. La probabilidad de un embarazo ectópico repetido en una mujer con antecedentes de un embarazo ectópico es aproximadamente del 10% (odds ratio [OR] 3,0; IC del 95%, 2,1-4,4). En una mujer con dos o más embarazos ectópicos previos, el riesgo de recurrencia aumenta a más del 25% (OR, 11.17, IC 95%, 4.0-29.5). Otros factores de riesgo importantes para el embarazo ectópico son el daño previo a las trompas de Falopio, factores secundarios a la infección pélvica ascendente y cirugía anterior de la trompa de Falopio. Entre las mujeres que quedan embarazadas mediante el uso de la tecnología de reproducción asistida, ciertos factores como la infertilidad del factor tubárico y la transferencia embrionaria múltiple se asocian con un mayor riesgo de embarazo ectópico. Las mujeres con antecedentes de infertilidad también tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico independientemente de cómo quedan embarazadas. Otros factores de riesgo menos significativos incluyen un historial de tabaquismo y una edad mayor de 35 años. El uso de progesterona y clomifeno, que interferirían en una adecuada movilidad de la trompa. Por motivos parecidos también existe un riesgo aumentado de embarazo ectópico utilizando anticonceptivos con gestágenos, como la píldora poscoital o el dispositivo intrauterino (DIU) con levonorgestrel. Como conclusión, las situaciones que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar una gestación ectópica son: antecedente de embarazo ectópico previo, patología y cirugía tubáricas, y gestación con DIU o con anticonceptivos con progestágenos exclusivamente.

Tabla 1. Factores de riesgo en el embarazo ectópico

| | Odds ratio <i>ajustada</i> ^a (IC del 95%) | Odds ratio (IC del 95%) |
|--|--|-------------------------|
| Cirugía tubárica previa | 4,0 (2,6-6,1) | 4,7-21,0 |
| Esterilidad ^b | 2,1-2,7 | 2,5-21,0 |
| Infección genital previa confirmada | 3,4 (2,4-5,0) | 2,5-3,7 |
| Aborto previo espontáneo | 3,0 (> 2) | – |
| Aborto inducido | 2,8 (1,1-7,2) | – |
| Tabaquismo previo | 1,5 (1,1-2,2) | 2,5 (1,8-3,4) |
| Tabaquismo actual ^c | 1,7-3,9 | – |
| ≥ 40 años de edad | 2,9 (1,4-6,1) | – |
| Dispositivo intrauterino en uso (> 2 años) | 2,9 (1,4-6,3) | 4,2-45,0 |
| Dispositivo intrauterino previo | 2,4 (1,2-4,9) | – |
| Ligadura de trompas ^d | – | 9,3 (4,9-18,0) |
| Embarazo ectópico previo | – | 8,3 (6,0-11,5) |
| Lesión tubárica documentada | 3,7 (1,2-4,8) | 2,5-3,5 |
| > 1 pareja sexual | – | 2,1-2,5 |
| Exposición al dietilestilbestrol | – | 5,6 (2,4-13,0) |

IC: intervalo de confianza.

^aAjustado por infección pelviana previa, tabaquismo, hábitat, nivel de educación y edad. ^bEl riesgo aumenta con la duración de la esterilidad. ^cEl riesgo aumenta con la cantidad de cigarrillos diarios. ^dComparado con controles gestantes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en 3 pilares fundamentales: exploración clínica, ecografía y, cuando no es suficiente con ambas, las determinaciones seriadas la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG) (recomendación tipo B). Casi siempre es posible efectuar el diagnóstico de forma ambulatoria.

Exploración clínica

El examen pélvico es, con frecuencia, inespecífico, pero son bastante constantes el dolor a la movilización cervical y la presencia de una masa anexial, igualmente dolorosa⁸. En caso de rotura del embarazo ectópico suele aparecer irritación peritoneal (signo de Blumberg o defensa abdominal) y un cuadro de shock.

Ecografía

Gracias a los avances tecnológicos y a la formación en ecografía obstétrica, es posible diagnosticar por imagen un embarazo ectópico en etapas cada vez más precoces. Debe comenzarse con sonda abdominal, pero es imprescindible completarla con sonda vaginal, con un ecógrafo de alta resolución y utilizando el zoom para magnificar las áreas a estudiar: sobre todo la cavidad endometrial y las zonas anexiales. A pesar de todo ello, hasta un 15-35% de las gestaciones ectópicas no se ve por ecografía.

