



ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Valoración de la permeabilidad tubárica ipsilateral después del tratamiento conservador médico o quirúrgico en gestantes con Embarazo Ectópico no Complicado en el “Hospital General de Benguela”, Angola

EDUARDO KEDISOBUA

SEPTIEMBRE 2023



TESIS DOCTORAL

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



DIRECTORES: CARLOTA RODO RODRIGUEZ & ANTONIO GIL MORENO



TESIS DOCTORAL

**Valoración de la permeabilidad tubárica ipsilateral
después del tratamiento conservador médico o quirúrgico
en gestantes con Embarazo Ectópico no Complicado
en el “Hospital General de Benguela”, Angola**

Autor

Eduardo Kedisobua

Director

Carlota Rodó Rodríguez
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Tutor

Antonio Gil Moreno
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona, septiembre 2023

Dra. Carlota Rodo Rodríguez

Facultativa del Servicio de Obstetricia

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. Antonio Gil Moreno

Jefe del Servicio de Ginecología

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

HACEN CONSTAR

Que Eduardo Kedisobua ha realizado los estudios recogidos en esta tesis doctoral bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor en Medicina, según la normativa vigente. Los estudios anteriormente nombrados están en condiciones de ser defendidos por el aspirante.

Dra. Carlota Rodo Rodríguez

Dr. Antonio Gil Moreno

Angola, 5 de Septiembre de 2023

He aprendido que el valor no es la ausencia de miedo, sino el triunfo sobre él. El hombre valiente no es el que no siente miedo, sino el que lo domina

Nelson Mandela

A mi queridísima madre Ana Verónica que siempre me impulsó en el camino de adquisición de nuevos conocimientos y me inspiró a salir del continente africano para formarme, mi gran motor de inspiración desde los primordios de mi vida.

A todas las mujeres angoleñas que perdieron la esperanza de algún día ser madre y tenía sus lazos familiares en riesgo que aquí encuentren una luz verde para la procreación.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A ti Dios, por darme las fuerzas para luchar por mis sueños, por colocar en mi camino seres humanos excepcionales que me han apoyado, enseñado y me han acompañado en este camino de hacer realidad mis sueños.

Mi más entrañable agradecimiento a las 204 personas que de forma voluntaria y con tanto entusiasmo participaron en el estudio. Ellas han sido lo más importante.

Al motor de mi vida, mi FAMILIA quienes con su amor sincero y su comprensión me han llenado de fuerzas para seguir adelante, en especial, ALBERTINA, mi hermosa esposa porque me inculco la fortaleza para enfrentar los retos con amor y valentía.

A la Universidad Autónoma de Barcelona por brindarme un proceso de aprendizaje singular, basado en la construcción del conocimiento, la crítica y el sentido humano.

Al Ministerio de Salud de Angola de la mano del Hospital Provincial de Benguela por el apoyo mostrado en todos los momentos.

Mi directora, Carlota Rodó y mi tutor Antonio Gil, por su gran calidad humana, las asesorías, conocimientos, aportaciones y críticas constructivas brindadas.

A todo el equipo de trabajo, especialmente Wilfredo Flaquet, Roberto Lardoeyt, Carlos Mesa y Agustín Morejón Carralero, por su apoyo y ayuda en innumerables ocasiones de forma totalmente desinteresada.

A mis residentes que estuvieron conmigo en el acompañamiento de las pacientes llevando todo el control de los casos.

Mi gran amigo Israel Molina que me aportó ilusión, ideas y confianza para llevar a cabo esta investigación.

Mis entrañables amigos, Loli, y Guillermo, por el cariño con el que me acompañaron incondicionalmente en esta travesía, llena de gratas e inolvidables experiencias.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE..... | 9 |
| I. ABREVIATURAS | 11 |
| II. ÍNDICE DE FIGURAS | 13 |
| III. ÍNDICE DE TABLAS | 15 |
| IV. RESUMEN..... | 17 |
| ABSTRACT | 19 |
| V. INTRODUCCIÓN..... | 23 |
| <i>Concepto</i> | <i>23</i> |
| <i>Etiología</i> | <i>23</i> |
| <i>Epidemiología del embarazo ectópico</i> | <i>24</i> |
| <i>Factores de riesgo relacionados con el EMBARAZO ECTÓPICO.....</i> | <i>26</i> |
| <i>Fisiopatología</i> | <i>27</i> |
| <i>La inmunología del embarazo ectópico</i> | <i>28</i> |
| <i>Manifestaciones clínicas del Embarazo Ectópico.....</i> | <i>28</i> |
| <i>Localización del embarazo ectópico</i> | <i>29</i> |
| <i>Variantes terapéuticas del Embarazo Ectópico.....</i> | <i>32</i> |
| VI. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 37 |
| VII. HIPÓTESIS | 41 |
| HIPÓTESIS PRINCIPAL..... | 41 |
| HIPÓTESIS SECUNDARIAS..... | 41 |
| VIII. OBJETIVOS | 45 |
| IX. MATERIAL Y MÉTODO | 49 |
| <i>Diseño del estudio.....</i> | <i>49</i> |
| <i>Contexto espacio-temporal de la investigación</i> | <i>49</i> |
| <i>muestra.....</i> | <i>49</i> |
| <i>Cálculo del tamaño muestral</i> | <i>50</i> |
| <i>Criterios de inclusión.....</i> | <i>50</i> |
| <i>Criterios de exclusión</i> | <i>50</i> |
| <i>Criterios de salida del estudio</i> | <i>50</i> |
| <i>Definición y operacionalización de las variables.....</i> | <i>51</i> |
| <i>PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....</i> | <i>51</i> |
| <i>Procedimientos para registrar y reportar eventos adversos.....</i> | <i>52</i> |
| <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> | <i>53</i> |
| <i>Consideraciones éticas de la investigación</i> | <i>53</i> |
| X. RESULTADOS..... | 57 |
| <i>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE La muestra estudiada</i> | <i>57</i> |
| <i>Caracterización clínica del Embarazo Ectópico.....</i> | <i>59</i> |

| | |
|--|-----------|
| <i>Factores de riesgo de Embarazo Ectópico</i> | 59 |
| <i>Análisis de la efectividad del tratamiento médico y quirúrgico</i> | 61 |
| COMPLICACIONES ASOCIADAS A LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS | 64 |
| <i>Análisis multivariado de factores predictivos para lograr la permeabilidad tubárica en próximas gestaciones</i> | 65 |
| XI. DISCUSIÓN | 69 |
| <i>Caracterización epidemiológica y demográfica del EMBARAZO ECTÓPICO no complicado</i> | 69 |
| <i>Factores de riesgo del Embarazo Ectópico</i> | 70 |
| <i>caracterización clínica del Embarazo Ectópico</i> | 75 |
| <i>Análisis de la efectividad del tratamiento médico y quirúrgico conservador</i> | 75 |
| <i>Análisis multivariado de factores predictivos para lograr la permeabilidad tubárica en próximas gestaciones</i> | 78 |
| <i>Limitaciones del estudio</i> | 79 |
| NOVEDAD CIENTÍFICA Y APORTE TEÓRICO-PRÁCTICO | 80 |
| XII. CONCLUSIONES | 83 |
| XIII. BIBLIOGRAFÍA | 87 |
| XIV. ANEXOS | 99 |
| ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO | 99 |
| ANEXO II DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES..... | 101 |
| ANEXO III FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 104 |
| ANEXO IV AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL MINISTERIO DE SALUD DE ÁNGOLA | 107 |
| ANEXO V AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ CIENTÍFICO DEL HOSPITAL GENERAL DE BENGUELA | 108 |

I. ABREVIATURAS

| | | |
|-------------|---|---|
| ADN | - | Ácido Desoxirribonucleico |
| ARN | - | Ácido ribonucleico |
| β HCG | - | Fracción β de la Hormona Gonadotropina Coriónica |
| CE | - | Comité de Ética |
| CEIM | - | Comité de Ética en Investigación Médica |
| DIU | - | Dispositivo Intrauterino |
| DS | - | Desviación estándar |
| EA | - | Evento Adverso |
| EE | - | Embarazo Ectópico |
| EENC | - | Embarazo Ectópico No Complicado |
| EGFR | - | Receptor del factor de crecimiento epidérmico |
| EIP | - | Enfermedad inflamatoria pélvica |
| ESR1 | - | Receptor de estrógeno alfa |
| ETS | - | Enfermedad de transmisión sexual |
| GM-CSF | - | Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos |
| GPC | - | Guía de práctica clínica |
| Hb | - | Hemoglobina |
| HSG | - | Histerosalpingografía |
| Hto | - | Hematocrito |
| IC | - | Intervalo de confianza |
| ICH | - | International Conference on Harmonization |
| IL | - | Interleucina |
| IFN | - | Interferón |
| KCl | - | Cloruro potásico |

| | | |
|-------------------|---|--|
| m ² sc | - | Metros Cuadrados de Superficie Corporal |
| mg | - | Miligramos |
| ml | - | Mililitros |
| MTX | - | Metotrexato |
| mUI | - | Mili Unidades Internacionales |
| NK | - | Células asesinas naturales |
| OR | - | Odds ratio |
| SPSS [®] | - | Statistical Products and Services Solutions IBM [®] |
| TNF | - | Factor de necrosis tumoral |
| VEGFA | - | Factor de crecimiento endotelial vascular |
| VLC | - | Video Laparoscopia Contrastada |
| vs | - | versus |

II. *ÍNDICE DE FIGURAS*

| | |
|---|----|
| Figura 1 Localizaciones frecuentes del embarazo ectópico, Fuente: Bibliografía 23 | 30 |
| Figura 2 Distribución porcentual de los principales factores de riesgo de embarazo ectópico | 61 |
| Figura 3 Distribución porcentual del logro de embarazo según meses después del evento..... | 62 |
| Figura 4 Distribución de los valores de la hormona β HCG según el tipo de tratamiento..... | 63 |
| Figura 5 Comportamiento de la hormona β HCG desde el día 0 hasta el día 14 en ambos tratamientos . | 64 |

III. ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----------|
| Tabla 1 Cronograma del estudio | 52 |
| Tabla 2 Características demográficas de la población de estudio..... | 58 |
| Tabla 3 Distribución de las gestantes según características clínicas del embarazo ectópico y tipo de tratamiento..... | 59 |
| Tabla 4 Distribución porcentual de los factores de riesgo descritos relacionados con el embarazo ectópico según grupos de tratamiento..... | 60 |
| Tabla 5 Resultado de histerosalpingografía y la video laparoscopia y el éxito del término de la gestación..... | 62 |
| Tabla 6 Mediana y rango intercuartílico de los valores de la hormona βHCG, hemoglobina y hematocrito según día de su cuantificación y tipo de tratamiento conservador | 63 |
| Tabla 7 Complicaciones asociadas a los distintos tratamientos | 65 |
| Tabla 8 Factores predictivos de permeabilidad tubárica según resultado de la HSG en el modelo de regresión logística | 65 |

IV. RESUMEN

Introducción: En Angola no existen antecedentes en el tratamiento médico conservador con metotrexato en gestantes con embarazo ectópico no complicado. Teniendo en cuenta la importancia que lleva la procreación en el bienestar y estabilidad de la relación marital en Angola, se propuso llevar a cabo esta investigación.

Objetivo: Demostrar la superioridad del tratamiento conservador médico con metotrexato en la permeabilidad tubárica ipsilateral después de un embarazo ectópico no complicado comparado con el tratamiento quirúrgico con salpingostomía lineal.

Material y Método: Ensayo controlado aleatorizado de estrategia transversal, en dos grupos paralelos, realizado en el Hospital General de Benguela (Angola) durante el periodo 2019-2021. Las mujeres fueron aleatorizadas a tratamiento médico conservador con metotrexato o tratamiento quirúrgico conservador mediante salpingostomía lineal. La variable resultado principal fue la permeabilidad tubárica ipsilateral, medida por histerosalpingografía, a los tres meses del tratamiento. Las variables resultado secundarias fueron: el logro exitoso de la gestación, la identificación del riesgo de complicaciones asociadas según el tipo de tratamiento e identificar factores predictores de permeabilidad tubárica y logro exitoso de la gestación después del tratamiento. Se estimó un tamaño de muestra de 204 mujeres, 102 en cada grupo. El análisis se realizó por intención de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 204 mujeres en el estudio, 102 en cada grupo. La histerosalpingografía mostró permeabilidad tubárica a los tres meses del tratamiento mediante metotrexato en el 93,1% de las mujeres, comparado con el 79,4% de las mujeres tratadas mediante salpingostomía lineal ($p=0,002$). El 51% de las mujeres tratadas con metotrexato consiguieron una nueva gestación, respecto al 36,3% de mujeres tratadas quirúrgicamente ($p=0,001$). No hubo diferencias en el porcentaje de mujeres que lograron un término exitoso de la gestación (25,5% vs 34,3%, $p=0,08$). El tratamiento médico con metotrexato ($p=0,002$), la nuliparidad ($p=0,002$) y el uso de anticonceptivos orales ($p=0,016$) fueron los factores predictores de permeabilidad tubárica más significativos.

