# MIFEPRISTONE ASOCIADO A METROTEXATE MULTIDOSIS EN EL MANEJO DEL EMBARAZO ECTÓPICO CERVICAL "REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA - CASO CLÍNICO

Roberto Bacarreza Villalba[1]

1. Ginecólogo Obstetra, Biólogo de la Reproducción Humana

**RECIBIDO: 21/07/2017**
**ACEPTADO: 20/10/2017**

## INTRODUCCION:

El embarazo ectópico ocurre cuando el blastocisto desarrolla su implantación en otro sitio que no sea el endometrio de la cavidad uterina. La localización extrauterina más frecuente es la trompa de Falopio que corresponde al 98% de todos los ectópicos. El manejo de este embarazo ha cambiado dramáticamente los últimos años. Sin embargo es importante recordar que la hemorragia por embarazo ectópico es causa del 4 al 10% de las muertes maternas en el primer trimestre del embarazo en los Estados Unidos a pesar de los modernos métodos de diagnóstico y tratamiento[1-2].

## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia de embarazo ectópico entre las mujeres que acuden a un servicio de emergencia con retraso menstrual, sangrado genital y dolor pélvico es del 6 al 16%[3]. Para los inicios de 1990 la CDC de Atlanta reportaba una incidencia global de 20 embarazos ectópicos por cada 1.000 embarazo. Este incremento se asocia fuertemente al incremento de la incidencia de la enfermedad pélvica inflamatoria.

En los Estados Unidos entre 1980 y el 2007, 876 muertes fueron atribuidas al embarazo ectópico. La tasa de muertes por embarazo ectópico disminuyó entre el periodo 1980-1984 de 1.5 por cada 100.000 nacidos vivos a 0.50 por cada 100.000 nacidos vivos para el periodo 2003-2007[4].

## FACTORES DE RIESGO:

Alto factor de riesgo:

- Embarazo ectópico previo: Aquellas mujeres que recibieron tratamiento conservador de un embarazo ectópico previo, simple dosis de metrotexate, salpingectomia previa y salpingotomia lineal son de alto riesgo 8, 9.8 y 15% respectivamente[4].
- Cirugía y patología tubárica previa: Una alteración en la anatomía tubárica normal como infección, cirugía reconstructiva, esterilización tubárica, anomalías congénitas, tumores paratubáricos, procesos endometriósicos severos. Esta alteración anatómica podría estar acompañada de disfunción tubárica debido al daño o la alteración en la función ciliar.
- Exposición in útero al dietilbestrol: Debido a una anormal morfología tubárica y posiblemente a una alteración en la función de la fimbria[5].
- Embarazo con el uso de DIU: Al igual que la mayoría de los métodos anticonceptivos tienen bajo riesgo de embarazo intrauterino y ectópico. Sin embargo si una mujer usuaria de algún dispositivo intrauterino queda embarazada tiene un alto riesgo de embarazo ectópico frente a otra mujer embarazada sin el uso de un dispositivo intrauterino[6-7].

Moderado factor de riesgo:

- Infección genital previa: Especialmente la infección pélvica recurrente (inespecífica, clamidias y gonorrea) aumenta el riesgo de embarazo ectópico[9]. La infección pélvica podría alterar la función tubárica además causar sub-oclusión y oclusiones tubárica. Algunos datos sugieren que la infección a clamidia resulta en la producción de la proteína PROKR2 que podría favorecer el microambiente para la implantación del trofoblasto en las trompas[9].
- Infertilidad: Varios estudios han sugerido el incremento de embarazo ectópico y el uso de citrato de clomifeno en un 3 a 6%[10]. Sin embargo podría reflejar el aumento de la incidencia de anormalidades tubáricas en este específico grupo.
- Múltiples parejas sexuales: Esto se relaciona con un aumento de riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria.
- Tabaquismo: Fumar en el periodo peri-concepcional aumenta el riesgo de embarazo ectópico esto podría suponer un moderado o elevado factor de riesgo dependiendo del grado de habito[11-12]. Podría deberse al resultado de una alteración inmunitaria que predispondría a una enfermedad pélvica inflamatoria además también promovería una inadecuada movilidad tubárica.

