

Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado

Comparación de protocolos de dosis única versus dos dosis de metotrexato en el  
manejo del embarazo ectópico.

Meta-análisis sometido a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica  
para optar al grado y título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Dra. María Fernanda Barrantes Rojas

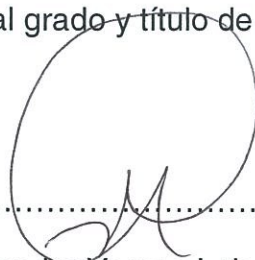
Dr. Gerardo Andrés Carranza Picado

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

Costa Rica

2022

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Ginecología y Obstetricia”



.....  
Dra. Sandra Vargas Lejarza

Coordinadora Nacional Comité de Investigación



.....  
Dr. Jorge Mora Sandí

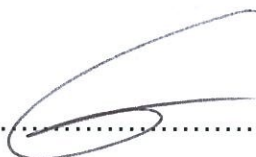
Coordinador del Posgrado Ginecología y Obstetricia

Sustentantes



.....  
María Fernanda Barrantes Rojas

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Médicos Residentes, Universidad de Costa Rica, Hospital Nacional de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva



.....  
Gerardo Andrés Carranza Picado

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Médicos Residentes, Universidad de Costa Rica, Hospital Nacional de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva



Universidad de Costa Rica

**Sistema de Estudios de Posgrado**

**Unidad de Posgrado de Ginecología y Obstetricia**

Meta-análisis

**Comparación de protocolos de dosis única versus dos dosis de metotrexate en el  
manejo del embarazo ectópico.**

**Autores**

Dra. María Fernanda Barrantes Rojas

Dr. Gerardo Andrés Carranza Picado

Hospital de las Mujeres Adolfo Carit Eva

Diciembre 2022

**Abstract:**

*Introducción:* Un embarazo ectópico es cuando el blastocisto se implanta en cualquier sitio fuera del útero. Es importante conocer las formas de tratar esta afección porque su incidencia ha incrementado y su mortalidad es considerablemente alta. Múltiples estudios sugieren el uso de metotrexate como tratamiento primario del embarazo ectópico.

*Objetivo:* realizar un meta-análisis para comparar la efectividad de una sola dosis versus dos o más dosis de metotrexato, la incidencia de los efectos secundarios y la necesidad de cirugía como tratamiento del embarazo ectópico.

*Fuentes de datos:* PUBMED, SCIENCEDIRECT, LILLACS y COCHRANE, se buscaron estudios aleatorizados entre el 2008-2021.

*Criterios de elegibilidad del estudio:* estudios aleatorizados que compararon una dosis de metotrexate con dos o múltiples dosis en mujeres con diagnóstico de embarazo ectópico no roto.

*Materiales y métodos:* fue realizado con el software Review Manager v.5.1 (Cochrane Community, EEUU). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante prueba de Chi cuadrado y determinación de  $I^2$ . Un modelo de efecto fijo fue usado para el meta-análisis y, el análisis del método estadístico con varianza inversa y el efecto de medida una diferencia de promedios para variables continuas y RR para variables dicotómicas, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los resultados se expresaron gráficamente como figuras forest plot.

*Resultados:* se demuestra la eficacia del esquema dos dosis para evitar la cirugía con un RR 0.91 IC 95% (0.84-0.98). Se observa una tendencia no significativa de mayor incidencia de efectos secundarios en el esquema de dos dosis. Ningún efecto secundario en los estudios incluidos fue grave.

*Conclusión:* el protocolo de dos dosis es más eficaz que el protocolo de dosis única en términos de probabilidades de éxito y fracaso del tratamiento.

**Abstract:**

*Introduction:* An ectopic pregnancy is when the blastocyst implants anywhere outside the uterus. It is important to know the ways to treat this condition because its incidence has increased and its mortality is considerably high. Multiple studies suggest the use of methotrexate as the primary treatment for ectopic pregnancy.

*Objective:* to perform a meta-analysis to compare the effectiveness of a single dose versus two or more doses of methotrexate, the incidence of side effects and the need for surgery as a treatment for ectopic pregnancy.

*Data sources:* PUBMED, SCIENCEDIRECT, LILLACS and COCHRANE, randomized studies were searched between 2008-2021.

*Study Eligibility Criteria:* Randomized studies comparing one dose of methotrexate with two or multiple doses in women diagnosed with unruptured ectopic pregnancy.

*Materials and methods:* it was carried out with Review Manager software v.5.1 (Cochrane Community, USA). Heterogeneity between studies was assessed using the Chi square test and  $I^2$  determination. A fixed effect model was used for the meta-analysis and the analysis of the statistical method with inverse variance and the effect of measuring a mean difference for continuous variables and RR for dichotomous variables, with a 95% confidence interval (95% CI). The results were expressed graphically as forest plot figures.

*Results:* the efficacy of the two-dose scheme to avoid surgery is demonstrated with a RR 0.91 95% CI (0.84-0.98). A non-significant trend of higher incidence of side effects is observed in the two-dose schedule. No side effects in the included studies were serious.

*Conclusion:* the two-dose protocol is more effective than the single-dose protocol in terms of chances of treatment success and failure.

## **1. Introducción**

El embarazo ectópico presenta una incidencia que va en aumento considerable; se presenta actualmente entre el 0,8 y 2,0% de todos los embarazos (1). Sucede cuando el blastocisto se implanta en un sitio diferente al endometrio del útero. El principal sitio de implantación, con un 98% de frecuencia, es la trompa de Falopio (2).

Su incidencia ha aumentado desde 1970. Se han relacionado factores como aborto inducido, uso de dispositivo intrauterino (DIU). La reproducción asistida ha incrementado la incidencia de embarazo ectópico de 1,3% a 4,5%. Se mencionan también otros factores como infección por Clamidia, enfermedad pélvica inflamatoria, antecedente de embarazo ectópico, endometriosis, cirugía de trompas, tabaquismo, uso de anticonceptivos con sólo progestágenos, inducción de la ovulación e infertilidad (3).