Conclusiones: El tratamiento conservador con metotrexato de un embarazo ectópico es superior al tratamiento quirúrgico mediante salpingostomía lineal en términos de permeabilidad tubárica ipsilateral a los tres meses del tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Conservative medical treatment with methotrexate in pregnant women with uncomplicated ectopic pregnancy has not been tested before in Angola. Taking into account the importance of procreation in the well-being and stability of the marital relationship in Angola, it was proposed to carry out this research.

Objective: To demonstrate the superiority of conservative medical treatment with methotrexate on ipsilateral tubal patency at three months after treatment in uncomplicated ectopic pregnancy, compared to surgical treatment with linear salpingostomy.

Material and Method: Randomized controlled trial of cross-sectional strategy, in two parallel groups, carried out at the *Hospital General de Benguela* during the period 2019-2021. Women were randomized to conservative medical treatment with methotrexate or linear salpingostomy. The primary outcome variable was ipsilateral tubal patency, measured by hysterosalpingography, three months after treatment. Secondary outcome variables were: successful achievement of pregnancy, identification of associated complications according to the type of treatment, and identification of predictors of tubal patency and successful achievement of pregnancy after treatment. A sample size of 204 women was estimated, 102 in each group. Analysis was by intention-to-treat.

Results: 204 women were included in the study, 102 in each group. Hysterosalpingography showed tubal patency at three months after methotrexate treatment in 93,1% of women, compared to 79,4% of women treated with linear salpingostomy ($p=0,002$). Fifty-one per cent of women treated with methotrexate achieved a new pregnancy, compared to 36,3% of women treated surgically ($p=0,001$). There were no differences in achievement of a successful pregnancy (25,5% vs 34,3%, $p=0,08$). Medical treatment with methotrexate ($p=0,002$), nulliparity ($p=0,002$) and use of oral contraceptives ($p=0,016$) were the most significant predictors of tubal patency.

Conclusions: Conservative treatment with methotrexate in uncomplicated ectopic pregnancy is superior to surgical treatment by linear salpingostomy in terms of ipsilateral tubal patency at three months after treatment.

VI. INTRODUCCIÓN

V. INTRODUCCIÓN

CONCEPTO

El embarazo ectópico (EE) consiste en la implantación de un óvulo fertilizado fuera de la cavidad endometrial y ocurre aproximadamente en el 2% de los embarazos. También es llamado embarazo extrauterino, porque la mayoría de las veces se ubica fuera del útero. La causa principal está relacionada con la lesión ubicada en la luz de la salpíngex resultado, a su vez, de la destrucción del epitelio y la formación de micro adherencias.⁽¹⁻⁶⁾

El EE no complicado es aquel que se diagnostica antes de su ruptura, posibilitando así su tratamiento conservador; la forma complicada se diagnostica después de su ruptura, con riesgo de sangrado intraabdominal, shock hipovolémico y con riesgo importante para la vida.⁽¹⁻⁵⁾

Esta entidad clínica constituye una de las tres grandes causas de muerte materna, y es la primera causa de muerte materna en el primer trimestre de la gestación teniendo como consecuencia la ruptura de la trompa y la hemorragia interna grave que provoca.⁽⁵⁻⁹⁾

El embarazo heterotópico corresponde a la coexistencia de un embarazo intrauterino y otro extrauterino. Se estima que el riesgo de embarazo heterotópico entre mujeres con un embarazo logrado naturalmente varía de 1 en 4000 a 1 en 30000, mientras que el riesgo entre las mujeres que se han sometido a una fertilización in vitro se estima tan alto como 1 en 100.⁽¹⁰⁻¹⁸⁾

ETIOLOGÍA

Entre los factores etiológicos del EE que describe la literatura se encuentran ^(4,11,16,19-33)

1. Factores que dificultan la migración del ovocito: Este se implanta allí donde se encuentra en el 6^º-7^º día post fecundación.

a) Procesos inflamatorios: considerada como la causa más frecuente de embarazo ectópico. Las salpingitis deterioran la actividad ciliar y la motilidad tubárica. Hay otros procesos inflamatorios, como la apendicitis, que afectan secundariamente a las trompas, con producción de adherencias y acodaduras. ^(16,18,19)

b) Alteraciones de la motilidad tubárica, como ocurre con la administración de gestágenos a bajas dosis de forma continua (mini píldora) o el empleo de contracepción postcoital con estrógenos. ^(23,25-32)

c) Dispositivo intrauterino (DIU): 9% al 17% de embarazos en portadoras de DIU son ectópicos, lo que se explica porque el DIU protege más eficazmente frente a la gestación intrauterina (99,5% de seguridad) que frente al tubárico (95% de seguridad) con lo que aumenta el riesgo relativo de EE. ^(23,25)

d) Tratamientos de esterilidad, sobre todo los quirúrgicos, cirugía conservadora de EE tubáricos, ligadura tubárica o técnicas de fecundación asistida (in vitro y transferencia embrionaria intrauterina). ^(19,20,33)

2. Factores que favorecen la nidación en la trompa: endometriosis tubárica, por un cierto quimio tactismo del endometrio ectópico, así como, por la estenosis y adherencias que se producen incluso con órganos vecinos. ⁽²³⁻²⁵⁾

3. Factores dependientes del propio huevo: Las anomalías genéticas del huevo, mediante alteración en el momento de implantación, o quizá por un mayor volumen, puede favorecer la anidación ectópica. ⁽²²⁻²⁴⁾

EPIDEMIOLOGÍA DEL EMBARAZO ECTÓPICO

El EE representa aproximadamente el 1 al 2% de todos los embarazos según la mayoría de literatura mundial, sin embargo en los países en vías de desarrollo, esta puede alcanzar los 4,5%, tal como Nigeria 3%, Camerún 4,27% y en Angola entre el 4% y el 5,5% (observaciones realizadas en monografías de los estudiantes del final de curso de medicina, ya que no existen estudios de mayor nivel publicados sobre el tema en el país), mientras que las tasas de mortalidad varían entre el 1% al 3% según informes de varios estudios. ^(4,5,10,25)

La incidencia del EE ha incrementado su frecuencia alrededor de seis veces en los últimos 20 años, con una leve tendencia a disminuir en los países en los cuales se han implementado medidas para impedir enfermedades de transmisión sexual, especialmente por *Chlamydia Trachomatis*, junto con un menor uso de dispositivos intrauterinos y un aumento del consumo de anticonceptivos hormonales.^(1,5,6)

A pesar del incremento notable del EE en los últimos 20 años, su mortalidad ha disminuido 10 veces en el mismo periodo de tiempo (35,5/10000 a 3,4/10000) gracias a la precocidad diagnóstica a través de la ecografía de alta resolución y la disponibilidad de curva de β -HCG y las actuales posibilidades terapéuticas conservadoras.^(4,8,26,34)

La Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología en su Comité de Medicina Reproductiva reporta que es una entidad patológica que produce morbilidad y mortalidad materna, tanto en países desarrollados, así como en los en vías de desarrollo. Refiere además que, en el Reino Unido, es la primera causa de mortalidad materna del primer trimestre, 0,35/1000. En EEUU, la tasa de mortalidad es de 56,6%.⁽²³⁾

Según reportó Ricardo Pommer et al.⁽²³⁾ la prevalencia de EE en pacientes que acuden a un servicio de urgencias con sangrado vaginal en el primer trimestre, dolor abdominal o ambos ha sido reportado para ser tan alto como 18%. En 2011-2013, el EE accidentado representó el 2,7% de todas las muertes relacionadas con el embarazo y fue la principal causa de mortalidad relacionada con hemorragias.⁽²⁷⁾

En los Estados Unidos se estima que un 1,4% del total de los embarazos corresponde a su modalidad ectópica; en Alemania se contabilizan 20 por cada 1000 nacimientos vivos. En el Reino Unido, se contabilizan 30 mujeres con embarazo ectópico al día, esto corresponde aproximadamente a 12000 casos al año.⁽²⁵⁾

En países en vía de desarrollo del continente africano, el EE constituye una causa importante de muerte materna con una letalidad de 1% al 3%, 10 veces más alto que lo reportado en países industrializados. En Gana, el 8,7% de las muertes maternas son relacionados con esta entidad. En Camerún se reportó un 12,5% de las muertes maternas. Estos hallazgos se explican por el diagnóstico tardío, relacionados con el déficit de los sistemas de salud de esos países conllevando a severas complicaciones

como la ruptura y el hemoperitoneo y consecuentemente tratamiento quirúrgico a través de la laparotomía con salpingectomía. ^(29,30)

La prevalencia de EE en Angola se desconoce. No existen registros fiables de incidencia ni mortalidad por EE.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL EMBARAZO ECTÓPICO

La mitad de las mujeres a las que se les diagnostica un EE no tienen ningún factor de riesgo conocido. ^(25,32)

Los mecanismos por los que se relacionan a la producción de una gestación ectópica incluyen: a) obstrucción anatómica, b) anomalías en la motilidad tubárica o función ciliar. c) producto de la concepción anormal, y d) factores quimiotácticos que estimulan implantación tubárica. ^(28,31,32)

Se abordarán algunos fundamentos actualizados relacionados con los factores de riesgo más frecuentes asociados con el EE tubárico.

Tabaquismo

Se ha descrito una gran correlación entre tabaquismo y EE, a pesar de que el mecanismo de acción no es conocido, pero se ha descrito que puede estar relacionado con la toxicidad directa de la nicotina sobre la motilidad tubárica. En los trabajos que se han realizado en roedores se destaca el efecto del humo del cigarrillo en la disminución de frecuencia del movimiento ciliar y la alteración en la contracción del músculo liso. Se ha descrito un receptor procinético-1 (PROK1), con propiedades angiogénicas vinculado a la contractilidad del músculo liso y genes importantes en la implantación intrauterina estos están alterados en las trompas de Falopio en su función predisponiendo a la gestación ectópica. ^(23,29,35)

Técnicas de reproducción asistida

Estas pueden influir en la producción del EE. Las drogas inductoras de la ovulación que pueden interferir en el mecanismo de transporte tubárico, facilitando la retención del huevo o cigoto en toda su extensión. La estimulación con citrato de clomifeno, que es un anti estrogénico en el endometrio, se relaciona con mayor riesgo de embarazo ectópico. ^(32,36)

Embarazo ectópico previo

Las mujeres que hayan tenido un embarazo ectópico previo tienen un mayor riesgo de recurrencia. Un episodio previo confiere un riesgo del 10% en embarazos posteriores, y dos o más embarazos ectópicos aumentan este riesgo a más del 25%. Esto puede ocurrir por la cicatriz de cirugía tubárica previa o por que la paciente sigue padeciendo de los mismos factores de riesgo que tenía al experimentar el ectópico anterior. ^(23,25,29)

Otros factores de riesgo importantes son patología documentada de las trompas de Falopio secundaria a una infección pélvica ascendente, y una cirugía pélvica previa o salpingectomía parcial bilateral. ⁽²⁵⁾

Los factores de riesgo para embarazo ectópico no tubárico son similares, siendo el principal el tener un antecedente de embarazo ectópico previo; también se asocian las infecciones pélvicas, el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales sólo de progesterona y dispositivos intrauterinos. ⁽²⁵⁾

FISIOPATOLOGÍA

Anomalía en la captación del ovocito

Esto ocurre cuando la trompa no logra captar el ovocito, lo que hace que la fecundación se realice en el fondo de saco de Douglas. Así se explican los EE ováricos y abdominales. ⁽²³⁾

Retraso en la migración

La trompa no realiza adecuadamente el transporte del embrión, por lo que 4-5 días después de la ovulación este todavía se encuentra en la trompa. Esto puede ocurrir secundario a una alteración hormonal o mecánica. La progesterona favorecería la migración del huevo en la trompa, mientras que el estradiol la frenaría. Por lo tanto, el exceso de estradiol podría inducir esta asincronía, lo que podría explicar la mayor incidencia de EE en mujeres con insuficiencia de fase lútea. Desde el punto de vista mecánico se puede producir por una perturbación en la función de las células del músculo liso de las trompas o de las células ciliadas. ⁽²³⁾