Son signos sospechosos de embarazo ectópico:

- Presencia de un útero vacío, especialmente si el endometrio es grueso.
- Presencia de un pseudosaco intraútero.
- Signo del «doble halo» en la trompa.

- Visualización de un saco gestacional fuera del útero: con presencia de vesícula vitelina e incluso, a veces, de embrión. Es el único diagnóstico de certeza exclusivamente ecográfico.
- Doppler color positivo en los dos casos anteriores.
- Líquido en el espacio de Douglas mayor de lo habitual. Se debe tener cuidado cuando se emplee la sonda vaginal, pues suele ser fácil sobreestimar esta cantidad, sobre todo si se posee poca experiencia.

La visualización ecográfica de una gestación intrauterina, prácticamente, excluye el embarazo ectópico. La posibilidad de una gestación heterotópica (coexistencia de una gestación intrauterina y un embarazo ectópico) es muy rara, aunque se debe tener en cuenta en pacientes con tratamientos de fertilidad.

Determinaciones seriadas de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (por método ELISA)

La β -HCG es producida por las células del trofoblasto y, en las primeras semanas de un embarazo normoevolutivo, aproximadamente duplica su valor cada 2 días (válido para cifras inferiores a 10.000 mU/ml). Un aumento menor es sugestivo de embarazo no viable (aborto o ectópico). Si existe una sospecha de embarazo ectópico y la ecografía no es concluyente deben realizarse determinaciones de β -HCG.

Si la gestación intrauterina no es visible por ecografía transvaginal con valores de β -HCG > 1.000- 2.000 mU/ml, existe una alta probabilidad de gestación ectópica. Este valor discriminatorio de la β -HCG dependerá de la calidad del equipo ecográfico y de la experiencia del ecografista. Unidades especializadas (con experiencia en el diagnóstico y manejo del embarazo ectópico), que utilizan sondas vaginales de alta resolución y conocen los síntomas y signos de la paciente, suelen emplear el dintel de 1.000 mU/ml (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

La combinación de ecografía transvaginal y determinaciones seriadas de β -HCG tiene una sensibilidad del 96%, una especificidad del 97% y un valor predictivo positivo del 95% para el diagnóstico de embarazo ectópico: éstas son las pruebas más eficientes para este diagnóstico.

TRATAMIENTO

Es importante diseñar una hoja informativa para pacientes con las diversas alternativas diagnósticas y terapéuticas.

Tratamiento médico con metotrexato

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que inhibe la síntesis de novo de purinas y pirimidinas, interfiriendo con la síntesis de ADN y la multiplicación celular. El trofoblasto, por su rápida proliferación, es un tejido especialmente vulnerable a la acción del metotrexato. El metotrexato se ha demostrado muy eficaz en el tratamiento médico del embarazo ectópico (grado de recomendación A) y es tan efectivo como el tratamiento quirúrgico (grado de recomendación B), aunque es menos eficiente (produce más costes sanitarios) si no se da de alta precozmente a la paciente.

Otros fármacos citotóxicos (prostaglandinas, cloruro potásico, glucosa hiperosmolar, etc.) son menos eficaces y con ellos se tiene mucha menos experiencia, por lo que no deben utilizarse. El tratamiento con metotrexato debería ofrecerse a un tipo de pacientes determinado y deben existir unidades hospitalarias con protocolos de tratamiento y seguimiento (grado de recomendación B).

Criterios de exclusión:

- Enfermedad previa grave, especialmente enfermedad renal o hepática.
- Anormalidad del hemograma. Son valores analíticos excluyentes la presencia de leucocitos $<2.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, transaminasa glutamicoxalacética (GOT) y transaminasa glutámico pirúvica (GPT) $> 30 \text{ U/l}$ y creatinina $> 1,5 \text{ mg/dl}$.
- Contraindicación del metotrexato.
- En tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o diuréticos.
- Paciente que no desee control posterior.
- Ectópico - heterotópico.