De manera contraria ha sido el comportamiento de la mortalidad, que a pesar de alcanzar valores de hasta 15% de mortalidad materna (1), se ha visto una disminución importante a través del tiempo, como consecuencia de los métodos de diagnóstico precoz, lo cual disminuye las complicaciones asociadas como rotura de trompa, hemoperitoneo y shock hipovolémico (4).

Para determinar el tratamiento el clínico se basa en distintos parámetros, por ejemplo: sitio anatómico, tamaño del embarazo, estado de la trompa y deseos de fertilidad de la paciente. Algunos de los embarazos tubáricos serán reabsorbidos espontáneamente, pero de 10 a 30% de estos requerirá tratamiento quirúrgico posterior (5).

Después de considerar todos estos aspectos, se tiene que elegir entre varios métodos terapéuticos. Primero, el manejo expectante, donde la efectividad varía entre 47.7% y 75% dependiendo de los niveles de HCG- $\beta$ . El tratamiento farmacológico, con una dosis única de metotrexate y dos o más dosis. Si el nivel de HCG- $\beta$  disminuye en un 15% o más en el cuarto y séptimo día después de la administración del fármaco, la eficacia alcanza el 98%. Y, por último, pero no menos importante, el manejo quirúrgico (laparoscopia o laparotomía), conservador o radical (6).

El metotrexate puede usarse como tratamiento primario, tratamiento de ectópico persistente después de salpingectomía, profilaxis por sospecha de persistencia de productos de la concepción, después de tratamiento conservador quirúrgico y en casos inusuales de ectópico. El folinato cálcico (leucovorin), uno de varios derivados activos, químicamente reducidos del ácido fólico, es útil como antídoto del metotrexate, lo cual permite dosis más altas al prevenir algunos de sus efectos secundarios, conservar células normales y prevenir toxicidad celular (5).

Existe un gran cuerpo de evidencia observacional donde se describe la utilidad del metotrexate, Fridman y colaboradores (2018), realizaron un estudio cohorte retrospectivo durante 16 años en New York, con el objetivo de reportar la experiencia clínica con el uso de Metotrexate en embarazos ectópicos sospechosos pero no definitivos. Concluyeron que la mayoría de las pacientes con sospecha de embarazo ectópico que son elegibles para el tratamiento médico carecen de características ecográficas definitivas para su diagnóstico. El tratamiento con metotrexate en tales casos se debió retrasar, para mejorar el diagnóstico y evitar la administración inadvertida del medicamento a pacientes con un embarazo intrauterino viable (7).

En la India, Akhatim y Abdalhadi realizaron un estudio retrospectivo en el que evaluaron tanto la tasa como los predictores de éxito de una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> de metotrexate en el día 0 y una dosis adicional en el día 7 si las concentraciones de HCG- $\beta$  no disminuyeron el 15%. Obtuvieron

una tasa de éxito de 60,6% y notaron que la concentración inicial de HCG- $\beta$  y el diámetro del embarazo ectópico fueron los mejores predictores de éxito. Sugieren que el medicamento debe ofrecerse sólo a pacientes con concentraciones de HCG- $\beta$  menor a 2000 mUI/mL y un tamaño menor a 3,5 cm (8).

Por otra parte en China, se realizó un estudio retrospectivo con 184 pacientes, para evaluar un protocolo de monitoreo alternativo sin la medición en el día 4 de HCG- $\beta$ , con el objetivo de predecir la necesidad de una dosis extra del medicamento en pacientes tratadas con una dosis única de metotrexate. Se realizaron únicamente mediciones en el día 1 y día 7 y acordaron un porcentaje del 50% como valor para medir el éxito de la intervención. El nuevo protocolo tenía una sensibilidad y especificidad de 100% y 88,7%, respectivamente, para predecir una segunda dosis requerida en pacientes cuyas concentraciones de HCG- $\beta$  en el día 1 eran  $<2000$  UI/ml. Para pacientes con concentraciones de HCG- $\beta$  en el día 1  $\geq 2000$  mUI/ml, ambos regímenes de monitorización tuvieron la misma eficacia (9).

En relación con el texto previamente mostrado, en Omán se realizó un estudio retrospectivo con 48 mujeres, donde se apegaron al protocolo de medición de la HCG- $\beta$  los días 0 y 4. Se concluyó que el éxito con una dosis única de tratamiento con metotrexate para embarazos ectópicos tubáricos se predijo temprano en el curso del tratamiento al seguir tres hallazgos clave: los valores medios absolutos de HCG- $\beta$  el día 4, la disminución de la concentración de HCG- $\beta$  desde el día 0 al 4 y tomando 10% o más de caída en el día 4 en las concentraciones de HCG- $\beta$  (10).

Şükür y colaboradores realizaron un estudio comparativo en Alemania para evaluar el desempeño de 5 diferentes protocolos de seguimiento de la HCG- $\beta$  después de una dosis única de metotrexate. Obtuvieron como resultado que cualquier protocolo de disminución de HCG- $\beta$  entre los días 0/1 y 7 puede sustituir al utilizado actualmente para decidir la segunda dosis de metotrexate en el tratamiento del embarazo ectópico tubario. Omitir la medición del 4° día parece ser más conveniente y rentable (11).

En Israel se hizo otro análisis retrospectivo donde evaluaron las concentraciones de HCG- $\beta$  y su incremento en las siguientes 24 horas como valor predictor de éxito del tratamiento con metotrexate. Se incluyeron 69 pacientes y como resultados se observó un incremento menor al 14% en las siguientes 24 horas después de la primera dosis del medicamento y valores menores a 1600 UI/L fueron encontrados como buenos predictores de éxito (12).

Un cohorte multicéntrico realizado en Estados Unidos, hipotetizó que el protocolo de dos dosis de metotrexate estaría asociado con una disminución inicial más rápida de los valores de HCG-

$\beta$  en comparación con la dosis única. Los autores llegaron a la conclusión de que ambos protocolos tienen resultados comparables y que se vio una disminución más rápida en aquellos a los que se les dio solo una dosis (13).