Bajos factores de riesgo:

- Fertilización in Vitro: Se ha asociado con un aumento en el riesgo de embarazo ectópico y eterotópico. Sin embargo los registros del 2002 en los Estados Unidos mostrarón tasas de embarazo ectópico del 2.1% que son casi similares al de la población general.
- Uso de tapón vaginal: El uso regular de tapones vaginales se asocia con un aumento en el riesgo tanto de enfermedad pélvica inflamatoria como embarazo ectópico[31].
- Edad: Un estudio noruego mostró que las mujeres mayores de 35 años tienen mayor probabilidad de tener embarazo ectópico que las mujeres menores de 35 años 1.8% frente el 4.1%[13]. Probablemente por el acúmulo de factores de riesgo a lo largo de su vida.

**EMBARAZO ECTÓPICO CERVICAL:**

El embarazo ectópico cervical es una rara forma de embarazo ectópico en el cual el embarazo se implanta en la línea del canal endocervical esto ocurre al menos en el 1% de todos los embarazos ectópicos[14-15]. Su incidencia es aproximadamente de 1 por cada 9.000 partos[16-17]. Podría ser más común en mujeres que logran un embarazo con técnicas de reproducción asistida[18].

CLINICA: El síntoma más común es el sangrado genital profuso y doloroso[16-17]. Dolor abdominal bajo ocurre en pocos casos 1 de cada 3 embarazos ectópicos cervicales y la presencia de dolor sin sangrado es mucho más raro.

EVALUACION: La especuloscopía podría mostrar el orificio cervical externo abierto dejando ver membranas ovulares o tejido ovular que tiene un color púrpura o azulado, infrecuentemente se puede apreciar una lesión quística azulada en uno de los labios cervicales que representa la invasión trofoblástica al estroma cervical. En el examen bimanual puede provocar sangrado abundante y peligroso, por lo que idealmente el examen bimanual debe ser postergado hasta que los estudios de imágenes han excluido el diagnóstico. Si se realiza un examen bimanual se evidenciará un cérvix blando, congestivo y desproporcionalmente alargado comparado con el cuerpo uterino signo del tonel o signos del reloj de arena.

DIAGNOSTICO: Una mujer con test de embarazo positivo y clínica de embarazo ectópico cervical debe ser sometida a un estudio ultrasonográfico transvaginal. Los criterios diagnósticos ultrasonográficos son[19-20]:

- Saco gestacional o placenta dentro del canal cervical.
- Línea endometrial normal.
- Signo del reloj de arena, apariencia del útero en forma de 8 con el cérvix abombado.

Signos adicionales incluyen visualización de un embrión con o sin latido cardíaco ubicado en el canal endocervical, apreciación de un saco gestacional de ubicación baja en el canal cervical a nivel de las arterias uterinas. Estos hallazgos ecográficos se encuentran presentes un 87% de

los casos[16].

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:** La principal consideración diagnóstica es diferenciar un embarazo ectópico cervical de un aborto en curso que se aproxima al cérvix. Los típicos hallazgos ultrasonográficos son:

- La frecuencia cardiaca fetal es siempre vista en el embarazo ectópico cervical con embrión visible, pero no en un aborto en curso[21].
- El saco gestacional en el embarazo ectópico tiene generalmente contornos regulares. En un aborto en curso tiene contornos irregulares e incluso puede cambiar su forma durante el estudio ultrasonográfico.
- El orificio cervical interno (OCI) esta típicamente cerrado en el embarazo ectópico cervical, en el aborto en curso puede estar entre abierto o francamente abierto.
- Al ejercer presión hacia arriba y adelante con el transductor transvaginal vemos que el saco gestacional del embarazo ectópico cervical se mantiene fijo al conducto endocervical o se mueve junto al cérvix mostrando una sola imagen en conjunto. En el aborto en curso el saco gestacional asciende hacia la cavidad uterina.
- La cavidad uterina esta alargada comparada con la longitud del cérvix en un aborto en curso.
- Presencia de flujo sanguíneo peritrofoblasto con el doppler pulsado en el estroma cervical sugiere la presencia de embarazo ectópico cervical.
- Si persiste la duda en el diagnóstico. Repetir el estudio ultrasonográfico a las 24 horas puede aclararnos las dudas si el saco gestacional ya no puede evidenciarse por ultrasonido o se ve una migración del mismo hacia conducto cervical. El uso de resonancia magnética nuclear también puede ser útil para clarificar el diagnóstico.