Criterios de inclusión

- Mujer sana, hemodinámicamente estable y que ofrezca garantías de que cumplirá el tratamiento.
- Sin signos de rotura del embarazo ectópico.
- Diámetro máximo del huevo no superior a 4 cm.
- $\beta\text{-HCG}$ inferior a 5.000-10.000 mU/ml (nivel de evidencia IIa). Con cifras $< 5.000 \text{ mU/ml}$ la probabilidad de solucionar el embarazo ectópico es superior al 90%, pero con $> 10.000 \text{ mU/ml}$, la probabilidad es inferior al 82%.
- La presencia de latido cardíaco embrionario o de líquido libre en la pelvis no contraindica por sí sola la terapia médica con metotrexato, pero lo hace menos aconsejable.

- Consentimiento informado.
- Evitar el embarazo en los tres próximos meses al tratamiento para evitar los efectos teratógenos.

PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Metotrexato intramuscular, dosis única

En una dosis de 50 mg/m² de superficie corporal. Es el régimen más utilizado. Si no hay un descenso de la β -HCG de al menos el 15% entre los valores del día 4 y del día 7, se puede repetir una nueva dosis. La tasa de éxito si sólo se utiliza una dosis es del 87,2%, con permeabilidad tubárica en el 81% de casos tratados, tasa de embarazos del 61% de mujeres con deseo gestacional y tasa de ectópicos posterior del 7,8%.

Metotrexato intramuscular, dosis múltiples

Se administra 1 mg/kg de peso los días 1, 3, 5 y 7 con 4 dosis de rescate de ácido folínico intramuscular (0,1 mg/kg) los días 2, 4, 6 y 8. El control se efectúa con β -HCG desde el día 4. El tratamiento se interrumpe cuando se observa una disminución de los valores de β -HCG en 2 días consecutivos o después de las 4 dosis de metotrexato. Esta pauta presenta una tasa de éxito del 94%, con persistencia de la trompa permeable en el 78% de las mujeres tratadas. La tasa de embarazo posterior es del 58%. Como complicación, señalaremos que aparece una nueva gestación ectópica en el 7% de las mujeres que buscan la gestación.

Aunque no existen estudios que comparen directamente estos dos regímenes, mediante metaanálisis de 20 estudios con dosis única y de 6 estudios con dosis múltiples, se ha determinado que el tratamiento intramuscular con dosis múltiples es más eficaz que en dosis única (nivel evidencia Ib), aunque produce más efectos secundarios.

Metotrexato intrasacular

En inyección directa de 10 mg. Precisa guía ecográfica o laparoscópica. Es escasamente utilizado. Otras vías de administración están desaconsejadas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más frecuentes del metotrexato son:

- Dolor abdominal. También llamado “dolor de resolución”. Es el efecto secundario más frecuente (afecta al 60-75% de las pacientes). Es un dolor súbito, que aparece en los primeros días tras la administración del fármaco y suele controlarse con analgésicos a dosis habituales. Este dolor es de origen incierto y podría deberse al

aborto tubárico o ser un efecto directo del agente citotóxico. Lo más difícil es distinguir este dolor transitorio (horas) del producido por la rotura tubárica y la hemorragia intraabdominal.

- Dispepsia.
- Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis.
- Otros muy raros son aplasia medular, afectación hepática o renal, alopecia y fotosensibilidad.

Esquema de tratamiento

- La paciente debe tener una β -HCG previa y un hemograma completo. Debe pesarse y tallarse para el cálculo de la superficie corporal.
- Administrar metotrexato 50 mg/m² de una sola vez en la región glútea. Para el cálculo de la superficie corporal en m² se puede emplear la fórmula de Mosteller $[(\text{peso en kg} \times \text{talla en cm} / 3.600) \times 0,5]$. La dosis habitual suele estar entre 75-90 mg.
- Alta inmediata, por ser lo más eficiente (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A).
- En el mismo momento del alta, se entregará una hoja informativa (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A) con al menos estos puntos:
 1. Que puede experimentar dolor (60-75% de las pacientes) tras el tratamiento médico, debido a la resolución del embarazo ectópico.
 2. Que es frecuente (y por tanto esperable) la elevación de la β -HCG en la determinación del 4º día.
 3. Puede utilizar analgésicos tipo paracetamol (1 g/6-8 h). Si no cede el dolor, debe contactar con el hospital.
 4. Permanecer en la ciudad hasta que se complete el seguimiento. A veces durante más de un mes.
 5. Evitar relaciones sexuales hasta el final del seguimiento.
 6. No tomar alcohol hasta 7 días tras la inyección de metotrexato.
 7. Evitar el embarazo en los 4 meses posteriores a la inyección, por su posible efecto teratógeno.
 8. Menos del 10% precisarán cirugía con este protocolo (nivel de evidencia IIa).
- El seguimiento de la paciente es fundamentalmente clínico y analítico. Se realizará ecografía sólo si existe sospecha de rotura tubárica.