Reflujo tubárico

Normalmente el blastocito llega a la cavidad uterina siempre que no haya alteraciones hormonales, pero si esto ocurriera este puede devolverse a la trompa 6-7 días después

de la ovulación, siendo este momento el trofoblasto un tejido especialmente agresivo, esto permitiría explicar la forma como ocurren los EE luego de la fertilización in vitro. ⁽²³⁾

LA INMUNOLOGÍA DEL EMBARAZO ECTÓPICO

La enfermedad inflamatoria pélvica es la condición predisponente principal en el 35% al 50% de los EE. Los niveles séricos de diversas citoquinas inflamatorias y quimiocinas, como la interleucina IL-1, IL-6, IL-8, interferón (IFN), factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), se encuentran más elevados en mujeres con EE que en gestaciones intrauterinas. La IL-1 y la IL-6 son mediadores cruciales en la comunicación entre el blastocisto y el endometrio para una implantación exitosa. La alteración de la respuesta inflamatoria en las trompas conduce a la infiltración de células inmunes, lo cual crea un daño tisular que agrava la respuesta inflamatoria, afectando la motilidad de las trompas al reducir la frecuencia de los movimientos de los cilios y la contracción del músculo liso, lo que hace que el embrión migre hacia el sitio inflamatorio estableciéndose un entorno propicio para la implantación del embrión. ^(23,32,37)

Las células asesinas naturales (NK) son la población de células inmunitarias más abundante en un embarazo de implantación normal en el primer trimestre (50%~70%), los macrófagos representan 20%, y las células T representan 2%~20%. Sin embargo, en el EE los macrófagos y las células T son los subconjuntos de células inmunitarias predominantes (40%~50%), mientras que las células NK están casi ausentes; lo que hace pensar que estas células inmunitarias podrían desempeñar algunas funciones en la patogénesis del EE. ⁽²³⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL EMBARAZO ECTÓPICO

Las principales manifestaciones clínicas que caracterizan esta enfermedad son: ^(32,38-40)

Dolor pélvico: Es el síntoma más habitual, por el cual acuden a urgencias las pacientes. Aproximadamente el 95% de las mujeres con embarazo tubárico presentan dolor en región pélvica y abdominal. Cuando la gestación se encuentra avanzada, son más

constantes los síntomas gastrointestinales (80%) y el mareo (58%). En caso de ruptura, el dolor se localiza en cualquier área del abdomen.⁽⁴¹⁾

Sangrado anormal: Son de poca intensidad en un 50% al 80% de casos. Mayormente se antecede de un retraso menstrual que no va más de 2 a 3 semanas. En el 75% al 90% de los casos, las pacientes confunden este hecho con la menstruación.^(1,14,16)

El sangrado anormal se produce por la detención del proceso de la decidua debido a la disminución de secreción de la progesterona en el cuerpo lúteo no adecuadamente estimulada por la insuficiente cantidad de β HCG producida en el trofoblasto. En ocasiones suele simular un aborto debido a que se desprende y expulsa toda la decidua.^(1,14,16)

Tiempo de amenorrea: La amenorrea se manifiesta entre el 75% al 95% de casos, generalmente dura pocas semanas.^(1,42)

Masa anexial palpable: Cuando se realiza el tacto vaginal con palpación abdominal se puede detectar una masa yxtauterina de consistencia blanda, ubicada en el fondo de saco de Douglas o en la zona anexial. La realización de esta exploración se debe ejecutar con delicadeza ya que puede resultar incomoda, dolorosa y puede generar la ruptura tubárica.^(1,6,28)

La β HCG y la ecografía transvaginal/abdominal permiten confirmar un embarazo ectópico. Existen otros exámenes auxiliares como la culdocentesis y el legrado biopsia que utilizan poco. La laparoscopia es el método diagnóstico más preciso del embarazo ectópico.^(2,42-44)

LOCALIZACIÓN DEL EMBARAZO ECTÓPICO

Los sitios de implantación anormales pueden ser extrauterinos (ovario, trompas uterinas, órganos de la cavidad abdominal, peritoneo) o intrauterinos, pero a nivel del cuello uterino y/o de la porción intersticial de la trompa (en el cuerno uterino) (**figura 1**). Debido a esto, se llama embarazo "ectópico", en lugar de embarazo "extrauterino", pues resulta ventajoso al comprender todas las implantaciones del huevo en sitios anormales.^(1,23,25)

EE tubárico: es la localización más frecuente (96% al 98%), de preferencia en la trompa derecha (relación 6:4) y en la variedad ampular (65% al 80%) que puede terminar en un aborto tubárico; seguido en orden de frecuencia por la porción ístmica (13% al 20%), que generalmente ocasiona la rotura tubárica. La variedad infundibular (5% al 13%) es muy rara; y excepcionalmente (2% al 3%) se implanta a nivel intramural (intersticial o cuerno uterino), que puede evolucionar hacia el estallamiento, con hemorragia y alta mortalidad. Estas localizaciones, a su vez constituyen las formas clínicas del EE tubárico. (17,23)

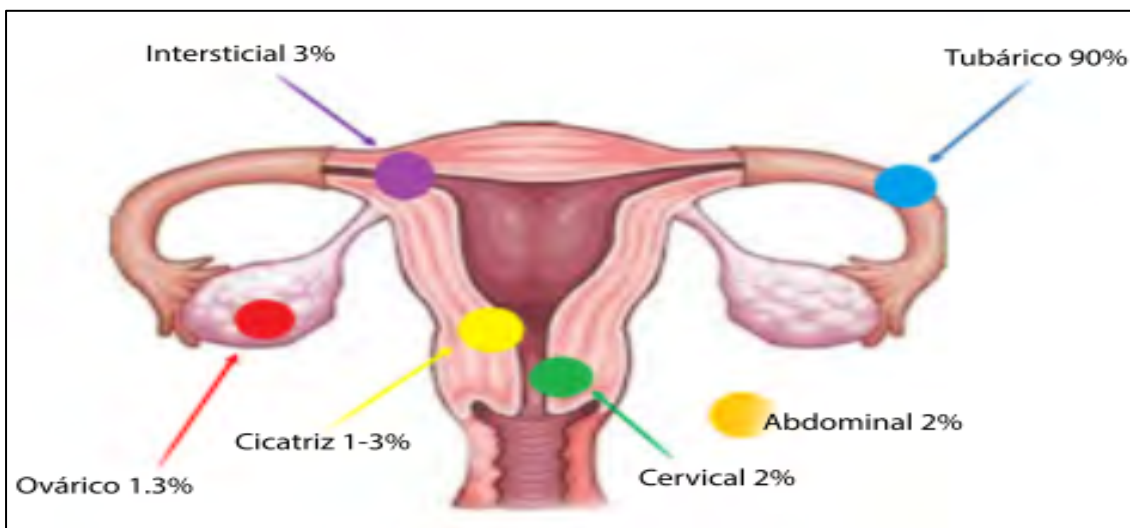


Figura 1 Localizaciones frecuentes del embarazo ectópico, Fuente: Bibliografía 23

EE tubárico bilateral: su incidencia varía entre 1/725 al 1/ 1580 del total de embarazos ectópicos, la implantación ocurre en ambas tubas. El primer caso fue publicado en 1918 y desde entonces se han reportado más de 200 casos en la literatura mundial. (1,6)

EE no tubárico: constituye una rareza y se presenta en orden de frecuencia: los abdominales (1,3%), los ováricos (0,5%) y los cervicales (0,1%). (1,32)

Embarazo cornual o intersticial: el saco gestacional se implanta en el cuerno del útero, en la porción intersticial de la trompa de Falopio, adyacente al ligamento redondo. Es una variedad rara del embarazo ectópico y sus resultados pueden ser catastróficos. Su incidencia es de 1 por cada 2500 al 5000 recién nacidos vivos. Correspondiendo a un 2% al 4% de los embarazos ectópicos. (37,45,46)

El embarazo cornual suele ser de más riesgo que las otras localizaciones ectópicas, ya que la ruptura del cuerno uterino puede provocar una hemorragia severa que puede ser causa de muerte materna. ^(37,47)

Embarazo ectópico abdominal: Es el segundo más raro después del cornual. Los embarazos abdominales se clasifican como primarios o secundarios. La mayoría son secundarios como resultado de aborto o rotura de un embarazo tubárico temprano, con implantación secundaria en la cavidad peritoneal. ^(5,48) Se asocia a una alta morbilidad y mortalidad. Su incidencia general es de 1 en 10000 nacidos vivos. La incidencia es de 10,9 a 20,6 por cada 10.000 nacimientos y de 9,2% al 14,5% por cada 1000 embarazos ectópicos. ^(5,48) El riesgo de muerte por un embarazo ectópico abdominal es 7,7 veces mayor que un embarazo tubárico y 90 veces más que uno normal. La mortalidad materna es de 0,5% a 18% y la mortalidad fetal de 40% a 95%. ^(5,15)

Embarazo intraligamentario: ocurre aproximadamente en 1/300 gestaciones ectópicas, suele deberse a penetración trofoblástica de un embarazo a través de la serosa hasta el mesosalpinx, con implantación secundaria entre las hojas del ligamento ancho. ⁽⁵⁾

Embarazo ectópico heterotópico: se da cuando una mujer tiene cualquiera de los embarazos ectópicos mencionados anteriormente en conjunto con un embarazo intrauterino. Se presenta en 1/30000 embarazos naturales, y en 1/100 técnicas de reproducción asistida. ^(1,6,25)

Embarazo ectópico cervical: es una patología extremadamente rara, representando el 0,1% del total de los embarazos ectópicos. ^(49,50) Se define como la implantación del huevo fertilizado a nivel del orificio cervical interno o por debajo de este. La incidencia es de 1 cada 1000 a 18000 gestaciones. ^(51,52) Los factores de riesgo predisponentes del EE cervical incluyen el legrado, Síndrome de Asherman, parto previo por cesárea, cirugía previa en el cérvix o en el útero, fecundación in vitro, multiparidad y miomatosis uterina. ⁽⁵³⁾

VARIANTES TERAPÉUTICAS DEL EMBARAZO ECTÓPICO

Entre los protocolos de tratamiento se encuentran el farmacológico, quirúrgico y combinado. (6,21,54,55)

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es el *gold standard* en todos los casos de EE; puede ser radical o conservador: el tratamiento radical es el más frecuente, consiste en la salpingectomía con los productos del embarazo dentro para evitar la diseminación del trofoblasto a la cavidad abdominal. Generalmente se asocia a la anexectomía ipsilateral. El tratamiento conservador consiste en la salpingostomía lineal u ordeño de la trompa, con el consiguiente mayor riesgo de diseminación o incluso persistencia de células trofoblásticas. Ambos tratamientos pueden ser realizados por vía laparoscópica o laparotomía, según el caso y las condiciones hemodinámicas del paciente y técnicas de la unidad. (6,32,56–58)

Tratamiento médico

El uso del metotrexato (MTX) para el embarazo ectópico fue propuesto después de la observación de que la replicación activa del trofoblasto en la enfermedad trofoblástica gestacional era tratada con éxito con metotrexato. El metotrexato, agente quimioterápico, es un antagonista del ácido fólico, inhibidor de la reductasa del ácido fólico que inhibe la síntesis espontánea de purinas y pirimidinas e interfiere así la síntesis de ADN y la multiplicación celular. Aunque no se ha demostrado el efecto fisiopatológico específico del metotrexato en el embarazo ectópico, se cree que induce aborto tubárico y/o reabsorción del mismo. Después de ser usado exitosamente por más de 20 años en el manejo médico del embarazo ectópico, el metotrexato ha sido ampliamente aceptado y actualmente se considera el tratamiento de elección para pacientes hemodinámicamente estables. Puede existir una conducta expectante, basada en la observación estricta del cuadro clínico, o empleando tratamiento medicamentos como el metotrexato, con el rigor de los criterios de inclusión necesarios en estos casos. (9,32,46,57,59,60)

Existen diversos protocolos de tratamiento médico, que incluyen alternativas con dosis única de metotrexato o dosis múltiple de este medicamento. La dosis única de metotrexato no ha mostrado diferencias en tasas de éxito respecto a la dosis múltiple, pero sí se asocia a menor frecuencia de efectos adversos y una menor necesidad de controles. ⁽³²⁾

El *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* recomienda uso de metotrexato sistémico en pacientes con embarazo tubárico, con niveles gonadotropina coriónica (β HCG) no superiores a 5000 IU/l, sin síntomas ni signos de complicación, ausencia de latidos cardíacos embrionarios. Segunda dosis, a los siete días, en aquellos que no haya descenso de la β HCG mayor al 15% del valor inicial, entre los días 4 y 7. En caso de falla del tratamiento médico, se ha descrito desde la intervención quirúrgica hasta el uso de embolización de la rama ascendente de la arteria uterina, provocando la necrosis del tejido trofoblástico. ^(22,23)