En el diagnóstico diferencial también incluye el embrazo ectópico de la cicatriz operatoria de la cesárea o histerotomía. El cual podría ser considerado si se evidencia la presencia del saco gestacional de ubicación baja que se encuentra en el miometrio del segmento uterino anterior y la cavidad uterina y el canal endocervical se encuentran vacios[22-23].

**TRATAMIENTO:** Aquellas mujeres con embarazo ectópico cervical hemodinamicamente estables podrían beneficiarse del tratamiento con medicamento usando metrotexate. Este tratamiento resulta en la ablación de la gestación ectópica con el objeto de preservar el útero y tiene un éxito en el 80% de los casos[16]. Esta es una alternativa terapéutica frente a la clásica dilatación y curetage con histerectomía si no se podía controlar la hemorragia. Aunque se ha sumado medidas preventivas para evitar una histerectomía como inyección paracervical de vasocontrictores, aplicación de balón intracervical, ligadura de hipogástricas, ligadura de las arterias uterinas, aplicación de puntos hemostáticos cervicales, embolización por angiografía de la arteria uterina, histeroscopia con resectoscopia del conducto endocervical, todas ellas no garantizan excluir la necesidad de una histerectomía si los mencionados recursos no logran controlar la hemorragia.

Algunos criterios se han propuesto para seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar de la terapia médica para el tratamiento del embarazo ectópico tubárico. En contraste no existen criterios para una apropiada selección del tratamiento médico del embarazo ectópico cervical. Esto debido a la limitada experiencia en el manejo médico de este tipo de embarazo ectópico. Por ejemplo, la presencia de latido cardíaco fetal se encuentre en el 60% de los embarazos ectópicos cervicales y solo en el 10% de los ectópicos tubáricos, este hallazgos es un parámetro de pobre pronóstico en el éxito del tratamiento médico del embrazo ectópico tubárico. Por ello han propuesto inyección intraembriomaria o intraamniótica de cloruro de potasio para mejorar las tasas de éxito en el tratamiento[22]. Por lo mencionado los tratamientos médicos realizados en el ectópico cervical se basan en experiencias y recomendaciones del tratamiento médico del embarazo ectópico tubárico.

La experiencia del uso de metrotexate para el tratamiento del embarazo ectópico cervical

está limitada a pequeños casos de series reportados[23-30]. Varias terapias médicas se han usado, dosis sistémicas de metrotexate vía endovenosa e intramuscular, simples o múltiples, inyección local de metrotexate o cloruro de potasio y combinaciones de ambas, mostrando una eficacia entre el 80 y 90% de los casos. Además no reportaron complicaciones que no fuesen los usuales a los efectos colaterales del uso de metrotexate. En todos los casos que no funcionó el tratamiento con medicamentos la dilatación más curetage fue el siguiente paso. Si no se lograba controlar el sangrado con embolización de las arterias uterinas la histerectomía fue el último recurso.