Un estudio Taiwanés identificó pacientes que se beneficiarían de una intervención médica adicional y/o continuar con vigilancia cercana. Concluyen que los intervalos de los días 0-4 versus los nuevos intervalos de los días 4-7 no fueron más sensibles. Las concentraciones del día 0-4 de HCG- $\beta$  aumentaron en más del 9.7% en la mitad de los pacientes que requirieron dosis adicionales de metotrexate o cirugía a pesar del cumplimiento de los criterios convencionales de los días 4-7. Por el contrario, no se observaron casos de fracaso del tratamiento si la disminución del día 0-4 fue  $> 26.6\%$  (14).

Erdem Tas, et al, (2017) evaluaron en Turquía el éxito de una dosis sistémica de metotrexate en el tratamiento del embarazo ectópico y los factores asociados a esto mediante un estudio prospectivo. La tasa de éxito de una dosis única en este estudio fue de 72,8% y encontraron que el fallo del tratamiento fue 8,45 veces más en el grupo de pacientes cuyos valores de HCG- $\beta$  fueron mayores a 2678 UI/L y 12 veces más en pacientes con frecuencia cardíaca fetal (15).

En el Hospital de Hong Kong evaluaron las concentraciones de HCG- $\beta$  en el día 0 y 4 después de una dosis única de metotrexate en 102 pacientes. El valor predictivo positivo (VPP) de la HCG- $\beta$  del día 0-4 para el éxito del tratamiento fue del 91% (intervalo de confianza [IC] del 95% 82-96), que es comparable al criterio actual de una caída del 15% en el día 4-7 HCG- $\beta$  en suero (VPP 91%, 95% CI 84-95). Una caída del 6% en el día 0-4 de HCG- $\beta$  en suero fue el mejor predictor del éxito del tratamiento (VPP 96%, IC 95% 86-99) (16).

Otro estudio publicado en el 2016 se llevó a cabo en dos clínicas de control de gestación temprana en el Reino Unido entre agosto de 2005 y junio de 2014. Incluyeron mujeres hemodinámicamente estables con un diagnóstico ultrasonográfico de embarazo ectópico tubárico, que además presentaban una concentración de HCG- $\beta$  inferior a 1500 UI/L. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a una sola inyección sistémica de 50 mg/m<sup>2</sup> de metotrexate o a placebo. Finalmente concluyen que no debe indicarse el uso rutinario de metotrexate para el tratamiento de las pacientes clínicamente estables con un embarazo ectópico tubárico y concentraciones séricas bajas de la HCG- $\beta$  ( $<1500$  UI/L). Estipulan que serán necesarios estudios adicionales para identificar mujeres con embarazo ectópico tubárico y HCG- $\beta \geq 1500$  UI/L para quienes el metotrexate puede ofrecer una alternativa segura y rentable en comparación con la cirugía (17).

Este estudio realizado en Estados Unidos es un cohorte retrospectivo que investiga los factores de riesgo y las concentraciones de HCG- $\beta$  en sangre en pacientes con embarazos ectópicos que presentaron ruptura de trompas a pesar del tratamiento con metotrexate. Realizaron una comparación entre las pacientes con ruptura después de metotrexate y las que resolvieron después de metotrexate. Las pacientes con ruptura tuvieron concentraciones más altas de HCG- $\beta$  en el día 4 ( $1223.9 \pm 243.5$  vs.  $1111.2 \pm 179.7$  mIU / mL;  $p < .001$ ) y el día 7 ( $1156.9 \pm 206.2$  vs.  $872.4 \pm 690.2$  mIU / mL ;  $p < .001$ ). Los resultados demuestran que los embarazos ectópicos tubarios rotos a pesar del tratamiento farmacológico tienen un cambio de  $<5\%$  en las concentraciones de  $-\beta$  entre el día 1 y el día 4 o el día 7 después de metotrexate (18).

En este análisis retrospectivo turco, de Jurkovic y colaboradores se investigaron varios protocolos de monitoreo sobre el éxito de la terapia con metotrexate en pacientes con embarazo ectópico tubárico. Se revisaron los datos de los pacientes que recibieron una dosis única de metotrexate como tratamiento de primera línea y se realizaron pruebas serológicas de HCG- $\beta$  entre los días 1-3 y 1-7. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los datos demográficos, a excepción de los valores de cuarto y séptimo día de HCG- $\beta$ . Hubo una disminución del 21% en HCG- $\beta$  entre los días 1 y 4 y una disminución del 32% para los días 1 y 7 como buenos predictores para el éxito del tratamiento (19).

A nivel de la región se encontraron algunos estudios, sin embargo específicos con metotrexate únicamente en Venezuela, donde se plantearon como objetivo principal evaluar la eficacia del metotrexate en 15 pacientes con embarazo ectópico no roto y la conducta expectante en otras 10, con la finalidad de evitar el tratamiento quirúrgico, por medio de un estudio prospectivo y demostraron un 93,3% de efectividad del tratamiento médico. De las 10 pacientes seleccionadas para conducta expectante en todas se reabsorbió el embarazo, lo que representa un 100% de efectividad. Por lo que concluyen que el tratamiento conservador del embarazo ectópico no roto debe intentarse siempre en toda paciente con deseos de fertilidad futura porque su manejo es efectivo y bien tolerado (20).

A nivel nacional, residentes del Hospital México realizaron en el 2003 una tesis de graduación titulada "Embarazo ectópico tubárico: eficacia del tratamiento médico con metotrexate y factores predictores del éxito". Sus objetivos principales fueron: determinar la tasa de éxito del tratamiento médico con metotrexate, los factores de selección y su relación con el éxito y el fracaso del tratamiento. Obtuvieron una tasa de éxito del 90%, de los cuales 92% solamente necesitaron una sola dosis. Llegaron a la conclusión de que la HCG- $\beta$  es la única variable capaz de predecir el éxito o el fracaso del tratamiento. Utilizaron un límite de 10 000 mUI/mL con el que obtuvieron

90% de éxito. Esta tasa se eleva a 92,6% si se permite un valor máximo de 10 000 mUI/mL, y a 95,5% con un valor máximo de 5 000 mUI/mL(21).