Con un diagnóstico temprano, la mayoría de mujeres con embarazo ectópico pueden tratarse con MTX. El rango general de éxito con el tratamiento médico en mujeres correctamente seleccionadas es cerca de 90%. En la mayoría de casos de embarazo ectópico tubárico una sola dosis de MTX de 50mg/m² intramuscular es suficiente. Puede necesitarse una segunda dosis de MTX (15% al 20% de las mujeres) y a los pacientes se les debe advertir sobre esto antes del tratamiento. Para otros tipos de embarazo ectópico, incluyendo embarazo cervical o intersticial, un tratamiento multidosis es la mejor opción. ⁽³²⁾

MTX sistémico: existen diversas pautas de administración intramuscular: monodosis (50mg/m²) o dosis múltiples (1mg/kg) en días alternos con ácido folínico, con un máximo de 4 dosis hasta que la β HCG disminuya un 15%. Otros estudios contemplan un protocolo de dosis única con posibilidad de una segunda dosis a la semana. La literatura muestra una tasa de resolución entre el 75% al 87%. ^(4,9,32,58,61,62)

MTX intraovular (de 25mg a 50mg): vía transabdominal o transvaginal guiadas por ecografía o laparoscopia, con posibilidad de aspiración previa del contenido del saco. Algunos clínicos repiten la dosis en una semana si la β HCG no ha disminuido un 15%. Su éxito varía del 60% al 88%. La tasa de complicaciones descrita es similar o inferior a la

del tratamiento sistémico. Algunos autores lo consideran como tratamiento de primera línea. Un estudio compara la administración de MTX local con el régimen sistémico monodosis con posibilidad de segunda dosis a la semana, con una eficacia similar (67,3 al 69,2% respectivamente). Tratamientos combinados con MTX local y cloruro potásico (KCl) inyectados en el saco gestacional más MTX sistémico aumentan la tasa de éxito. El KCl intraovular suele utilizarse en presencia de actividad cardíaca fetal. ^(6,58,61,63-66)

El esquema de tratamiento con metotrexato sistémico en dosis única resulta en ahorros significativos en costos directos e indirectos en comparación con el tratamiento quirúrgico convencional como la cirugía laparoscópica. El tratamiento con metotrexato resultaría 2 a 6 veces más coste-efectivo en la resolución del embarazo ectópico no complicado en comparación con el tratamiento quirúrgico. Estos ahorros en costes se deben tanto al uso reducido de material como a la estancia hospitalaria. ^(9,63,65-70)

Los criterios de inclusión y exclusión para la administración de metotrexato han sido recomendados por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología: ^(9,23,38)

Indicaciones absolutas: Paciente hemodinámicamente estable, sin sangrado activo o signos de hemoperitoneo, paciente con deseo de fertilidad, paciente en condiciones de volver para el seguimiento, paciente en el cual la anestesia general supone un riesgo y ausencia de contraindicación para el uso de metotrexato. ⁽²³⁾

Indicaciones relativas: Masa no rota de tamaño inferior a 4,0 cm, ausencia de actividad cardíaca fetal, que la β HCG no exceda un valor máximo predeterminado de 5000 mUI/ml. ⁽²³⁾

Contraindicaciones absolutas: Lactancia materna. Inmunodeficiencia. Valores anormales de creatinina ($>1,3$ mg/dL), aspartato aminotransferasa (dos veces el valor normal), alcoholismo o enfermedad hepática, discrasias sanguíneas preexistentes, úlcera péptica, enfermedad pulmonar activa y sensibilidad conocida al metotrexato. ⁽²³⁾

Contraindicaciones relativas: Saco gestacional $> 4,0$ cm. Actividad cardíaca fetal. ^(9,23,38)

VII. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

VI. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

No existen reportes estadísticos de la epidemiología del embarazo ectópico en cuanto a prevalencia y caracterización de factores de riesgo en Angola, sin embargo, el EE constituye una urgencia obstétrica frecuente, y la provincia de Benguela no está exenta de esta problemática de salud. Diariamente se asisten mujeres con esta entidad clínica, a las cuales, en su mayoría, se les realiza un tratamiento quirúrgico mutilante (salpingectomía) que impide su capacidad reproductiva futura. Tampoco se ha protocolizado el tratamiento médico conservador en las instituciones sanitarias angoleñas.

Entre los valores jerarquizados por la mujer angoleña está la capacidad de procrear y tener descendencia, incluso en algunas regiones del país constituye una condición fundamental para contraer matrimonio. Cualquier factor que lo impida es verdaderamente frustrante para la mujer y la familia.

El tratamiento médico conservador para el embarazo ectópico no está protocolizado en Angola. Ante este problema, se inició en los casos con EE no complicado, el tratamiento médico conservador con el uso de metotrexato y/o quirúrgico conservador con salpingostomía lineal, el cual permite conservar la anatomía del aparato reproductor femenino en su totalidad y por tanto su capacidad para procrear.

Existen algunas evidencias que justifican el objetivo principal y por ende la investigación:

- El EE es considerado un problema de salud pública en todo el mundo y es una de las principales causas de mortalidad materna en el primer trimestre; teniendo como consecuencia más seria y frecuente la rotura de trompa de Falopio, que puede generar una hemorragia interna. Su diagnóstico precoz a través de las herramientas tecnológicas disponibles permitirá un tratamiento conservador, bien sea médico o quirúrgico.^(22,23)
- El EE constituye un verdadero problema de salud en los momentos actuales, pues las tasas de incidencia afectan indicadores importantes en los registros diarios en Angola.⁽¹⁴⁾

- El EE es considerado una de las urgencias obstétricas donde peligra la vida de la madre y, aunque la mortalidad no es un problema de salud por su bajo índice, no deja de ser una preocupación para los ginecobstetras. ⁽¹⁵⁾
- El riesgo de muerte es 10 veces mayor que el del parto vaginal y 50 veces mayor que el del aborto inducido. Por otra parte, la posibilidad de un embarazo posterior exitoso es significativamente menor en estas mujeres, especialmente si son primíparas y mayores de 30 años. ⁽¹⁶⁾
- "Hasta el 2004, al embarazo ectópico, se debe el 5% al 12% de las muertes maternas, lo que constituye un problema no resuelto" y así lo destacan la OMS y la UNICEF. ⁽¹⁷⁾
- En los países en vías de desarrollo, el diagnóstico tardío, lo que conduce en casi todos los casos a complicaciones importantes e intervenciones quirúrgicas de emergencia, es el factor clave responsable de tales índices elevados de mortalidad en mujeres que sufren un embarazo ectópico. Sin embargo, en las instituciones de salud pública de estos países, rara vez se dispone de ecografías transvaginales y pruebas de β HCG. En consecuencia, el embarazo ectópico sigue siendo una patología que pone en riesgo la vida, a veces es mortal y su tratamiento suele requerir una intervención de emergencia que con frecuencia incluye la salpingectomía. ^(10,29,71-73)
- La disponibilidad de métodos de alta sensibilidad de detección de gonadotrofinas y el uso de ultrasonografía transvaginal de alta resolución han permitido realizar el diagnóstico precoz del EE sin llegar a complicaciones, lo cual posibilita tratamientos conservadores menos agresivos, como el uso de MTX, o cirugía conservadora. ^(1,6,16,74)

Teniendo en cuenta la importancia que lleva la procreación en el bienestar y estabilidad de la relación marital en África y particularmente en Angola, se propuso llevar a cabo esta investigación.

VIII. HIPÓTESIS

VII. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS PRINCIPAL

El tratamiento médico conservador con metotrexato es mejor que el tratamiento quirúrgico convencional mediante salpingostomía lineal para el tratamiento del embarazo ectópico no complicado en términos de permeabilidad tubárica bilateral a los tres meses del tratamiento.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS

1. Los factores de riesgo de embarazo ectópico más frecuentes en las gestantes estudiadas son: embarazo ectópico anterior, multiparidad, enfermedad inflamatoria pélvica previa, cirugías abdominopélvicas previas, enfermedades de transmisión sexual y uso de contraceptivos.
2. Las complicaciones médicas y recidivas son mínimas en ambas alternativas terapéuticas.
3. El tratamiento mediante metotrexato no requiere más cirugías de rescate que el tratamiento con salpingostomía lineal.
4. Existen factores predictores de permeabilidad tubárica y de logro exitoso de una próxima gestación: el número de abortos, los antecedentes personales y familiares de embarazo ectópico, la paridad, el uso de dispositivos intrauterinos, la administración de anticonceptivos orales.

IX. OBJETIVOS

VIII. OBJETIVOS

Objetivo primario

Demostrar la superioridad del tratamiento conservador médico con metotrexato en la permeabilidad tubárica ipsilateral a los tres meses del tratamiento, después de un embarazo ectópico no complicado (EENC) comparado con el tratamiento quirúrgico conservador mediante salpingostomía lineal.

Objetivos secundarios

1. Identificar los factores de riesgo del embarazo ectópico.
2. Identificar las complicaciones y recidivas asociadas a ambos tratamientos.
3. Determinar la necesidad de cirugía de rescate ante el fallo del tratamiento médico.
4. Identificar factores predictores de permeabilidad tubárica y logro exitoso de la gestación después del tratamiento.

X. MATERIAL Y MÉTODO

IX. MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado aleatorizado, en grupos paralelos, basado en el análisis por intención de tratamiento, que compara la permeabilidad tubárica ipsilateral después de la administración de metotrexato intramuscular con la cirugía conservadora mediante salpingostomía lineal en el embarazo ectópico no complicado.

CONTEXTO ESPACIO-TEMPORAL DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se realizó en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Benguela durante el período 2019 al 2021.

El Hospital General de Benguela es un hospital provincial de referencia, atendiendo algunos casos regionales, principalmente de las provincias de Kwanza Sul, Huambo, Huila, Bié.

El servicio de Ginecología y Obstetricia consta de 85 camas de internamiento y un edificio de consulta externa donde se atienden los casos de infertilidad y los pacientes del presente estudio.

MUESTRA

Muestra: Gestantes con diagnóstico de embarazo ectópico no complicado, que fueron remitidas al Hospital General de Benguela durante el período 2019-2021 donde se les propuso participar en el estudio. Se les informó de la intención de la investigación (**ANEXO I**) y posibles efectos secundarios. Todas las gestantes que cumplieron los criterios de inclusión aceptaron participar en el estudio. Previa firma del consentimiento informado, se aleatorizaron en dos grupos:

1. Grupo 1: Inyección de metotrexato intramuscular.
2. Grupo 2: Salpingostomía lineal.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se espera que el metotrexato tenga una proporción de permeabilidad tubárica ipsilateral del 84% (según histerosalpingografía a los tres meses), mientras que la proporción de permeabilidad tubárica ipsilateral después de un manejo quirúrgico conservador es de 75%. Con un poder de estudio del 80% y un error alfa del 5%, suponiendo un tamaño del efecto de 0,5 (moderado) y esperando un posible abandono del 2%, el tamaño de muestra probable se estimó en 204 pacientes, 102 casos en cada grupo. ⁽⁷⁵⁾

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Embarazo ectópico tubárico, asociado a títulos cuantitativos de β HCG \geq 500 mUI/ml, sin saco gestacional intrauterino.
- Diámetro de masa anexial \leq 4 cm diagnosticado por ecografía abdominal y/o transvaginal.
- Ausencia de latido cardíaco.
- Exámenes de laboratorio normales (hemograma, pruebas de coagulación, función hepática y renal).
- Estabilidad hemodinámica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Embarazo ectópico tubárico complicado.
- Embarazo ectópico no tubárico.
- Pacientes con inmunodepresión.
- Alergia al metotrexato.
- Pacientes con enfermedad respiratoria activa, discrasia sanguínea, úlcera péptica, insuficiencia renal e insuficiencia hepática.
- No acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE SALIDA DEL ESTUDIO

Si una participante decide retirarse voluntariamente del estudio, realizará el seguimiento habitual y no será retirado el derecho del tratamiento.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable resultado principal: Permeabilidad tubárica ipsilateral a los 3 meses del tratamiento (sí/no) (ANEXO II y III).