La mifepristone RU-486 (Korlym; Mifeprex; Mifegyne) es un esteroide sintético con acción antiprogestacional a través del bloqueo selectivo de los receptores de progesterona considerado como agente antiprogestacional, agente anti neoplásico y agente bloqueador de los receptores de cortisol. Su absorción oral es rápida con una biodisponibilidad del 69% alcanzando una concentración máxima a los 90 minutos de su administración. Tiene un grado de unión a proteinas plasmáticas del 98%. Se metaboliza por oxidación hepática a través del CYP3A4. Se excreta principalmente por heces (90%) y por orina (10%). Después de la fase de distribución, la eliminación es lenta al principio, la concentración disminuye en un 50% entre las 12 y 72 horas, y después más rápidamente, con una vida media de eliminación de 18 horas. Conocida es la importancia de la progesterona en el mantenimiento del embarazo en el primer trimestre RU-486 se ha utilizado para la interrupción del embarazo en edad gestacional menores a 9 semanas demostrando seguridad y alta eficacia combinada con misoprostol. Dentro de otros usos de mifepristone se encuentran: El manejo de la hiperglicemia en el síndrome de Cushing, manejo de meningiomas irresecables, manejo médico de la endometriosis pelviana y miomatosis uterina.

Los efectos adversos de mifepristone fueron descritos con el manejo de la hiperglicemia en el síndrome de Cushing incluyen:

>10%:

Efectos Cardiovasculares: Edema periférico (26%), hipertensión (24%)

Efectos en el Sistema nervioso central: Fatiga (48%), cefalea (44%), mareos (22%), dolor (14%).

Efectos endocrinológicos y metabólicos: Hipocalemia (34% a 44%), hipotrofia endometrial (38%), disfunción tiroidea (18%).

Efectos gastrointestinales: Nauseas (48%), vómitos (26%), disminución del apetito (20%), sequedad de boca (18%), diarrea (12%).

Efectos genitourinarios: Sangrado vaginal (14%).

Efectos musculo esqueléticos: Artralgia (30%), dolor lumbar (16%), mialgia (14%), dolor en extremidades (12%).

Efectos respiratorios: Disnea (16%), sinusitis (14%), nasofaringitis (12%)

Entre el 5% al 10%:

Sistema nervioso central: Ansiedad (10%), somnolencia (10%), insomnio, malestar general.

Endocrinología y metabolismo: Hipoglicemia, hiper trigliceridemia

Gastrointestinal: Anorexia (10%), constipación (10%), dolor abdominal, reflujo gastroesofágico.

Genitourinario: hemorragia vaginal, metrorragia

Musculo esquelético: Dolor en flancos, malestar general, dolor de pecho, debilidad.

Misceláneas: Sed.

<5% o frecuencia no definida:

Insuficiencia adrenal (4%), prurito (4%), rash (4%), disminución del HDL colesterol.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años de edad, antecedente de colecistectomía laparoscópica hace 8 meses. Diagnosticada de obstrucción tubárica bilateral hace 6 meses por histerosalpingografia. Acude para iniciar ciclo de fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE). Formula obstétrica: Menarca: 12 años. Ritmo menstrual: 21-23/IV FUR: 09/07/13 G: 1 C: 1 Cesárea hace 16 años atrás por presentación pelviana pesó 2800g vive y sano sexo masculino. Anticoncepción: Usuaria de DIU 380-A por 6 años

retirado el 2004 por deseo de descendencia. Cursa con infertilidad secundaria de 8 años por factor tubopertioneal obstrucción tubárica bilateral. Siendo sometida a ciclo de FIV-TE, se transfieren 2 blastos calidad 1. Se realiza BhCG cuantitativa a los 15 días post transferencia el mismo resulta positivo. Se programa ecografía de control el día 23 post transferencia pero la paciente no acude en fecha indicada, acudiendo a los 45 días de la transferencia embrionaria con sangrado genital en manchas y en ocasiones en moderada cantidad similar a su menstruación asociado a dolor pélvico inespecífico sordo en ocasiones colíco y en ocasiones urente en hipogástrico irradiado a dorso. Al examen físico paciente hemodinamicamente estable con PA: 100/70 mmHg FC: 80 lat/min. FR: 24 resp/min T: 36,8 $^{0}$C . A la especuloscopia se evidencia cervix abombado con coloración violacea verduzca en labio anterior de cérvix presencia de vasos con trayecto varicoso en todo el labio anteiror. Presencia de sangrado activo aspecto catamenial por orificio cervical externo. Ultrasonido transvaginal muestra saco gestacional único de bordes regulares en conducto endocervical que no se desplaza en dirección a la cavidad endometrial al ejercer presión con el transductor endovaginal, el saco gestacional persiste fijo adherido a conducto endocervical (Figura Nº 1).