1. Día 4°: β -HCG y anamnesis.
 2. Día 7°: β -HCG, hemograma para leucocitos y anamnesis.
 3. Día 14°: β -HCG y anamnesis.
 4. Días 21°, 28° y 35°: β -HCG hasta que su cifra sea < 10 -20 mU/ml.
- Si la cifra de β -HCG entre el día 4° y 7° no baja al menos un 15% de la cifra basal, debe repetirse otra dosis adicional de 50 mg/m² en el glúteo contrario, tras confirmar un nivel normal de leucocitos. Suele ser necesario en el 14% de los casos. En este caso, se cita a la paciente los días 11° y 14° para confirmar que continúa bajando la β -HCG. El resto del seguimiento es igual. Si tras la segunda dosis no se encuentra respuesta, se aconseja la realización de una laparoscopia.
- Se administrará inmunoglobulina anti-D (50 μ g, en vez de los 300 habituales en el parto) a mujeres Rh negativas, si la edad gestacional supera las 8 semanas.

Actitud expectante

No todos los embarazos ectópicos progresan y ponen en riesgo a la paciente. La resolución del embarazo ectópico está bien documentada: ocurre en el 44-69% de los casos correctamente indicados.

Este tipo de actitud es factible en mujeres hemodinámicamente estables y con tasas iniciales de β -HCG < 1.500 mU/ml y en descenso y localización del embarazo desconocida (grado de recomendación C).

La paciente será citada a las 48-72 h, y se le explicará el protocolo de seguimiento, las probabilidades y las alternativas (a ser posible por escrito) (grado de recomendación C). Igualmente, se debe plantear un tratamiento distinto, en el caso de que las cifras de β -HCG aumenten o se mantengan en meseta (evidencia nivel III). Se han descrito roturas de la trompa con cifras tan bajas como 100 mU/ml.

2.2.3. VARIABLES

Ver cuadro.

2.2.4. HIPÓTESIS

Las características a determinar, estarán basadas principalmente en el nivel de Bhcg de un inicio, como principal condicionante para una buena respuesta al metrotexate. Además los demás condicionantes variaran de acuerdo a la individualidad de cada paciente.

2.2.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS OPERACIONALES

- **Diámetro del saco:** Longitud del saco gestacional, como promedio de sus tres dimensiones, expresado en cm.
- **Latido cardíaco fetal:** Signo que expresa “viabilidad” del mismo, expresado por minutos.
- **Eco-Doppler:** Es un tipo de ecografía con la que se estudia el flujo de sangre que pasa a través de las arterias y venas, y que permite conocer su cantidad, velocidad y consistencia en un momento concreto.
- **Líquido libre:** Presencia de líquido, a nivel de la cavidad abomino pélvica, independientemente de su origen.
- **B-hcg:** Gonadotrofina coriónica humana. Hormona que se encuentra en la sangre y la orina durante el embarazo.
- **Amenorrea:** Es la ausencia de sangrado menstrual.
- **TGO-TGP:** aminotransferase de aspartate (AST o SGOT o TGO o GOT) y la aminotransferase de alanine (ALT o SGPT o TGP o GPT). Son enzimas que normalmente se encuentran dentro de las células del hígado.
- **ACOS:** Anticonceptivos orales combinados.
- **DIU:** Dispositivo Intrauterino.

2.2.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variables | Dimensiones | Indicadores | Categoría (Sub indicadores) | Escala de Medición |
|---------------------------------------|--------------|------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Resultado de la Ecografía trasvaginal | Clínica | Diámetro del saco | < 4 cm > 4 cm | Nominal |
| | | Latido cardiaco fetal | Presente Ausente | Nominal |
| | | Eco-Doppler | Positivo Negativo | Nominal |
| | | Líquido libre | Sin líquido Escaso Regular | Ordinal |
| Valores de B-HCG | Laboratorial | Valor de B-HCG Inicial | < 5000 5000-10000 > 10000 | Nominal |
| | | Valor de B-HCG 4° día | < 15% inicial >15 % inicial | Nominal |
| | | Valor de B-HCG 7° día | < 15% inicial >15 % inicial | Ordinal |
| Examen clínico | Clínica | Dolor abdominal | SI/NO | Nominal |
| | | Sangrado vaginal | SI/NO | Nominal |
| | | Amenorrea | SI/NO | Nominal |