Variables secundarias: número de abortos (0-4), antecedentes personales de embarazo ectópico (sí/no), paridad (nulípara / primípara / secundípara / multípara), número de compañeros sexuales (1/2), antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica (sí/no), infecciones post aborto y post parto (sí/no), uso de DIU (sí/no), uso de anticonceptivos orales (sí/no), antecedente familiar de embarazo ectópico (sí/no), cirugía pélvica y/o abdominal previa (sí/no), cesárea anterior (sí/no), edad materna mayor de 30 años (sí/no), enfermedades de transmisión sexual (sí/no), germen causal (sin infección / clamidia / gonococo / micoplasma / varias), microcirugía tubárica (sí/no), salpingectomía previa (sí/no) (ANEXO II y III).

Variables resultado secundarias: sintomatología (sí/no) (dolor abdominal, amenorrea, sangrado vaginal, dolor hipogástrico), localización del EE (derecha / izquierda), localización dentro de la trompa (ampular / cuerpo / fimbrias), imagen anexial al 7º día (sin imagen / disminución de tamaño / persistencia de la imagen), logro de embarazo (sí/no), término exitoso de la gestación (sí/no), nuevo embarazo ectópico (sí/no), efectos secundarios del MTX (sí/no), complicaciones asociadas a la cirugía (sí/no), valores de β HCG (días 0-3-7-14), valores de Hb (días 0-7), valores de Hto (días 0-7), tiempo de estancia hospitalaria (días).

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Visita de inicio: Administración del tratamiento

Grupo 1: En el grupo de tratamiento médico se administró una dosis única intramuscular de 50mg/m²/Sc de metotrexato. Se realizó seguimiento con β HCG los días 0, 3, 7 y 14, y la ecografía ginecológica abdominal o transvaginal los días 0 y 7. Ante la ausencia de descenso de β HCG o su aumento en el cuarto día después del inicio del tratamiento, se aplicó una segunda dosis de metotrexato intramuscular con igual seguimiento.

Grupo 2: El tratamiento quirúrgico se efectuó mediante la técnica de salpingostomía lineal. Se realizó seguimiento con β HCG los días 0, 3, 7 y 14, y ecografía ginecológica abdominal o transvaginal los días 0 y 7. Ante la ausencia de descenso de β HCG o su aumento en el cuarto día después del inicio del tratamiento, se aplicó una dosis de metotrexato intramuscular con igual seguimiento, teniendo en cuenta la posibilidad de persistencia de células trofoblásticas.

Visita a los tres meses: histerosalpingografía y video-laparoscopia contrastada

A los tres meses del tratamiento se valoró la permeabilidad tubárica mediante histerosalpingografía (HSG) y video-laparoscopia contrastada (VLC). Ambas técnicas permiten valorar la integridad y funcionabilidad de la trompa. La HSG utiliza contraste yodado mientras que la VLC usa el azul de metileno como contraste. Además de HSG y VLC, se realizaron pruebas de función hepática y renal.

Visita a los dos años: valoración de la fertilidad posterior al tratamiento

A las pacientes se les realizó seguimiento en consulta de infertilidad del hospital por un período de dos años con un protocolo de estudio para evaluar su función tubárica. A las pacientes que consiguieron la gestación, se les ofreció seguimiento hasta la terminación de ésta. (**Tabla I**)

Tabla 1 Cronograma del estudio

| | Día 0 | Día 3 | Día 7 | Día 14 | 3 meses | 2 años |
|-------------------------------|-------|-------|-------|--------|---------|--------|
| Diagnóstico del EENC | X | | | | | |
| Aleatorización | X | | | | | |
| Consentimiento informado | X | | | | | |
| Seguimiento | | | | | | |
| Ecografía abdominal o vaginal | X | | X | | | |
| β HCG | X | X | X | X | | |
| Analítica | X | | X | | | |
| Histerosalpingografía y VLC. | | | | | X | |
| Gestación | | | | | | X |

PROCEDIMIENTOS PARA REGISTRAR Y REPORTAR EVENTOS ADVERSOS

Se estableció un protocolo para el registro y notificación de eventos adversos relacionados con el tratamiento en ambos grupos mediante un documento de declaración de efectos secundarios. En caso de aparecer efectos adversos, se estableció

que las pacientes realizarían un seguimiento más cercano hasta la resolución del evento adverso.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron como porcentaje y las cualitativas como media (desviación estándar) o mediana y rango intercuartílico.

Para comparar la efectividad de los tratamientos en cuanto a la permeabilidad tubárica, se utilizó un modelo de regresión logística múltiple, situando como variable dependiente la presencia o ausencia de permeabilidad tubárica y como variables independientes el tipo de tratamiento, la paridad, el uso de los anticonceptivos orales. Se reportan odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95%.

Las variables categóricas se compararon mediante el test de chi-cuadrado y las variables cuantitativas mediante el la U de Mann Withney o la T de Student. Se reportan valores de p.

Se aplicó la Prueba de Friedman para más de dos grupos relacionadas para verificar cambios en el descenso de los valores de la hormona β HCG en los tiempos 0, 3, 7 y 14 de forma global y en ambos grupos de tratamiento. Se realizó un análisis de la distribución de los valores de la hormona β HCG, en el que se estimó el valor del coeficiente de determinación (R^2).

Todos los análisis se llevaron a cabo con el software SPSS® (versión 26.0). Un p valor inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA INVESTIGACIÓN

El investigador cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki, las Pautas de Buenas Prácticas Clínicas del *International Conference on Harmonization* (ICH) y en total conformidad con las regulaciones pertinentes.

El protocolo, el formulario de consentimiento informado (**ANEXO I**), la hoja de información del participante y cualquier documento aplicable, así como cualquier

modificación de los mismos, se enviaron a un comité de ética (CE) y una Autoridad reguladora apropiados para su aprobación por escrito. El estudio no comenzó hasta la aprobación del CE y el consentimiento del director.

Se solicitó autorización para la realización de esta pesquisa en humanos a la comisión de ética del Ministerio de Salud de Angola (**ANEXO IV**) y a la Comisión Científica del Hospital General de Benguela (**ANEXO V**).

XI. RESULTADOS

X. RESULTADOS

En el periodo 2019-2021, 204 gestantes cumplieron los criterios de inclusión. Se aleatorizaron en dos grupos: 102 al grupo de tratamiento médico mediante metotrexato y 102 al grupo de tratamiento quirúrgico mediante salpingostomía lineal. No hubo pérdidas de seguimiento. Se incluyeron 204 para el análisis.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

En la Tabla 2 se muestran las características demográficas de la muestra. No hubo diferencias en los datos demográficos entre los grupos, excepto para la región urbana, que predominó entre las que se trataron con el medicamento, y la región rural entre las que fueron intervenidas quirúrgicamente. El mayor porcentaje de las gestantes tratadas provinieron de Benguela (49,5%), sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

La edad media de las gestantes sometidas a tratamiento médico fue de 24,9 años. El 14,7% (30/204) eran nulíparas, el 35,8% (73/204) tenían dos gestaciones previas, y un 17,1% (35/204) tenían tres o más gestaciones (**Tabla 2**).

Un 78,4% de las gestantes no tenían antecedente de aborto, el 5,9% de ellas tuvieron de dos a tres abortos, con una media de 0,31 y valor máximo de tres abortos. De las pacientes que abortaron, podemos observar que predominaron los abortos provocados con 16,2% (33/204) (**Tabla 2**).

Tabla 2 Características demográficas de la población de estudio

| | Quirúrgico (n=102) | Médico (n=102) | Total (n=204) |
|---|--------------------|----------------|---------------|
| Edad, media (DS) | 24,2 (4,2) | 25,5 (4,3) | 24,8 (4,3) |
| Edad de inicio actividad sexual, media (DS) | 15,46 (1,65) | 15,55 (1,51) | 15,5 (1,57) |
| Edad gestacional al diagnóstico, media (DS) | 7,02 (1,12) | 6,83 (1,10) | 6,93 (1,11) |
| Municipio de origen, n (%) | | | |
| Benguela | 50 (49,1%) | 51 (50%) | 101 (49,5%) |
| Otros | 52 (50,9%) | 51 (50%) | 103 (50,5%) |
| Región, n (%) | | | |
| Urbana | 49 (48%) | 63 (61,8%) | 112 (54,9%) |
| Rural | 53 (52%) | 39 (38,2%) | 92 (45,1%) |
| Estado civil, n (%) | | | |
| Soltera | 42 (41,2%) | 37 (36,3%) | 79 (38,7%) |
| Casada | 60 (58,8%) | 65 (63,7%) | 125 (61,3%) |
| Escolaridad, n (%) | | | |
| Primaria | 40 (39,2%) | 32 (31,4%) | 72 (35,3%) |
| Media | 53 (52%) | 63 (61,8%) | 116 (56,9%) |
| Superior | 9 (8,8%) | 7 (6,9%) | 16 (7,8%) |
| Número de gestaciones, n (%) | | | |
| 0 | 20 (19,6%) | 10 (9,8%) | 30 (14,7%) |
| 1 | 34 (33,3%) | 32 (31,4%) | 66 (32,4%) |
| 2 | 33 (32,4%) | 40 (39,2%) | 73 (35,8%) |
| 3 | 5 (4,9%) | 3 (2,9%) | 8 (3,9%) |
| 4 | 3 (2,9%) | 1 (1%) | 4 (2%) |
| 5 | 5 (4,9%) | 10 (9,8%) | 15 (7,4%) |
| 6 | 2 (2,0%) | 6 (5,9%) | 8 (3,9%) |
| Número de abortos, n (%) | | | |
| 0 | 82 (80,4%) | 78 (76,5%) | 160 (78,4%) |
| 1 | 15 (14,7%) | 17 (16,7%) | 32 (15,7%) |
| 2 | 3 (2,9%) | 2 (2%) | 5 (2,5%) |
| 3 | 2 (2%) | 5 (4,9%) | 7 (3,4%) |
| Tipo de aborto, n (%) | | | |
| Sin antecedente de aborto | 82 (80,4%) | 78 (76,5%) | 160 (78,4%) |
| Espontáneo | 4 (3,9%) | 5 (4,9%) | 10 (4,9%) |
| Provocado | 15 (14,7%) | 18 (17,6%) | 33 (16,2%) |
| Espontáneo y provocado | 1 (1%) | 1 (1%) | 2 (1,0%) |

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL EMBARAZO ECTÓPICO

El 100% de las gestantes mostró alguna de las manifestaciones clásicas de la entidad: dolor abdominal (100%), amenorrea (100%), sangrado vaginal (56,9%) y dolor hipogástrico (96,1%), sin diferencias entre los grupos de tratamiento. No hubo diferencias en la localización del embarazo ectópico en ambos grupos, siendo derecho más frecuentemente que izquierdo (74,5% vs 25,5%; $p=0,52$). Tampoco hubo diferencias en la localización del EE dentro de la trompa, siendo ampular en el 96,1% de los casos, y en las fimbrias en el 3,9% restante. No se encontró ningún caso de embarazo cornual (**Tabla 3**).

Tabla 3 Distribución de las gestantes según características clínicas del embarazo ectópico y tipo de tratamiento

| | Quirúrgico (n=102) | | Médico (n=102) | | Total (n=204) | | P |
|--|--------------------|-------|----------------|-------|---------------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Sintomatología | | | | | | | |
| Dolor abdominal | 102 | 100% | 102 | 100% | 204 | 100% | 1,00 |
| Amenorrea | 102 | 100% | 102 | 100% | 204 | 100% | |
| Sangrado vaginal | 58 | 56,9% | 58 | 56,9% | 116 | 56,9% | |
| Dolor hipogástrico | 98 | 96,1% | 98 | 96,1% | 196 | 96,1% | |
| Localización embarazo ectópico | | | | | | | |
| Derecho | 78 | 76,5% | 74 | 72,5% | 152 | 74,5% | 0,52 |
| Izquierdo | 24 | 23,5% | 28 | 27,5% | 52 | 25,5% | |
| Localización embarazo ectópico tubárico | | | | | | | |
| Ampular | 98 | 96,1% | 98 | 96,1% | 196 | 96,1% | 1,00 |
| Cuerno | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Fimbrias | 4 | 3,9% | 4 | 3,9% | 8 | 3,9% | |

FACTORES DE RIESGO DE EMBARAZO ECTÓPICO

En orden descendente los cinco factores que más se destacaron: los antecedentes personales de enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedades de transmisión sexual, el uso de anticonceptivos orales y el antecedente de embarazo ectópico. Un 34,8% de las mujeres tuvieron alguna enfermedad de transmisión sexual, la clamidia y el gonococo fueron los gérmenes más frecuentes. Un 19,7% tenían antecedentes de cirugía tubárica previa (microcirugía o salpingectomía previas) y un 14,2% de cirugía abdomino-pélvica previa. (**Tabla 4**).