**Figura Nº 1**

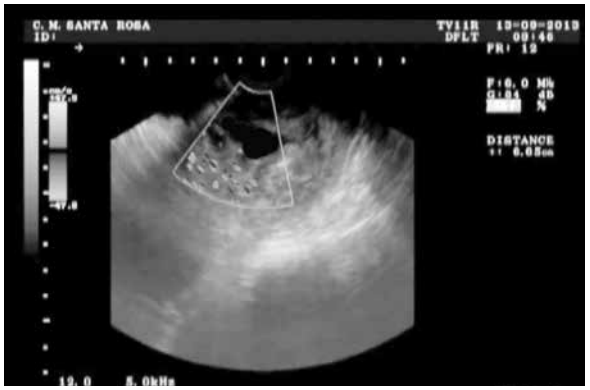
**IMAGEN DE ESTUDIO TRANSVAGINAL, QUE MUESTRA SACO GESTACIONAL EN CONDUCTO ENDOCERVICAL CON REACCIÓN TROFOBLÁSTICA EN ENDOCERVIX, CAVIDAD ENDOMETRIAL VACIA CON PRESENCIA DE ENDOMETRIO LINEAL HIPERECOGÉNICO.**

Al aplicar doppler espectral se evidencia actividad trofoblástica en toda la pared anterior del conducto endocervical con presencia de flujo vascular peritrofoblástico y cavidad endometrial vacia con endometrio lineal y cérvix abombado signo de reloj de arena (Figura Nº Nº 2 ). OCI cerrado. No se evidencia liquido libre en fondo de saco posterior. Se identifica saco gestacional a nivel de arterias uterinas (Figura Nº Nº 3).Ovarios de aspecto ecografico normal.

**Figura Nº 2**

**a) Imagen ecográfica transvaginal que muestra labio anterior de cervix infiltrado con imágenes hiperecogénicas, saco gestacional en conducto endocervical**

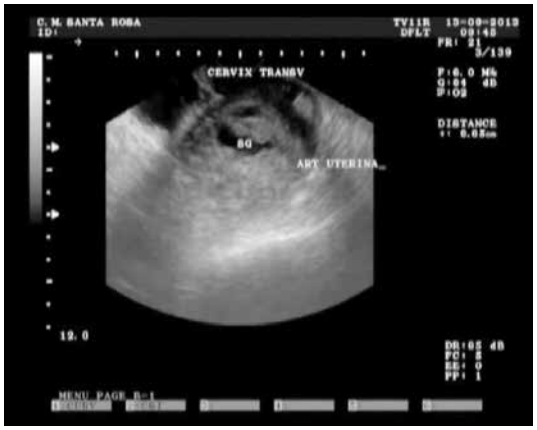
**b) doppler espectral que muestra actividad neovascular.**




**c) Misma imagen de b pero sin aplicar modo doppler espectral.**

**Figura Nº 3**

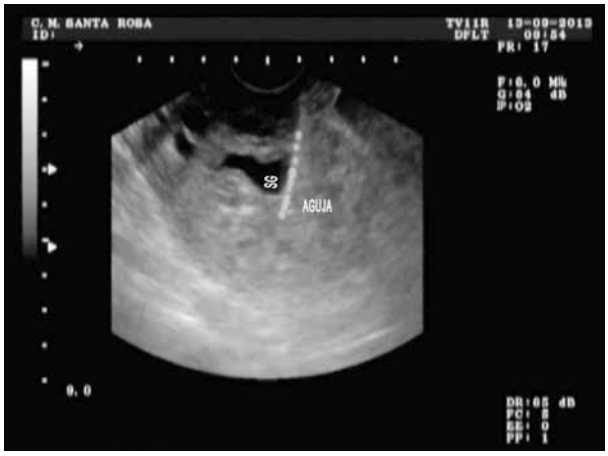
**Corte transverdsal del cérvix donde se puede ver el saco gestacional en conducto cervical a nivel de las arterias uterinas.**