A pesar de la evidencia descrita anteriormente, al tratarse de una intervención en búsqueda de eficacia, es con ensayos clínicos o la sumatoria de estos (meta-análisis) que se pueden dar conclusiones válidas sobre la eficacia de usar una o más dosis de metotrexate y estandarizar en la práctica clínica de nuestro medio.

## **2. Objetivos**

Pregunta:

¿Puede un protocolo de tratamiento de dos dosis de metotrexate mejorar la tasa de éxito del tratamiento en comparación con un protocolo de dosis única en mujeres con un embarazo ectópico?

¿Por qué se realizó este estudio?:

Este meta-análisis se realizó para comparar la eficacia del tratamiento con dos dosis versus una dosis de metotrexato, incidencia de efectos secundarios y necesidad de cirugía en el embarazo ectópico.

Objetivo principal:

Realizar un meta-análisis para comparar la eficacia de una dosis versus dos dosis (o más) de metotrexato, incidencia de efectos secundarios y necesidad de cirugía en el tratamiento del embarazo ectópico.

Objetivo específico:

Determinar si el esquema de dos dosis presenta mayores efectos secundarios o adversos.

## **3. Materiales y métodos**

Se realizó una estrategia de búsqueda methotrexate AND ectopic pregnancy AND tubal pregnancy en PUBMED, SCIENCEDIRECT, LILLACS y COCHRANE, de estudios aleatorizados (ECAs) entre el 2008-2021, que compararan la eficacia de una dosis versus dos dosis (o más) de metotrexato en el tratamiento de embarazo ectópico.

Los criterios de inclusión fueron solo estudios aleatorizados que compararon una dosis de metotrexate con dos o múltiples dosis en mujeres con diagnóstico de embarazo ectópico no roto.

Los criterios de exclusión fueron estudios con resultados incompletos o publicados en gráficos en los cuales no se obtuvo respuesta de los autores.

Los dos autores examinaron independientemente los resultados de la búsqueda de artículos posiblemente pertinentes y recuperaron aquellos que cumplían con los criterios de selección. Luego, se extrajeron los datos en un formulario de extracción de datos y se clasificó su calidad metodológica con el método CASPE.

El meta-análisis fue realizado con el software Review Manager v.5.1 (Cochrane Community, EEUU). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante prueba de Chi cuadrado y determinación de  $I^2$ . Un modelo de efecto fijo fue usado para el meta-análisis y, el análisis del método estadístico con varianza inversa y el efecto de medida una diferencia de promedios para variables continuas y RR para variables dicotómicas, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los resultados se expresaron gráficamente como figuras forest plot.

Variable primaria

- Éxito tratamiento definido como no necesidad de cirugía.

Variables secundarias

- Falla tratamiento definida como pacientes que se llevaron a sala de operaciones.
- Efectos secundarios definida como la aparición de dolor abdominal, náuseas, vómitos, alteraciones de transaminasas.

#### **4. Resultados**

Se obtuvieron de la búsqueda un total de 23 estudios posibles de los cuales se excluyeron 18 por no cumplir criterios de inclusión. Las características de los estudios incluidos (22-25) se describen en el Tabla 1. En el Tabla 2 se describe su calidad metodológica.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