Tabla 4 Distribución porcentual de los factores de riesgo descritos relacionados con el embarazo ectópico según grupos de tratamiento

| Factores de riesgo | Quirúrgico (n=102) | | Médico (n=102) | | Total (n=204) | |
|---|--------------------|-------|----------------|-------|---------------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Número de EE previos | | | | | | |
| 0 | 89 | 87,3% | 84 | 82,4% | 173 | 84,8% |
| 1 | 11 | 10,8% | 17 | 16,7% | 28 | 13,7% |
| 2 | 1 | 1,0% | 1 | 1,0% | 2 | 1,0% |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 1 | 1,0% | 0 | 0 | 1 | 0,5% |
| Paridad | | | | | | |
| Nulípara | 65 | 63,7% | 54 | 52,9% | 119 | 58,3% |
| Primípara | 26 | 25,5% | 31 | 30,4% | 57 | 27,9% |
| Secundípara | 5 | 4,9% | 1 | 1,0% | 6 | 2,9% |
| Múltipara | 6 | 5,9% | 16 | 15,7% | 22 | 10,8% |
| Número de compañeros sexuales | | | | | | |
| 1 | 89 | 87,3% | 95 | 93,1% | 184 | 90,2% |
| 2 | 13 | 12,7% | 7 | 6,9% | 20 | 9,8% |
| Antecedente de EIP | 68 | 66,7% | 56 | 54,9% | 124 | 60,8% |
| Infección postaborto y postparto | 1 | 1,0% | 0 | 0 | 1 | 0,5% |
| DIU | 5 | 4,9% | 9 | 8,8% | 14 | 6,9% |
| Anticonceptivos orales | 27 | 26,5% | 17 | 16,7% | 44 | 21,6% |
| Antecedente de EE | 13 | 12,7% | 18 | 17,6% | 31 | 15,2% |
| Antecedente familiar de EE | 7 | 6,9% | 19 | 18,6% | 26 | 12,7% |
| Antecedente de sepsis postaborto | 5 | 4,9% | 10 | 9,8% | 15 | 7,4% |
| Antecedente de cirugía abdominopélvica | 10 | 9,8% | 19 | 18,6% | 29 | 14,2% |
| Cesárea anterior | 3 | 2,9% | 2 | 2,0% | 5 | 2,5% |
| Edad > 30 años | 6 | 5,9% | 8 | 7,8% | 14 | 6,9% |
| ETS | 35 | 34,3% | 36 | 35,3% | 71 | 34,8% |
| Germen causal | | | | | | |
| Sin infección | 67 | 65,7% | 66 | 64,7% | 133 | 65,2% |
| Clamidia | 13 | 12,7% | 5 | 4,9% | 18 | 8,8% |
| Gonococo | 6 | 5,9% | 12 | 11,8% | 18 | 8,8% |
| Mycoplasma | 5 | 4,9% | 7 | 6,9% | 12 | 5,9% |
| Varias | 11 | 10,8% | 12 | 11,8% | 23 | 11,3% |
| Microcirugía tubárica | 9 | 8,8% | 6 | 5,9% | 15 | 7,4% |
| Salpingectomía previa | 8 | 7,8% | 17 | 16,7% | 25 | 12,3% |

En la **Figura 2** se resume la distribución porcentual de los principales factores de riesgo presentes en la población de estudio.

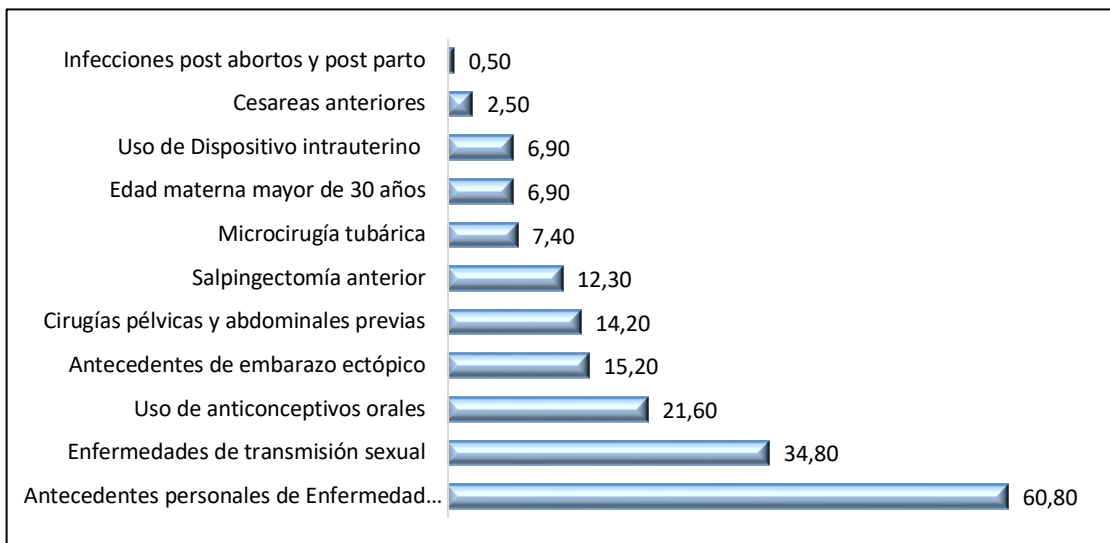


Figura 2 Distribución porcentual de los principales factores de riesgo de embarazo ectópico

ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO

La permeabilidad tubárica, medida mediante histerosalpingografía a los tres meses de tratamiento, mostró diferencias significativas a favor del tratamiento médico 93,1% (95/102) si se compara con el tratamiento quirúrgico 79,4% (81/102) ($p=0,002$) (Tabla 5). Este resultado fue similar a los datos obtenidos en la video laparoscopia contrastada 94,1% (96/102) y 82,4% (84/102) respectivamente ($p=0,004$). No hubo diferencias en el aspecto ecográfico de la imagen anexial a los siete días del tratamiento.

El 51% (52/102) de las mujeres tratadas con metotrexato consiguieron una nueva gestación, respecto al 36,3% (37/102) de mujeres tratadas quirúrgicamente ($p=0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de mujeres que lograron un término exitoso de la gestación (25,5% vs 34,3%, $p=0,08$) (Tabla 5).

Tabla 5 Resultado de histerosalpingografía y la video laparoscopia y término exitoso de la gestación

| | Quirúrgico (n=102) | | Médico (n=102) | | Total (n=204) | | P |
|---|--------------------|-------|----------------|-------|---------------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Resultado de la ecografía abdominal y/o transvaginal el día 7 | | | | | | | |
| Sin imagen anexial | 65 | 63,7% | 60 | 58,8% | 125 | 61,3% | 0,47 |
| Diminución de tamaño de la imagen anexial | 37 | 36,3% | 41 | 40,20 | 78 | 38,2% | 0,56 |
| Persistencia de la imagen anexial | 0 | 0 | 1 | 1,0% | 1 | 0,5% | 0,15 |
| Permeabilidad tubárica | | | | | | | |
| Según histerosalpingografía | 81 | 79,4% | 95 | 93,1% | 176 | 86,3% | 0,002 |
| Según video laparoscopia | 84 | 82,4% | 96 | 94,1% | 180 | 88,2% | 0,004 |
| Gestación posterior | | | | | | | |
| Logro del embarazo | 37 | 36,3% | 52 | 51,0% | 89 | 43,6% | 0,01 |
| Término exitoso de la gestación | 26 | 25,5% | 35 | 34,3% | 61 | 29,9% | 0,08 |

En **Figura 3** se realiza un análisis de comparación del tiempo transcurrido después del tratamiento para que la paciente logre un embarazo entre los dos grupos de estudio. La tasa de gestación después de EE fue mayor en el grupo metotrexato durante los primeros nueve meses después del tratamiento; después de este periodo no se observan diferencias en la tasa de gestación entre los grupos ($p=0,157$) (**Tabla 5**).

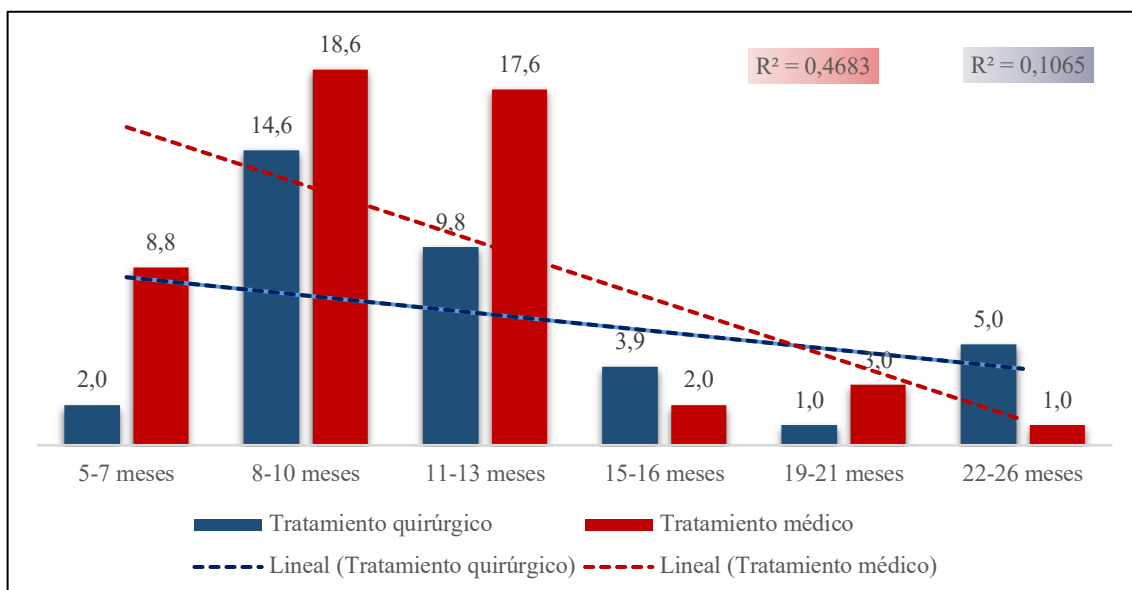


Figura 3 Distribución porcentual del logro de embarazo según meses después del evento

COMPORTAMIENTO DE LA β HCG:

En la **Tabla 6** se muestra las medianas de los valores evolutivos de la β HCG y los valores de hemoglobina y hematocrito al ingreso y a los 7 días del tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en los valores de β HCG los días 0, 3, 7 y 14 del tratamiento; tampoco en los valores de la hemoglobina y del hematocrito, ni en la estancia hospitalaria.

Tabla 6 Mediana y rango intercuartílico de los valores de la hormona β HCG, hemoglobina y hematocrito según día de su cuantificación y tipo de tratamiento conservador

| | Tratamiento Quirúrgico (n=102) | Tratamiento Médico (n=102) | Total (n=204) | p |
|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------|-------|
| Valores de la βHCG (mUI/ml) | | | | |
| Día 0 | 733 (632-3,816) | 741 (632-2,400) | 733 (632-3,816) | 0,929 |
| Día 3 | 255 (218-1,865) | 252 (218-980) | 255 (218-980) | 0,830 |
| Día 7 | 93 (73-783) | 96 (73-117) | 93 (73-317) | 0,903 |
| Día 14 | 28 (25-48) | 28 (24-48) | 28 (24-48) | 0,653 |
| Resultados de la Hemoglobina (g/dl) | | | | |
| Día 0 | 12,80 (12,30-13,60) | 12,80 (12,30-13,80) | 12,80 (12,30-13,80) | 0,712 |
| Día 7 | 13,30 (13,00-13,30) | 13,30 (13,00-13,50) | 13,30 (13,00-13,50) | 0,165 |
| Resultado del Hematocrito (%) | | | | |
| Día 0 | 40 (40-42) | 40 (40-42) | 40 (40-42) | 0,967 |
| Día 7 | 41 (40-41) | 41 (40-42) | 41 (40-41) | 0,227 |
| Tiempo de estancia hospitalaria | 6,0 (4,2-8,0) | 6,0 (5,0-8,0) | 6,0 (5,0-8,0) | 0,663 |

Las **Figura 4 y 5** muestran el descenso de los valores de la β HCG: en ambos grupos hubo un descenso en los primeros tres días después de implementado el tratamiento y siguió bajando en los días subsecuentes hasta la última determinación en día 14.