Se solicita cuantificación de BhCG seriada con un intervalo de 48 horas entre ambas la primera muestra reporta 7780 mUI/mL y la segunda muestra reporta 8550 mUI/mL. Con lo que llegamos al diagnóstico de embarazo ectòpico cervical post FIV-TE. Se informa a la paciente sobre el diagóstico y potencial complicación en su futuro reproductivo en el caso de decidir tratamiento quirúrgico en primera instancia. Por lo que la paciente decide de manera informada intentar tratamiento medicamentoso del embarazo ectópico cervical. La paciente acude para iniciar tratamiento a los 8 días después de establecido el diagnóstico, pues solicitó segunda opinion con otros profesionales en salud. Se cuantifica nuevamente la concentración plasmática de BhCG para inciar tratamiento, el laboratorio reporta 9852 mUI/mL. La decisión informada de la paciente es documentada a través de la firma del concentimiento informado sobre el manejo médico del embarazo ectópico cervical además autoriza la posibilidad de publicación de su caso así como la publicación de sus imágenes ecográficas capturadas en video. Se adminstra 200 mg de mifepristone via oral seguida a las 24 horas de metrotexate 50 mg aplicado directamente en saco gestacional por punción ecoguiada con aguja de punción folicular de 21 G, repitiendo la misma dosis aplicadas directamente en saco gestacional cada 48 horas por 3 dosis usando una dosis total de 150 mg de metrotexate (Figura N°4).

Figura Nº 4: Imagen ecográfica de ecopunción se puede advertir en: a) La imagen hiperecogénica lineal de la aguja de infiltración. En b) las burbujas (flechas) que forma el metrotexate al ingresar al saco gestacional.

**a)**




**b)**

Durante los 6 días que duró la aplicación del metrotexate la paciente recibió acido fólico 800 ug via oral cada 8 horas.

Se realiza cuantificación sérica de la BhCG el día quinto de la administración de metrotexate que reporta 3270. Se cuantifica BhCG en 20 días y reporta 827. Por ecografia no se logra identificar al saco gestacional, se logra visualizar una masa mixta con ecos hiper e hipoecogénicos en pared anterior de cervix que mide 32x26 mm. Se realiza controles semanales hasta identificar negativización de la cuantificación de la BhCG proceso que demoró 13,4 semanas (Cuadro 1). Pero ecográficamente persistia latente la masa cervical hasta después de 6 semanas a la negativización de la BhCG (Cuadro 2).

**Cuadro 1**

**Seguimiento de la cuantificación de la BhCG por semanas desde la 1ra aplicación intrasacular de metrotexate.**

| Fecha | Semanas | Cuantificación de la BhCG |
|---|---|---|
| 13/09/2015 | 0 | 9852 |
| 18/09/2015 | 0.5 | 3270 |
| 03/10/2015 | 2,6 | 827 |
| 11/10/2015 | 4 | 923 |
| 24/10/2015 | 5,6 | 371 |
| 18/11/2015 | 9,3 | 73 |
| 17/12/2015 | 13,4 | 3,1 |

**Cuadro 2**

**Seguimiento ecográfico del tamaño de la masa cervical y su correlación con la cuantificación de la BhCG sérica.**

| Fecha | Semanas | Cuantificación de la BhCG | Tamaño de la masa cervical |
|---|---|---|---|
| 04/10/2015 | 3 | 827 | 32 x 26 mm |
| 12/10/2015 | 4,1 | 923 | 32 x 25 mm |
| 25/10/2015 | 6 | 371 | 26 x 21 mm |
| 19/11/2015 | 9,4 | 73 | 23 x 22 mm |
| 28/01/2016 | 19,4 | 3,1 | Ecografia normal |