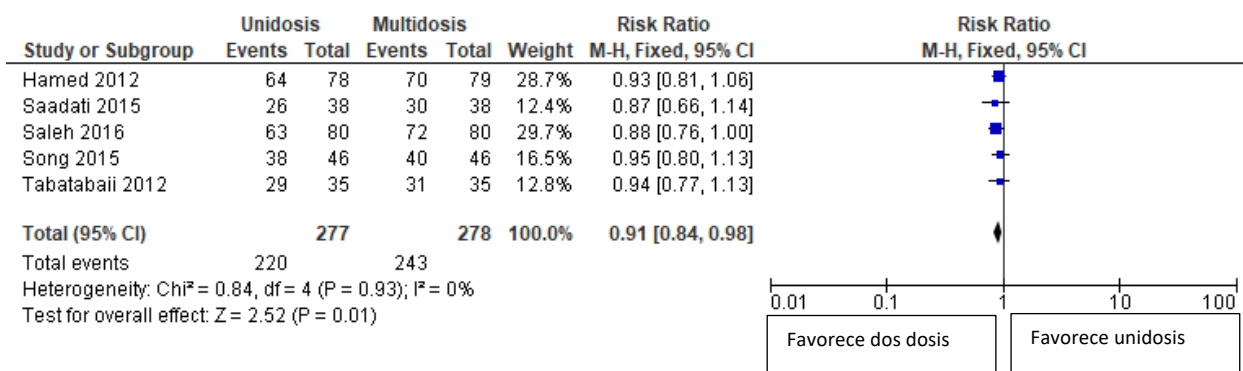
Autor/año/ país	Esquema Metotrexate Dosis única (DU)	Esquema Metotrexate Dosis múltiple (DM)	Total pacientes por grupo	Criterios de inclusión	Éxito	Resultados adversos	N pacientes cirugía en DU	N pacientes cirugía en DM
Hamed 2012 Arabia Saudita	50 mg/m <sup>2</sup> IM en el día 0.	50 mg/m <sup>2</sup> IM en los días 0 y 4.	78 DU 79 DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masa gestacional con diámetro máximo de 4 cm.</li> <li>- HCG-β de menos de 15000 mIU/ml.</li> <li>- Estabilidad hemodinámica (sin hipotensión, presión arterial &gt; 90/60 mmHg; sin taquicardia.</li> <li>- Ausencia de actividad cardíaca gestacional.</li> <li>- Consentimiento de la mujer para la terapia con metotrexato y seguimiento.</li> </ul>	Caída ≥ 15% en la HCG-β entre el día 4 y el 7, con una caída continua hasta menos de 15 mIU/ml dentro de las 6 semanas siguientes sin intervención quirúrgica o una dosis repetida.	<p><b>Efectos secundarios:</b> Dolor abdominal de nueva aparición; síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y mucositis; y una disminución transitoria en los recuentos de leucocitos (&lt; 4000/cm<sup>3</sup>) y plaquetas (&lt; 120000/cm<sup>3</sup>).</p> <p><b>Necesidad de repetir dosis:</b> DM: 0 DU: 3 recibieron la segunda dosis el día 7.</p>	11	9
Song 2015 Korea	50 mg/m <sup>2</sup> IM en el día 0.	50 mg/m <sup>2</sup> IM en los días 0 y 4.	46 DU 46 DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo tubárico, excepto embarazo intersticial.</li> <li>- Nivel de HCG-β previo al tratamiento de 15 000 mIU/ml.</li> <li>- Saco gestacional con el diámetro más grande de 4 cm.</li> <li>- Estado hemodinámicamente estable.</li> <li>- Consentimiento para someterse a tratamiento con metotrexato y seguimiento.</li> </ul>	Si los niveles de HCG-β disminuyeron a menos de 5 mIU/ml sin intervención quirúrgica	<p><b>Efectos secundarios:</b> Dolor abdominal de nueva aparición, náuseas y/o vómitos, mucositis que incluye úlceras orales y dolor de garganta, enzimas hepáticas elevadas (definidas como al menos el doble de los valores normales), leucopenia y/o trombocitopenia (definida como un recuento de glóbulos blancos de 1500 ml o recuento de plaquetas de 100 000/ml), diarrea y caída del cabello.</p> <p><b>Necesidad de repetir dosis:</b> DU 19.6% DM 6.5%</p>	8	6
Saadati et al, 2015, Iran.	50 mg/m <sup>2</sup> IM en el día 0.	50 mg/m <sup>2</sup> IM en los días 0 y 4.	38 DU 38 DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres sanas con condición hemodinámica estable y valor de HCG-β de menos de 15000 mIU/mL.</li> </ul>	El nivel de HCG-β se reduce en un 15% o más entre 4 y 7 días.	<p><b>Efectos secundarios:</b> Vómitos y síntomas gastrointestinales</p> <p><b>Necesidad de repetir dosis:</b> DU 14% DM 6%</p>	7	6
Saleh et al, 2016, Egipto	50 mg/m <sup>2</sup> IM en el día 1.	50 mg/m <sup>2</sup> IM en los días 1 y 4.	80 DU 80 DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una masa anexial gestacional ≤ 4 cm, nivel sérico de HCG-β de ≤6000 mIU/ml.</li> <li>- Estable hemodinámicamente.</li> <li>- Sin actividad cardíaca.</li> <li>- Sin hemoperitoneo o mínimo (menos de 300 ml) en la evaluación ecográfica transvaginal.</li> <li>- El cumplimiento de la paciente para los seguimientos regulares debe ser accesible.</li> </ul>	Caída ≥ 15% en la HCG-β entre el día 4 y el día 7, con una caída continua hasta menos de 15 mIU/ml dentro de las 6 semanas sin intervención quirúrgica o una dosis repetida	<p><b>Efectos secundarios:</b> Elevación en transaminasas, trombocitopenia leve, neutropenia leve Dolor abdominal, náuseas y vómitos, pérdida del cabello.</p> <p><b>Necesidad de repetir dosis:</b> no se especifica.</p>	Total: 17 fallos (5 laparotomías de emergencia) No se especifica cuantas terminaron operadas y cuantas recibieron dosis extra	8
Tabatabaai et al, 2012 Iran	50mg/m <sup>2</sup> IM en el día 1.	1 mg/kg/d en los días 1,3,5 y 7.	35 DU 35 DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de sangrado demostrado en laparoscopia y US vaginal.</li> <li>- Hemodinámicamente estable.</li> <li>- Masa tubárica de ≤4cm de diámetro.</li> <li>- Fetocardia no detectable.</li> <li>- Niveles de HCG-β 15.000 mIU/ml.</li> <li>- Inclínación de la paciente a futuros embarazos.</li> </ul>	Dosis única: Caída de la HCG-β sérica en ≥ 15% después de una semana de tratamiento. Posteriormente persistencia de una HCG-β sérica < 15 mIU/ml después de 6 semanas. Dosis múltiple: Una disminución en los niveles de HCG-β de un 15% en 48 h o después de 4 dosis administradas. También si la HCG-β estaba <15 mIU/ml después de 6 semanas de postb. No se indica necesidad de repetir dosis en ese estudio.	<p><b>Efectos secundarios:</b> Caída del cabello, estomatitis e infertilidad.</p>	6	4

**Tabla 2.** Tabla de calidad metodológica de los estudios incluidos.

ID estudio	Aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento	ITT Análisis Intención de tratar	Riesgo de sesgo
Hamed 2012	Tabla de números aleatorios generada por computadora	Sobres opacos numerados en serie	No mencionado	Sí <sup>a</sup>	Alto
Song 2015	Software disponible en línea ( <a href="http://www.randomization.com">http://www.randomization.com</a> )	Sobres opacos numerados en serie	Los sobres fueron almacenados y abiertos por un coordinador independiente en una oficina fuera del hospital.	Sí	Bajo
Saadati et al, 2015	Aleatorización en bloque (relación 1:1)	Método de sobre cerrado	No mencionado	Sí <sup>a</sup>	Moderado
Saleh et al, 2016	Programa informático	Sobres opacos numerados en serie	Se desbloquearon sobres en la consulta de los pacientes que ingresaban al estudio.	Sí <sup>a</sup>	Bajo
Tabatabaai et al, 2012	Método de aleatorización de bloques generado por computadora	Sobres opacos numerados en serie y solo se abrieron una vez que se tomó la decisión de avanzar al tratamiento.	Los sobres fueron almacenados y abiertos por un coordinador independiente en una oficina fuera del centro de tratamiento.	Sí <sup>a</sup>	Bajo

<sup>a</sup> No mencionado por el/los autores pero dentro del análisis se observa que sí se realizó ITT.