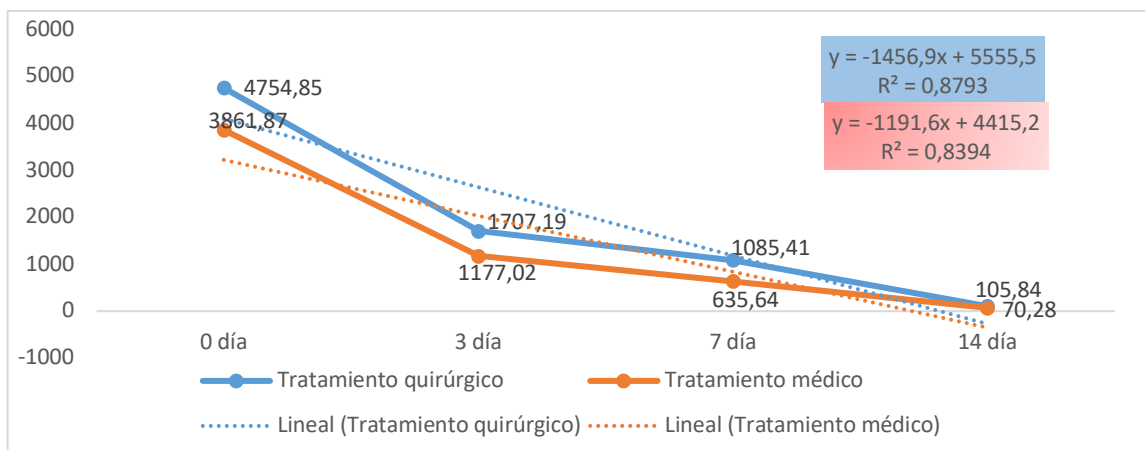


Figura 4 Distribución de los valores de la hormona β HCG según el tipo de tratamiento

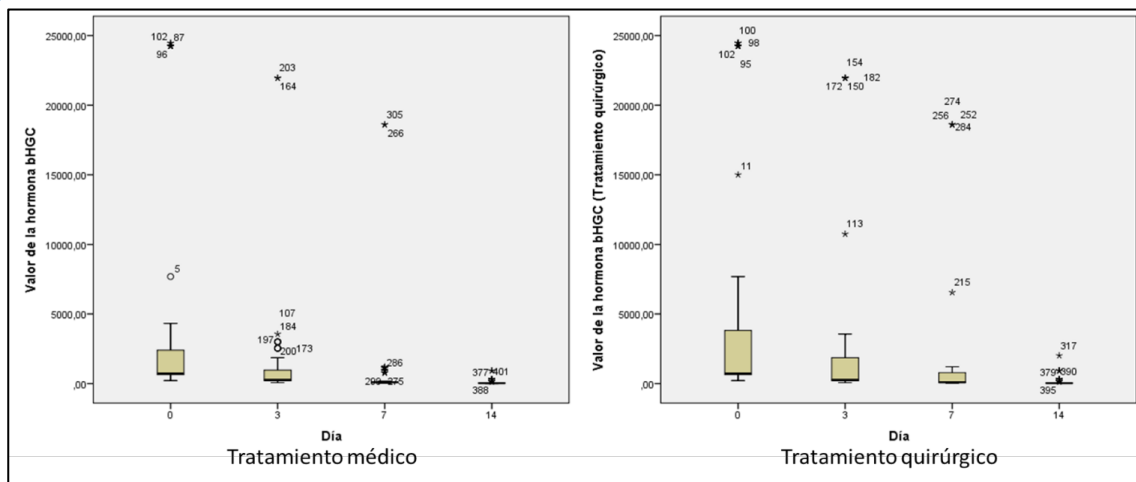


Figura 5 Comportamiento de la hormona β HCG desde el día 0 hasta el día 14 en ambos tratamientos

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS

Seis mujeres del grupo de tratamiento con metotrexato (5,9%) requirieron una segunda dosis de tratamiento. Hubo un caso que requirió una cirugía ya que al tercer día después del tratamiento el nivel de β HCG había aumentado. Cinco mujeres (4,9%) del grupo de tratamiento quirúrgico requirieron una dosis de metotrexato. El porcentaje de nueva gestación ectópica fue mayor en el grupo tratado mediante salpingostomía (6,9%) que en el grupo tratado con medicación (2%) ($p=0,04$). (**Tabla 7**)

Respecto a las complicaciones de los distintos tratamientos, una paciente presentó una estomatitis después del tratamiento con MTX; y no se registraron complicaciones relacionadas con la cirugía en el grupo de tratamiento quirúrgico.

En la **Tabla 7** se demuestran los casos que tuvieron necesidad de dosis suplementaria de metotrexato y cirugía de rescate en ambos grupos de tratamiento; la cirugía de rescate mediante laparoscopia ocurrió en un caso en cada grupo.

Tabla 7 Complicaciones asociadas a los distintos tratamientos

| | Quirúrgico (n=102) | Médico (n=102) | Total (n=204) | P |
|--|--------------------|----------------|---------------|------|
| Dosis complementaria de metotrexato, n (%) | 5 (4,9%) | 6 (5,9%) | 11 (5,4%) | 0,37 |
| Cirugía de rescate, n (%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 2 (0,5%) | 0,15 |
| Nuevo embarazo ectópico, n (%) | 7 (6,9%) | 2 (2%) | 9 (4,4%) | 0,04 |

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES PREDICTIVOS PARA LOGRAR LA PERMEABILIDAD TUBÁRICA EN PRÓXIMAS GESTACIONES

En el análisis multivariado de las variables predictivas para permeabilidad tubárica se demostró que el tratamiento médico ($p=0,002$), la nuliparidad ($p=0,002$) y el uso de anticonceptivos orales ($p=0,016$) constituyeron factores predictivos de permeabilidad tubárica. Las pacientes sometidas a tratamiento médico tuvieron 5,38 veces más probabilidad de que sus trompas se permeabilizaran que aquellas sometidas al tratamiento quirúrgico (IC95%: 1,86-15,59). La nuliparidad fue un factor protector de permeabilidad tubárica (OR=0,10; IC95% 0,03-0,45); sin embargo, fue casi ocho veces más probable no permeabilizar las trompas con el antecedente de uso de anticonceptivos orales (OR=7,75; IC95% 1,46-41,1). (**Tabla 8**)

Tabla 8 Factores predictivos de permeabilidad tubárica según resultado de la HSG en el modelo de regresión logística

| Variables | P | OR | 95% CI | |
|------------------------|-------|-------|----------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Tratamiento médico | 0,002 | 5,388 | 1,861 | 15,599 |
| Nulípara | 0,002 | 0,108 | 0,026 | 0,453 |
| Secundípara | 0,637 | 1,802 | 0,157 | 20,735 |
| Anticonceptivos orales | 0,016 | 7,750 | 1,462 | 41,078 |

XII. DISCUSIÓN

XI. DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que el uso de metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico no complicado es factible en Angola, con una eficacia superior al tratamiento quirúrgico conservador mediante salpingostomía lineal, en cuanto a permeabilidad tubárica y logro de un embarazo intra útero o normal. Tal como lo describe Uche-Nwidagu et al. ⁽⁴⁾ en la Alex Ekwueme Federal University Teaching Hospital, Abakaliki, southeast en Nigeria. Esto es de suma importancia en la población angoleña ya que a pesar de que el tratamiento con metotrexato para el embarazo ectópico es antiguo, en Angola ninguna institución lo usaba hasta entonces.

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y DEMOGRÁFICA DEL EMBARAZO ECTÓPICO NO COMPLICADO

En nuestro estudio la edad gestacional media al diagnóstico de embarazo ectópico fue de 6,93 semanas, casi idéntica a la observada por Miranda-Flores et al.⁽²¹⁾ que encontró 7 semanas e ligeramente superior a la encontrada por Guzzo et al.⁽⁷⁶⁾ que tuvo 6,2 semanas,^(1,2) resultado que difiere al obtenido por Nunes et al.⁽⁷⁷⁾ 4,6 semanas, posiblemente por la llegada temprana de las pacientes al hospital y el entrenamiento del equipo médico para sospechar precozmente el diagnóstico.

La mayoría de mujeres del estudio fueron de procedencia urbana (54,9%), resultado parecido al obtenido por Anyanwu y Titilope ⁽⁷²⁾ (65,1%). La procedencia podría ser de gran ayuda para trazar estrategias preventivas y evitar un nuevo episodio de EE en las mujeres con antecedentes de esta entidad clínica. La procedencia se relaciona con el nivel de instrucción y la relativa lejanía a los servicios de salud, lo que podría dificultar la llegada de estas gestantes a las unidades de salud con mejores condiciones y equipamiento facilitando así su diagnóstico y consecuente tratamiento; esto ocurre con frecuencia en nuestro medio.

En relación al número de gestaciones, los resultados de la presente investigación fueron similares a los obtenidos por Zambrano-Gamboa, ⁽⁹⁾ cuya media fue de 2,7 gestaciones, la nuestra fue de 2, con un máximo de 6. A medida que se incrementa el número de

gestaciones existen alteraciones anatomo-funcionales que pueden ocasionar trastornos en la motilidad y en la implantación.

A pesar de que los antecedentes de abortos constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de un embarazo ectópico, en nuestro estudio el 78,4% (160/204) de las mujeres no tenían este antecedente; resultado casi parecido al obtenido por Mpiima et al.(78) en un hospital terciario de Uganda (80%), resultados un poco superiores a los encontrados por Tavares et al.(79) en un estudio realizado en un Hospital Universitario de Brazil que tuvo un 59,5% e Omar et al. (80) en un hospital terciario de Malasia en el que 61,6% de las mujeres no tenían antecedentes de aborto.

FACTORES DE RIESGO DEL EMBARAZO ECTÓPICO

Tal como se muestra en la **Figura 2** los factores predisponentes para un embarazo ectópico más prevalentes en nuestro estudio fueron:

Antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica

El antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica fue el factor de riesgo que más se evidenció en la muestra estudiada 124/204 (60,8%), en un porcentaje mayor que otras series reportadas: Uche-Nwidagu et al.(4) reporta un 44,9% de mujeres con EE y enfermedad inflamatoria pélvica; según Mpiima et al.(78) la enfermedad inflamatoria pélvica previa fue un factor de riesgo asociado a EE en su muestra.

Resulta interesante señalar que la mujer angoleña tiene dentro de sus costumbres la excesiva higiene genital a través de duchas vaginales, que podrían alterar la flora microbiana y predisponer a estos procesos patológicos. Existen elementos de índole cultural que podrían explicar estos procesos, tales como estar en una relación polígama que podría conducir a tener mayor riesgo de tener enfermedades de transmisión sexual,(73) que asociados con otros factores de riesgos que puedan existir concomitantes o no como abortos inseguro que es frecuente en nuestro medio la poca calidad de la salud pública dada por la lejanía de las unidades de salud que aún existen asociado a la dificultad de transportación pública y la multiparidad que aún se percibe en la mujer angoleña predisponen a las infecciones.

Antecedente de enfermedades de transmisión sexual

Chlamydia trachomatis y *Neisseria gonorrhoeae* estuvieron presentes en el 8,8% de los casos estudiados. Dichos gérmenes ocasionan una enfermedad inflamatoria pélvica que provoca obstrucción de las tubas uterinas impidiendo que el embrión pase y se implante en el útero, favoreciendo el EE. Además, la infección puede provocar alteraciones significativas en las tubas generando disminución del número y del movimiento de los cilios, con estrechamiento de la luz tubárica, creación de mallas intratubáricas, formación de micro divertículos y destrucción de las fimbrias. La infección recurrente por clamidia causa inflamación intraluminal y con depósitos de fibrina y adherencias tubáricas. (23,25,32,78,80-83)

Existen estudios que sugieren que la infección por clamidia y gonococo aumenta el riesgo de EE cuatro veces en comparación con mujeres sanas. (29,31,32) A medida que la mujer sufra más infecciones, el riesgo se incrementará. Las infecciones por clamidia derivan en la producción de la PROKR2, una proteína con características quimiotácticas que favorece la implantación del cigoto en la trompa de Falopio dañada. (22,23,78,82,84)

El Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Benin demostró elevadas proporciones de mujeres con EE con evidencia serológica de infección con *Chlamydia trachomatis*, siendo responsable de una parte de la incidencia de EE en esa ciudad. (82)

En la presente investigación, las infecciones de transmisión sexual se relacionaron con antecedentes de inflamación pélvica, con el inicio precoz de la actividad sexual, con el nivel de escolaridad y el estado civil, como podemos ver que el 60,8% de las gestantes presentaron antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica; el promedio de edad de iniciaron de la actividad sexual en ambos grupos fue de 15 años; el 92,2% presentaron un nivel primario y medio de escolaridad, pudiendo estar relacionado con el bajo nivel de educación sanitaria, y el 38,7% de los casos con el estado civil soltero, asociado a la inestabilidad en las parejas. (72)

Es probable que la inestabilidad de las parejas sea un factor de riesgo para padecer enfermedades de transmisión sexual, y por ende asociarse al embarazo ectópico. (72,73,85,86) Sin embargo, en la presente investigación se encontró que los convivientes casados

presentaron mayor porcentaje de EE (61,3%); esto nos lleva a pensar que la poligamia y las relaciones no protegidas extramaritales pueden explicar este hallazgo. Tal sucede en el estudio de Olamijulo et al.⁽⁷³⁾ que tuvo 53,2% de las casadas asociando probablemente a la poligamia y relaciones extra-maritales no protegidas favoreciendo así a las infecciones.