## DISCUSIÓN

El diagnóstico del embarazo ectópico cervical puede ser sospechado a través de un adecuado reconocimiento de factores de riesgo asociados a embarazo ectópico junto a un delicado exámen clínico y una sencilla determinación de una cuantificación seriada de los niveles plasmáticos de la fracción B de la gonadotropina corionica humana. La obtención de imágenes de alta resolución por sonografía trans vaginal se ha integrado a nuestros clásicos algoritmos clínicos y laboratoriales que teniamos hasta hace unos 5 años atrás. Actualmente aplicando adecuadamente estos algoritmos estamos en la capacidad de diagnosticar de manera segura y temprana al embarazo ectópico con lo que podemos ofertar de manera segura la posibilidad de un tratamiento con medicamentos para evitar una costosa y tardada recuperación tras una laparotomia y una disminución de los riesgos operatorios de una laparoscopía. La posibilidad de recuperar la permeabilidad y la función tubárica persiste sin poder disernirse con claridad hasta la fecha. Aun que lo más probable es que la laparoscopía y el tratamiento medicamentoso tengan similares tasas al momento de evaluar la recuperación de la permeabilidad tubárica frente a la laparotomía.

El manejo del embrazo ectópico ha tenido un significativo avance en la última decada tras conocer la seguridad y el efecto del metrotexate sobre el metabolismo del acido fólico en el trofoblasto gestacional. Así, cuando evaluamos la seguridad del metrotexate para el manejo del embarazo ectópico se puede tomar la enseñanza de usarlo sin evidenciar efectos nocivos en el metabolismo de las células de la paciente a la que se administrarón dosis tan elevadas como de hasta 1 mg/Kg peso[33]. Cuando se administra esta misma dosis directamente en el saco gestacional también podría ser segura y probablemente para el manejo del embarazo ectópico cervical con mejor respuesta frente a el uso sistemico intravenoso o intramuscular.

El tratamiento del embarazo ectópico usando una combinación de mifepristone con metrotexate ya ha sido investigado a través de una revisión sistemática que incluyó dos estudios randomizados en la que compararón una sola dosis de metrotexate 50mg/m$^2$ via intramuscular Vs. La aplicación de 600 mg más la misma simple dosis de metrotexate. Donde encontrarón comparativamente una baja tasa de éxito en el tratamiento con metrotexate solo, aun que las tasas de éxito fueron clínicamente similares y estadísticamente no significativas (61% Vs 72%; Odds ratio 0.59, 95% I.C. 0,35-0,99) además el estudio tenia una pequeña población (n=124 y 138). No se encontrarón diferencias entre la preservación de la permeabilidad tubárica en ambos grupos y no se evaluó sobre el futuro reproductivo de ambos grupos por lo que los autores concluyen que se requieren más estudios para evaluar el beneficio de la adición de mifepristone al regimen de solo metrotexate[32].

Nosotros creemos que el uso de mifepristone 24 horas antes del metrotexate mejora el éxito del manejo médico del embarazo ectópico desde dos posibles mecanismos. El primer mecanismo. A través de un acción indirecta en la función del cuerpo luteo bloqueando selectivamente

los receptores de progesterona en el embarazo precoz provocando una insuficiencia lutea artificial. El segundo mecanismo. A través de la descensibilización del conducto endocervical y al estroma cervical a la invasión y desarrollo trofoblástico, haciendo más eficiente el bloqueo del metrotexate al metabolismo del ácido fólico a nivel de las células trofoblásticas. En el presente caso se decidió realizar tratamiento medicamentoso con esquema combinado mifepristone con metrotexato pese a que la conetración de BhCG fue tan elevada como de 9.852 mUI/dL considerado valor por encima del parámetro aceptable de 5.000 mUI/mL para decidir el manejo médico del embarazo ectopico tubárico con solo mterotexate. Lo que nos habre una posibilidad de realizar estudios prospectivos con mayor número de casos para evaluar la incorporación de mifepristone al tratamiento médico del embarazo ectópico.