Se definió como éxito del tratamiento que la paciente no necesitara cirugía para la resolución del embarazo ectópico. En la figura 1 se muestra la eficacia del esquema dos dosis para evitar la cirugía con un RR 0.91 IC 95% (0.84-0.98). Este resultado presenta una heterogeneidad de 0% haciéndolo muy consistente a pesar de ser estudios pequeños.

**Figura 1.** Éxito tratamiento. Sin Necesidad de cirugía

Para falla terapéutica o las pacientes que necesitaron cirugía se realizó el análisis con todos los estudios (figura 2) y con solo los estudios de mayor calidad metodológica (figura 3), observándose una diferencia significativa mayor cuando se analizan los estudios con una mayor calidad metodológica figura 3.

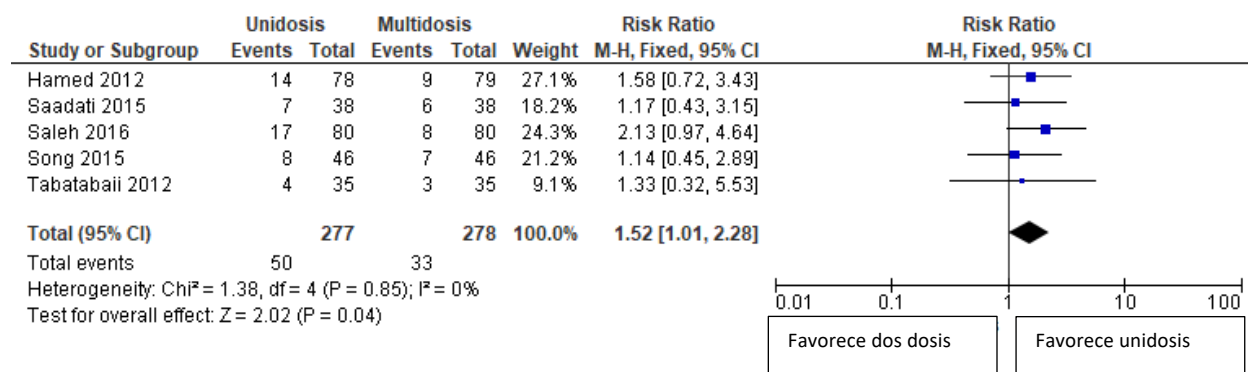


Figura 2. Necesidad de cirugía. Todos los estudios.

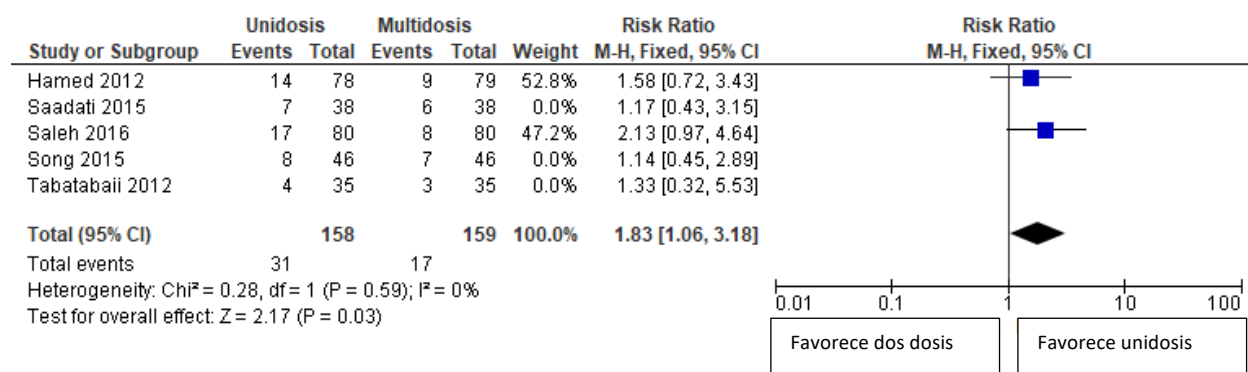


Figura 3. Necesidad de cirugía. Estudios de mayor calidad metodológica.

El efecto aumenta de 52% a 83% en la probabilidad de falla terapéutica cuando se realiza el meta-análisis con los dos estudios de mayor calidad metodológica.