| | | | | |
|--------------------------------|--------------------|---|---|---------|
| Hemograma | Laboratorial | Recuento de Leucocitos Recuento de plaquetas Hemoglobina | Valor de las constantes inicio, 4to y 7mo día | Razón |
| Perfil hepático | Laboratorial | TGO TGP Bilirrubinas totales | Valor de las constantes inicio, 4to y 7mo día | Razón |
| Localización del ectópico | Clínica | Ubicación anatómica (ecográfica o quirúrgica) del embarazo ectópico | Ampular Istmico Cornual Fimbrias Abdominal Casárea previa Cervical Otros | Nominal |
| Características de la paciente | Socio-demográficas | Edad | Años cumplidos | Razón |
| | | Aborto previo | SI/NO | Nominal |
| | | Cesárea previa | SI/NO | Nominal |
| | | Ectópico previo | SI/NO | Nominal |
| | | ACOS | SI/NO | Nominal |
| | | Patología tubarica previa | SI/NO | Nominal |
| | | DIU | SI/NO | Nominal |

2.3. MARCO METODOLÓGICO

2.3.1. Población y muestra de estudio

- **Población:** Estará constituida por todos las pacientes que estén registradas en el libro de Hospitalización del servicio de Obstetricia Médica del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, bajo el diagnóstico de embarazo ectópico, en el periodo enero-diciembre del 2014- 2018.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad previa grave, especialmente enfermedad renal o hepática.
- Anormalidad del hemograma. Son valores analíticos excluyentes la presencia de leucocitos $<2.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, transaminasa glutámicoxalacética (GOT) y transaminasa glutámico pirúvica (GPT) $> 30 \text{ U/l}$ y creatinina $> 1,5 \text{ mg/dl}$.
- Contraindicación del metotrexato.
- En tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o diuréticos.
- Paciente que no desee control posterior.
- Ectópico - heterotópico.

Criterios de inclusión

- Mujer sana, hemodinámicamente estable y que ofrezca garantías de que cumplirá el tratamiento.
- Sin signos de rotura del embarazo ectópico.
- Diámetro máximo del huevo no superior a 4 cm.
- β -HCG inferior a 5.000-10.000 mU/ml (nivel de evidencia IIa). Con cifras $< 5.000 \text{ mU/ml}$ la probabilidad de solucionar el embarazo ectópico es superior al 90%, pero con $> 10.000 \text{ mU/ml}$, la probabilidad es inferior al 82%.
- La presencia de latido cardíaco embrionario o de líquido libre en la pelvis no contraindica por sí sola la terapia médica con metotrexato, pero lo hace menos aconsejable.
- Consentimiento informado.
- Evitar el embarazo en los tres próximos meses al tratamiento para evitar los efectos teratógenos.

➤ Muestra de estudio:

Se utilizará el programa estadístico Epidat 4.2. En el cual se utilizará un nivel de confianza del 95%, una proporción esperada del 37 %, precisión absoluta del 5%

2.3.2. Materiales, Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Será la revisión de la base de datos del Servicio de Obstetricia Médica del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA) del año 2014-2018 donde se registren

los pacientes que hayan tenido el diagnóstico de embarazo ectópico “no complicado” que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, previa presentación de la copia del proyecto aceptado por la universidad adjuntando una solicitud dirigida a la gerencia, dirección y comité de ética del HNAAA para conseguir el permiso y desarrollo del proyecto.

Datos clínicos:

Se obtendrán de las historias clínicas de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, previa autorización a la entidad competente con la intención de tener acceso a los archivos.

Instrumento:

Se utilizará una ficha de recolección de datos (Anexo 1) elaborada por el mismo autor del trabajo de investigación, y respaldada por una “validación de expertos” del servicio de Obstetricia Médica, del HNAAA.

2.3.3. Análisis estadístico

Con el objetivo de especificar con mayor precisión las diferentes características de las pacientes con buena respuesta al metrotexate en el HNAAA, se elaborará una base de datos con la información recolectada en el programa Excel Office 2013.