Finalmente es importante tener la tranquilidad a momento de esperar la negativización en el descenso de las concetraciones de BhCG pues en el presente caso clínico se demoró hasta 19,4 semanas en retonar a parámetros normales y en experiencias previas en el manejo médico del ectópico tubárico se demoró hasta 60 días antes de obtener negativización de las pruebas[33].

## REFERENCIAS


1. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44:46.*
2. *Fylstra DL. Tubal pregnancy: a review of current diagnosis and treatment. Obstet Gynecol Surv 1998; 53:320.*
3. *Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ 2005; 173:905.*
4. *Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. Obstet Gynecol 2011; 117:837.*
5. *Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. Fertil Steril 1999; 72:1.*
6. *Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Contraception 1995; 52:337.*
7. *Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. Obstet Gynecol 1991; 78:291.*
8. *Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril 1996; 65:1093.*
9. *Shaw JL, Wills GS, Lee KF, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. Am J Pathol 2011; 178:253.*
10. *Cohen J, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Schwartz D. In-vitro fertilization and embryo transfer: a collaborative study of 1163 pregnancies on the incidence and risk factors of ectopic pregnancies. Hum Reprod 1986; 1:255.*
11. *Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol 2003; 157:185.*
12. *Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, et al. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:493.*
13. *Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17:3224.*

14. *Yankowitz J, Leake J, Huggins G, et al. Cervical ectopic pregnancy: review of the literature and report of a case treated by single-dose methotrexate therapy. Obstet Gynecol Surv 1990; 45:405.*
15. *Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17:3224.*
16. *Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. Obstet Gynecol Surv 1997; 52:45.*
17. *Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. J Minim Invasive Gynecol 2007; 14:481.*
18. *Karande VC, Flood JT, Heard N, et al. Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1991; 6:446.*
19. *Hofmann HM, Urdl W, Höfler H, et al. Cervical pregnancy: case reports and current concepts in diagnosis and treatment. Arch Gynecol Obstet 1987; 241:63.*
20. *Kung FT, Lin H, Hsu TY, et al. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted uterine artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. Fertil Steril 2004; 81:1642.*
21. *Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mandeville EO, et al. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:737.*
22. *Wang YL, Su TH, Chen HS. Laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a lower segment cesarean section scar: a review and case report. J Minim Invasive Gynecol 2005; 12:73.*
23. *Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, et al. Ectopic pregnancies in a Caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. Hum Reprod Update 2004; 10:515.*
22. *Yao, M, Tulandi, T. Practical and current management of tubal and non-tubal ectopic pregnancies. Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility 2000; 23:89.*
23. *Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, et al. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. Int J Gynaecol Obstet 1996; 53:243.*
24. *Qasim SM, Bohrer MK, Kemmann E. Recurrent cervical pregnancy after assisted reproduction by intrafallopian transfer. Obstet Gynecol 1996; 87:831.*
25. *Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA, McCoy MC. Successful treatment of a cervical pregnancy with a single low dose methotrexate regimen. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 60:187.*
26. *Sieck UV, Hollanders JM, Jaroudi KA, Al-Took S. Cervical pregnancy following ultrasound-guided embryo transfer. Methotrexate treatment in spite of high beta-HCG levels. Hum Reprod 1997; 12:1114.*
27. *Mesogitis S, Pilalis A, Daskalakis G, et al. Management of early viable cervical pregnancy. BJOG 2005; 112:409.*
28. *Kirk E, Condous G, Haider Z, et al. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27:430.*
29. *Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. Obstet Gynecol 2007; 109:1076.*
30. *Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, et al. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. Hum Reprod 1998; 13:2636.*
31. *Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. JAMA 1990; 263:1936.*
32. *Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, et al. Interventions for tubal ectopy pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000; :CD000324.*
33. *Bacarreza-Villalba RF, Poma LR. Tratamiento médico del embarazo ectópico en un centro de salud privado. Revista "Cuadernos" 2016; 57(2); 32-36.*