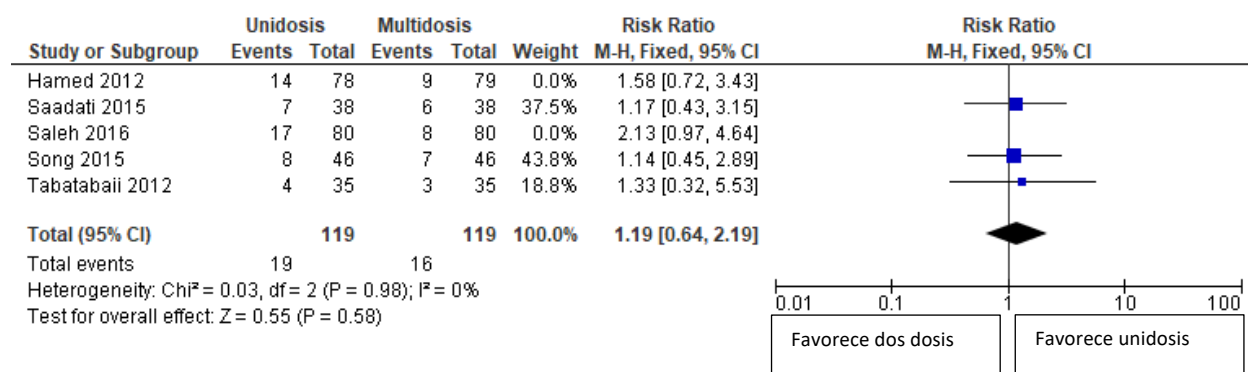
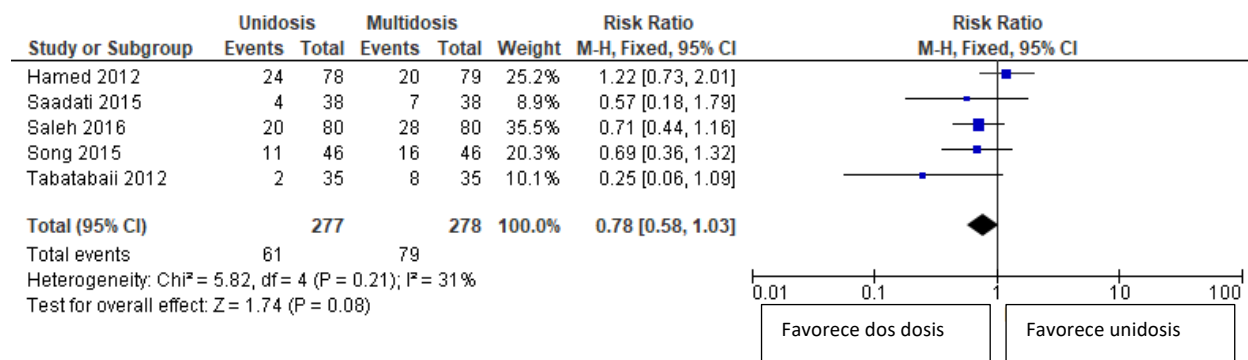


Figura 4. Falla terapéutica. Necesidad de cirugía. Estudios menor calidad metodológica.

Se realizó el análisis solo con los estudios de menor calidad metodológica, observándose una diferencia no significativa.



**Figura 5.** Efectos secundarios. Dolor abdominal y gastrointestinales.

Se observa una tendencia no significativa de mayor incidencia de efectos secundarios en el esquema de dos dosis. Ningún efecto secundario en los estudios incluidos fue grave.

## 5. Discusión

Realizamos este meta-análisis para investigar si el protocolo de dos dosis de metotrexate es superior al protocolo de dosis única para el tratamiento del embarazo ectópico tubárico. Actualmente la dosis única es más de uso común debido a su simplicidad y conveniencia tanto para el médico como para la paciente, sin embargo, las tasas generales de éxito del tratamiento con metotrexate sistémico con dosis única en estudios observacionales son muy variables del 64,7 al 94,2% (27), y se tiende a llevar a la paciente a sala de operaciones si se presentan síntomas como dolor abdominal sin entender que podría tratarse de efectos secundarios de la terapia (21).

Encontramos que hay diferencias significativas en el éxito del tratamiento que favorecen al régimen de dos dosis. En total, la eficacia de dos dosis es del 91%, y es importante destacar que demostramos que la falla del tratamiento médico es hasta casi cinco veces más probable con el régimen de dosis única.

Los efectos secundarios de la terapia con metotrexate no evidenciaron una diferencia estadísticamente significativa, aunque hay una clara tendencia no significativa hacia el régimen de dos dosis. Sin embargo, esos efectos secundarios fueron menores y autolimitados como aumento de transaminasas, estomatitis leve y dolores gastrointestinales. Resultados similares se han descrito en otros estudios (29-31).

Uno de los efectos secundarios más comunes del tratamiento con metotrexate es la aparición repentina de dolor abdominal (22-25, 30,31), el dolor puede ser intenso y difícil de distinguir de la hemorragia intraabdominal por rotura de las trompas y a menudo requiere hospitalización con fines de observación (32). La etiología de este dolor puede deberse al aborto del embarazo tubárico a través de las trompas de Falopio o puede ser directamente relacionado al efecto del metotrexate (33), por lo que es común la cirugía ante la aparición de este dolor abdominal. Alleyassin y colaboradores ya habían descrito esta situación y describieron también otros factores que hacen que el régimen de dosis única tienda a utilizarse con más frecuencia a pesar de presentar una tasa de fallos significativamente mayor que la del protocolo de dos dosis (34).

A diferencia de otros meta-análisis que se han realizado de estudios observacionales (33), este meta-análisis tiene como fortaleza que solo ensayos clínicos aleatorizados se incluyeron, limitando las posibilidades de que nuestros resultados sean sesgados por fallas en el diseño de los estudios incluidos. El meta-análisis estuvo limitado por los pocos ECAs realizados sobre este tema, aunque la baja heterogeneidad de los resultados demuestra que los resultados son estables a pesar de lo pequeño de los ECAs incluidos.

## **6. Conclusiones**

En conclusión, el protocolo de dos dosis es más efectivo al de dosis única en términos de probabilidades de éxito del tratamiento y fracaso del tratamiento. Aunque el protocolo de dos dosis mostró una tendencia mayor a presentar efectos secundarios como dolor abdominal, ninguno de esos parámetros alcanzó significancia estadística. Por lo tanto, recomendamos el protocolo de dos dosis como primera línea de tratamiento en pacientes con embarazos ectópicos y que sean candidatas a tratamiento médico.

## **7. Bibliografía**

1. Hernández J, Valdés M, Torres A. (2013) Factores de riesgo asociados al embarazo ectópico. Medisur. 11(6). <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2080>
2. Cabrera Samith I, Perales C I, Romero A G.(2010) Análisis epidemiológico y clínico del embarazo ectópico: hospital base de los ángeles. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 5(2). <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262010000200004>.
3. Luglio Villanueva J, Díaz Ledesma L, Cáceres Chu E.(2012) Características clínico-patológicas de las pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico en el Hospital Nacional

Edgardo Rebagliati Martins entre 1998 y 2002. *Revista Medica Herediana*.16(1):26. <https://doi.org/10.20453/rmh.v16i1.860>.

4. Faneite P, Amato R, Faneite J, Rivera C, Palacios L.(2007) Embarazo ectópico. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 50(6):377-385.