Para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows.

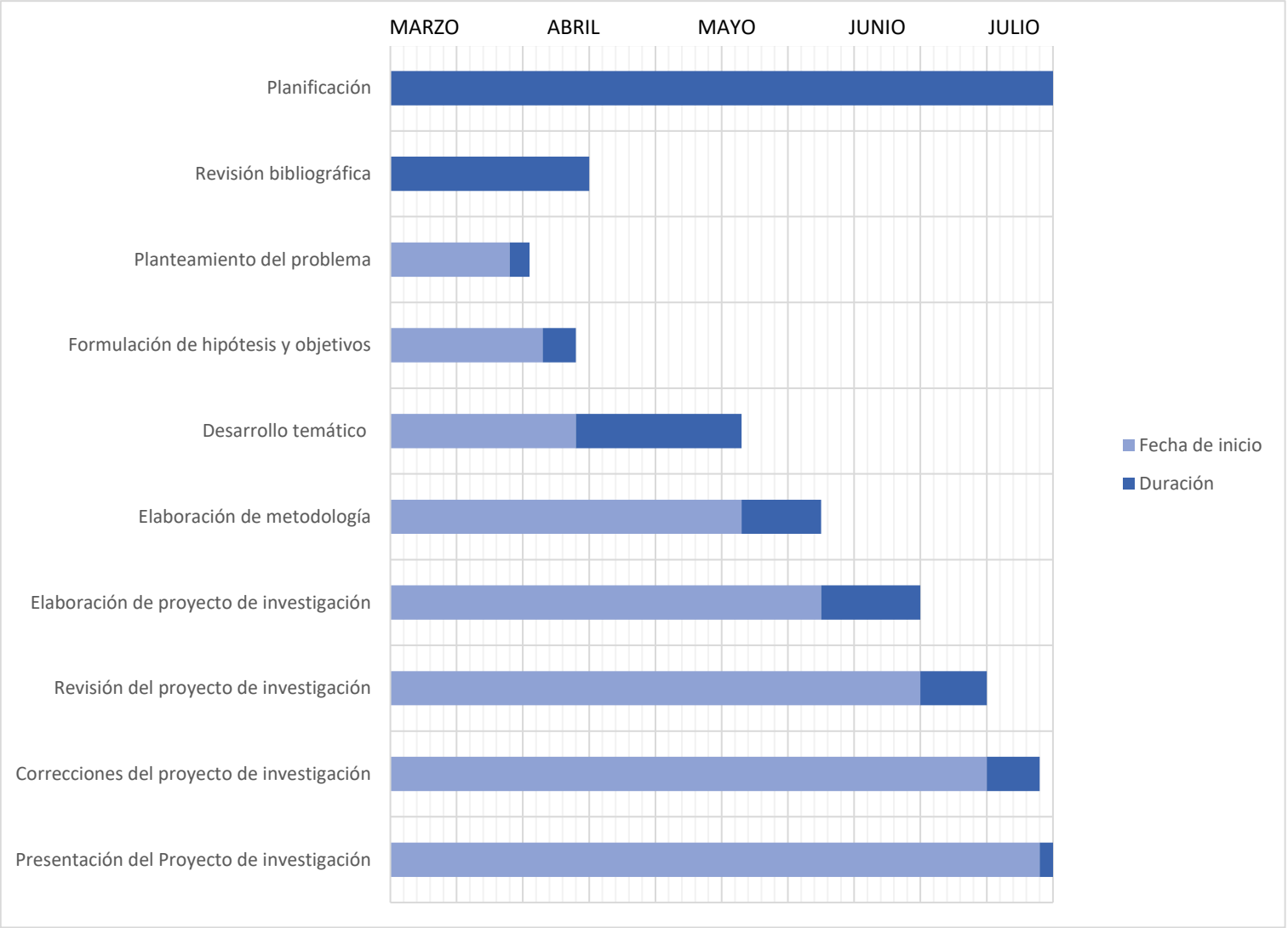
Para la comparación de las diferentes características se emplearán las pruebas de chi cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher

2.3.4. Aspectos éticos

Se enviará la solicitud de permiso para desarrollo del proyecto con la respectiva evaluación del mismo, por parte el comité de ética del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Y se tendrá en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki prevaleciendo la protección de los derechos y privacidad de los sujetos en estudio.

III. ASPECTO ADMINISTRATIVO

3.1 Cronograma de actividades



3.2 Presupuesto y recursos

| CÓDIGO | PARTIDA Y SUBPARTIDAS | TOTAL (S/.) |
|------------------------|---|-------------|
| 2.1.2 1. 1 1 | Vestuario: chaquetas, ropa blanca | 50.00 |
| 2. 1. 1 10 | Alimentos de Persona: alimentos para una persona en 80 días. | 150.00 |
| 2. 3. 1 5. 1 2 | Bienes de consumo: lapiceros, resaltadores, tinta para imprimir, papel bond | 50 |
| 2. 3. 1 9. 1 1 | Bienes de distribución gratuita: fotocopias del proyecto, documento para autorización del servicio | 20.00 |
| 2. 1. 2 1. 2 1 | Pasajes y gastos de transporte: pasajes para llegar al HNAAA | 250 |
| 2. 3. 1 11. 1 4 | Equipamiento y bienes duraderos: mantenimiento de computadoras | 50 |
| | Apoyo estadístico | 400 |
| | Asesoría teórica | 400 |
| TOTAL (S/.) | | 1370 |

3.3 Financiamiento:

Paiba Samamé Manuel Bernardo

100%

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Progresos en Obstetricia y Ginecología: Embarazo Ectópico, Sociedad Española de Ginecoobstetricia, 2007;50(6):377-85
2. Protocolo: Diagnóstico y tratamiento de la gestación ectópica, Medicina Fetal Barcelona, 2007
3. Joshua H. Barash, MD; Edward M. Buchanan, MD; and Christina Hillson, MD. Diagnostic and mangement of ectopic pregnancy, Am Fam Physician. 2014;90(1):34-40.
4. Tubal ectopic pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 193. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018;131:e91–103.

V. ANEXO 1

| ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS CORRESPONDIENTES A PACIENTES QUE RESPONDIERON AL TTO. CON METROTEXATE POR DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO ECTÓPICO | | | | | | | | | | |
|---|--|---------------|---------------|----------|---------------------------|----------------|----------------|--|-----------------|-----------|
| ECOGRAFIA TV | | HEMOGRAMA | | | | EPIDEMIOLOGICO | | | | |
| | | < 4 CM | > 4 CM | | INICIAL | DIA 4º | DIA 7º | | <40 AÑOS | > 40 AÑOS |
| DIAMETRO DEL SACO | | | | | LEUCOCITOS | | | | EDAD | |
| LATIDO CARDIACO FETAL | | PRESENTE | AUSENTE | | PLAQUETAS | | | | ABORTO PREVIO | 1 |
| | | POSITIVO | NEGATIVO | | | | | | | > 1 |
| DOPPLER | | | | | HEMOGLOBINA | | | | CESÁREA PREVIA | 1 |
| | | NADA | ESCASO | | | | | | | > 1 |
| LIQUIDO LIBRE | | | | | | | | | ECTÓPICO PREVIO | SI |
| | | | | | | | | | | NO |
| VALORES DE B-HCG | | | | | | | | | | |
| | | < 5000 | 5000 - 10000 | > 10 000 | PERFIL HEPATICO | | | | ACOS | |
| VALOR DE B- HCG INICIAL | | | | | INICIAL | DIA 4º | DIA 7º | | | |
| | | < 15% INICIAL | > 15% INICIAL | | TGO | | | | PATOLOGIA | |
| VALOR B-HCG 4º DIA | | | | | TGP | | | | TUBÁRICA | |
| | | < 15% INICIAL | > 15% INICIAL | | | | | | PREVIA | |
| VALOR DE B-HCG 7º DIA | | | | | BILIRRUBINAS | | | | DIU | |
| | | | | | TOTALES | | | | | |
| CLINICO | | | | | | | | | | |
| | | SI | NO | | LOCALIZACIÓN DEL ECTÓPICO | | | | | |
| DOLOR ABDOMINAL | | | | | AMPULAR | | ABDOMINAL | | | |
| | | | | | ISTMICO | | CESAREA PREVIA | | | |
| SANGRADO VAGINAL | | | | | CORNUAL | | CERVICAL | | | |
| | | | | | FIMBRIAS | | | | | |
| AMENORREA | | | | | | | | | | |