5. Casas M. M, Sánchez Javier R.(2012) Consideraciones éticas sobre el uso de metotrexate en el embarazo tubario (ET). *Acta bioethica*,18(2):147-153. <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2012000200002>

6. Cymbaluk-Płoska A, Chudecka-Głaz A, Kuźniak S, Menkiszak J.(2016) Ectopic pregnancy treatment by combination therapy. *Open Medicine* ,11(1). doi:10.1515/med-2016-0091.

7. Fridman D, Hawkins E, Dar P, Chudnoff S, Rotenberg O, Chong W et al. (2019) Methotrexate Administration to Patients With Presumed Ectopic Pregnancy Leads to Methotrexate Exposure of Intrauterine Pregnancies. *Journal of Ultrasound in Medicine*. , 38(3):675-684. <https://doi/10.1002/jum.14751>

8. Alsammani M, Moona N. (2016) Predictors of Success of a Single-Dose Methotrexate in the Treatment of Ectopic Pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* ,66(4):233-238. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0668-3>

9. Dai Y, Zhang G, Zhu L, Lang J, Liu Z.(2017) Routine  $\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin Monitoring for Single-Dose Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* , 24(7):1195-1199. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.07.025>

10. Girija S, Manjunath A, Salahudin A, Jeyaseelan L, Gowri V, Abu-Heija A et al. (2017) Role of day 4 HCG as an early predictor of success after methotrexate therapy for ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 215:230-233. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.020>

11. Şükür Y, Koyuncu K, Seval M, Çetinkaya E, Dökmeci F.(2017) Comparison of alternative  $\beta$ hCG follow-up protocols after single-dose methotrexate therapy for tubal ectopic pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(6):1161-1165. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4527-1>

12. Levin G, Saleh N, Haj-Yahya R, Matan L, Avi B. (2018) Predicting success of methotrexate treatment by pretreatment HCG level and 24-hour HCG increment. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 141(1):70-73. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12395>
13. Mergenthal M, Senapati S, Zee J, Allen-Taylor L, Whittaker P, Takacs P et al. (2016) Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(5):590.e1-590.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.040>
14. Ozyurek E, Akmut E, Kaya E, Akca A, Akbayır O. (2017) Predictors of failure of the commonly used single-dose methotrexate protocol for treating tubal ectopic pregnancies. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(6):755-760. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.009>
15. Erdem Taş E, Yeğın Akçay G, Avsar A. (2017) Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 33(1), 13-17. <https://doi.org/10.12669/pjms.331.11238>
16. Wong L, Fung L, Cheung C, Lao T. (2018) Trends in serum human chorionic gonadotropin levels 0-4 days after methotrexate administration for predicting tubal ectopic pregnancy treatment success. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 141(2):245-249. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12419>
17. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson A, Jamil A, Schramm K et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(2):171-176. <https://doi.org/10.1002/uog.17329>
18. Hutchinson A, Pereira N, Chung E, Shah N, Zeku M, Chung P et al. Risk factors and human chorionic gonadotropin trends in patients with ruptured tubal ectopic pregnancies despite methotrexate treatment. *Gynecological Endocrinology*. 2018;35(1):49-52.
19. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson A, Jamil A, Schramm K et al. (2017) Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(2):171-176. <https://doi.org/10.1002/uog.17329>
20. Terán J. (2002) metotrexate y conducta expectante en el embarazo ectópico no roto. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela [Internet]*. [cited 9 April 2019];62(3). Available

from: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322002000300002&lang=pt](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322002000300002&lang=pt)

21. Castillo E, Picans J. Embarazo ectópico tubárico: eficacia del tratamiento médico con metotrexate y factores predictores del éxito. Universidad de Costa Rica; 2003
22. Tabatabaii Bafghi A, Zaretezerjani F, Sekhavat L, Dehghani Firouzabadi R, Ramazankhani Z. (2012) Fertility outcome after treatment of unruptured ectopic pregnancy with two different methotrexate protocols. *Int J Fertil Steril.* 6(3):189-94. Epub 2012 Dec 17. PMID: 24520438; PMCID: PMC3850298.
23. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. (2016) Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 31(2):332-8. doi: 10.1093/humrep/dev312. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26701971.
24. Saadati N, Najafian M, Masihi S, Safiary S, Abedi P. (2015) Comparison of Two Different Protocols of Methotrexate Therapy in Medical Management of Ectopic Pregnancy. *Iran Red Crescent Med J.* 17(12):e20147. doi: 10.5812/ircmj.20147. PMID: 26756008; PMCID: PMC4706730.
25. Saleh HS, Mowafy HE, Hameid AAE, et al. Double versus single dose methotrexate regimens in management of undisturbed ectopic pregnancy. *Crit Care Obst&Gyne.* 2016, 2:6.
26. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA.(2012) Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.*, 116(1):67-71. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.08.009. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22035883.
27. Gungorduk K, Asicioglu O, Yildirim G, Gungorduk OC, Besimoglu B, Ark C.(2011) Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 31:330– 334. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.560301>
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of tubal pregnancy. ACOG practice bulletin no. 3. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1998.
29. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. (1992) Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*;80(3 Pt 2) , 520–521.

30. Isaacs JD, McGehee RP, Cowan BD.(1996) Life threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: A report of two cases. *Obstet Gynecol* , 88(4 Pt 2) , 694–696. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00252-9](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00252-9)
31. Bachman EA, Barnhart K. (2012) Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clin Obstet Gynecology*, 55(2):440-447. doi:10.1097/GRF.0b013e3182510a73.
32. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW.(1999) Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 341:1974–1978. <https://doi.org/10.1056/NEJM19991223341260>
33. Kurt T Barnhart, Gabriella Gosman, Rachel Ashby, Mary Sammel,(2003) The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens, *Obstetrics & Gynecology*, Volume 101, Issue 4, 778-784. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)03158-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03158-7)
34. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. (2006) 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.*, 85(6):1661-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.11.055. Epub 2006 May 2. PMID: 16650421.