El nivel de instrucción o escolaridad quizás tenga que ver con el bajo nivel de conocimientos o educación sanitaria, relacionado con los hábitos higiénicos y deficiente atención de salud en el diagnóstico y manejo de enfermedades inflamatorias pélvicas e infecciones de transmisión sexual, promiscuidad sexual, inicio precoz de relaciones sexuales y múltiples parejas. En la presente investigación, en la mayoría se constató el nivel medio de escolaridad. No obstante, existen investigadores que obtuvieron asociación entre el nivel de instrucción superior y EE.⁽⁷²⁾

Uso de anticonceptivos orales

El uso de drogas anticonceptivas y la enfermedad inflamatoria pélvica fueron hallazgos obtenidos como factores de riesgo en múltiples investigaciones; Mindjah et al.⁽²⁹⁾ demostraron el uso de drogas anticonceptivas es un factor de riesgo para EE con un OR=3,01 [IC 95% 1,04-8,69] y la enfermedad inflamatoria pélvica previa OR=13,18 [IC95% 6,19-27,42].

Sería oportuno profundizar en este aspecto, con el objetivo de precisar las drogas que más inciden en el EE, dato que no fue recogido, y que podría trazar estrategias preventivas para mitigar la frecuencia de EE.⁽⁸⁷⁾

Antecedente personal y familiar de EE

Los antecedentes de EE sea familiares o personales se presentaron en 12,7% y 15,2% de los casos. En la literatura no se reportan hallazgos de esta magnitud, sin embargo, existen evidencias demostradas del papel de la genética en la aparición del EE.^(22,23,39,48,84) No se han realizado estudios de epidemiología genética de estrategia familiar con el objetivo de conocer la agregación familiar y la heredabilidad de esta afección en Angola. Sería una recomendación para próximas investigaciones como inicio para abordar el papel de los genes en la afección.

Factores genéticos y ambientales suelen modular la ocurrencia del EE. La existencia de ARNs no codificantes con longitud entre 21 y 24 nucleótidos regulan algunos procesos

como la implantación y la vida fetal temprana. Futuros estudios se enfocan para demostrar cómo estos microARN regulan la expresión de genes asociados al EE tales como VEGFA, EGFR, ESR1 y genes responsables de la respuesta inmune en el EE. ⁽³⁹⁾

En varias investigaciones se obtuvieron similares resultados. Zambrano-Gamboa et al. ⁽⁹⁾ obtuvieron una frecuencia de antecedentes positivos de EE en el 16,7% de los casos, similar al de la presente investigación. Después de un embarazo ectópico, el riesgo de un segundo EE es del 10% al 25%. ^(4,32,44,81)

Antecedente de cirugía abdomino-pélvica

Según nuestra serie un 14,2% de las gestantes tenían dicho antecedente; Nunes et al ⁽⁷⁷⁾ refieren un 14,3%. ^(4,23,73)

Salpingectomía anterior - Microcirugía tubárica

Este factor ocupó el sexto y séptimo lugar de los factores estudiados. La cirugía tubárica ocasiona la interrupción anatómica de la trompa de Falopio por complicaciones como una cirugía inadecuadamente desarrollada, infección, anomalía congénita o tumores. La disrupción anatómica puede producir un empeoramiento de la actividad ciliar tubárica. Un embarazo ectópico es más probable que se presente posteriormente de una cirugía tubárica de reconstrucción. En la serie presentada, un 7,4% y 12,3% de las pacientes tenían antecedentes de microcirugía tubárica y salpingectomía previa, respectivamente. ^(4,87)

Edad biológica

Los resultados obtenidos en relación con la edad biológica de las gestantes participantes en el estudio (media de 24,8 años; rango 18-37 años) fueron similares a los obtenidos por Boychuk et al. ⁽³⁸⁾ que tuvo una media 25,3 años ($\pm 1,75$), e por Nunes et al. ⁽⁷⁷⁾ que obtuvo una media de edad de 27,5 años (rango 15-41 años); por Miranda-Flores et al. ⁽²¹⁾ que estudió 222 gestantes cuya media fue de 34,5 años (rango 24-40 años); y por Guzzo ⁽⁷⁶⁾ en el que obtuvo una edad media de 29,6 años (rango 21-40 años).

El riesgo del EE aumenta con la edad ya que, con el avance de la edad materna existe pérdida de la actividad mioeléctrica de las trompas de Falopio. Así, las mujeres con edades entre 35 y 44 años tienen de tres a cuatro veces más riesgo de un EE que la gestante entre 15 y 24 años. ^(4,22,23) Las mujeres con avanzada edad están mucho más tiempo expuestas a

los factores de riesgo con el consiguiente atraso en el transporte del huevo o cigoto y su posterior implantación en la trompa. Con el transcurso de los años, los cambios hormonales pueden favorecer estas alteraciones. ⁽⁴⁾

Si bien existe una mayor incidencia de embarazos ectópicos en mujeres mayores, existe también un número nada despreciable de adolescentes que se embarazan y presentan EE. Se cree que esto se debe a la falta de madurez de los órganos reproductores de la adolescente, los cuales no transportan el ovulo fecundado a tiempo para implantarse en el endometrio y terminan implantándose fuera del útero. ^(4,77)

Uso de los dispositivos intrauterinos

El uso de DIU se considera factor de riesgo de EE ^(22,32,38) ya que, es un cuerpo extraño situado en la cavidad uterina que condiciona una inflamación local en el endometrio, el que puede extenderse a otros órganos sexuales originando cambios en su morfología e inducir afecciones pelvianas; que generalmente se asocia a infecciones cérvico-vaginales o de transmisión sexual. En la muestra estudiada se observó el uso de DIU en 6,9% (14/204) de las mujeres muy inferior al observado por Boychuk et al. ⁽³⁸⁾ 43,4% de los casos (OR = 6,9; IC 95% 2,07-22,00).

Multiparidad-Nuliparidad

Anteriormente fue referido el por qué la multiparidad constituye un factor de riesgo de EE; sin embargo, la nuliparidad fue más frecuente en la muestra estudiada 58,3% (119/204), resultados semejantes a los alcanzados por Olamijulo et al. ⁽⁷³⁾ que halló alta prevalencia de EE en mujeres sin partos anteriores 46,1% (200/434).

Número de compañeros sexuales

Se desconoce su relación con el EE, se cree que la practica deliberada de sexo podría relacionarse con la aparición de infecciones de trasmisión sexual y enfermedad inflamatoria pélvica. ^(4,83) Según la presente investigación 9,8% (20/204) de las gestantes tuvieron dos compañeros sexuales, resultado que estuvo por debajo de lo obtenido por Mpiima et al, ⁽⁷⁸⁾ que halló que un 56% (14/25) de la población de su grupo control habían tenido múltiples compañeros sexuales en su estudio de caso control.

En el estudio de Arnolu et al. ⁽¹⁰⁾ realizado en Lagos, Nigeria se concluyó que el número de parejas sexuales se asocia significativamente al EE (OR= 3,2) [IC95% 1,67-5,01].

Tabaquismo

El tabaquismo no se verificó en la muestra estudiada, no obstante, su papel en el EE no está claro. Se aduce que actúa antagónicamente con el estrógeno, altera la reacción inmunológica, propicia la aparición de infección a nivel de la pelvis e influye en la función de las Trompas de Falopio. También genera retraso ovulatorio y modificaciones de la motilidad de trompas y útero. Una mujer fumadora activa tiene 1,6 a 3,5 veces más riesgo de padecer EE que las mujeres que no son fumadoras. Sin embargo, los resultados no son consistentes. ^(23,72)

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL EMBARAZO ECTÓPICO

Los resultados obtenidos en la presente investigación fueron similares a la de otros autores: Quiala et al. ⁽¹⁵⁾ precisó que el 85,7% de sus pacientes presentaron dolor hipogástrico y sangrado vaginal anormal; Arnolu et al. ⁽¹⁰⁾ también refirieron como la localización del EE más frecuente la tubárica derecha. Otros autores^(4,6,15,21,23,76) destacaron el dolor abdominal y el sangrado genital como los principales síntomas del embarazo ectópico.

Estas evidencias demuestran la consistencia en los hallazgos clínicos en el EE no complicado en diferentes latitudes, demostrándose que esta entidad clínica en la serie de gestantes angoleñas es similar a la de otras investigaciones, a pesar de que, la localización de ectópico fuera de la trompa, es un elemento de exclusión.

ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO CONSERVADOR

En Angola no existen estudios de variables de eficacia que comparen ambas terapéuticas, ya que no está protocolizado en las instituciones hospitalarias. No obstante, los resultados que se obtuvieron son alentadores a favor del tratamiento medicamentoso. Si a estos hallazgos se le suma la posibilidad de conservar la anatomía reproductora femenina y la posibilidad de procreación futura, evidentemente es un valor agregado.

En la muestra estudiada se pudo constatar que la evidencia objetiva de la permeabilidad tubárica y el logro de un próximo embarazo a favor del tratamiento médico conservador lo convierte en un proceder de elección; siempre y cuando se cumplan con los criterios establecidos para su uso. El resto de indicadores de eficacia fueron similares en ambos procedimientos.

Al valorar el porcentaje de mujeres que lograron un embarazo a término según los meses después del embarazo, se concluyó que aquellas que se sometieron a un tratamiento médico conservador lo lograron más rápido (en los primeros meses), si se compara con las que fueron sometidas a un tratamiento quirúrgico (**Tabla 5**). Este hallazgo pudiera deberse a que las gestantes tratadas con metotrexato, además de no sufrir una cirugía, se sintieron más cómodas en continuar con el proceso de lograr una gestación a pesar de ser aconsejadas por el equipo de esperar como mínimo seis meses por efectos teratogénicos del metotrexato.

El éxito global del tratamiento con metotrexato sistémico para el EE, definido como la resolución de éste sin necesidad de cirugía, oscila entre 75% a 95%, según la bibliografía internacional. ^(9,58,76)

Teniendo en cuenta el éxito logrado con el tratamiento con metotrexato, la permeabilidad tubárica y el índice de gravidez, los resultados obtenidos en la presente investigación superan los obtenidos por otros grupos. La permeabilidad tubárica en la literatura se evidencia en valores entre 78% y 84%; la de la cohorte de gestantes angolanas se precisó entre el 93,1% (por histerosalpingografía) y 94,1% (por video-laparoscopia). El éxito terapéutico si se tiene en cuenta la disminución o ausencia de imagen anexial se reporta entre el 78 y 96%; el de la presente investigación fue de un 99%. La recidiva de ectopia constatada en la literatura es de un 13%, sin embargo, el estudio angolano fue menor, de 6,9%. ^(36,88)

En este estudio con mujeres angoleñas sometidas a la terapia con metotrexato no se constataron complicaciones graves solo una paciente que presentó estomatitis superado, sin embargo, hubo casos de dosis complementaria del medicamento tanto en el tratamiento médico con 6 casos para un 5,9% y en el quirúrgico 5 para un 4,9%, este último

resultado no esperado por el investigador.^(45,65,70,89-91) También hubo dos casos de reoperación, uno en cada grupo, aunque sin hallazgos significativos.

El ensayo DEMETER ⁽⁹²⁾ demostró que no hay diferencias significativas en la fertilidad posterior a dos años al comparar el tratamiento médico y la cirugía conservadora: 67% frente a 71% de embarazos intrauterinos. En la serie estudiada no hubo diferencias en la fertilidad posterior entre los grupos, si bien la tasa de gestación fue menor que la previamente reportada (25,5% vs 34,3%, $p=0,08$).

Keshta et al.⁽⁴⁴⁾ concluyó que el tratamiento con metotrexato sistémico en el embarazo ectópico no complicado es bien conocido mundialmente y tolerado por las pacientes, pues no se observan reacciones significativas al medicamento, y la paciente reanuda su ciclo menstrual normal, desaparece el tejido gestacional y hay probabilidad de nuevas gestaciones por la conservación de la trompa, puede ser la primera opción en pacientes bien seleccionados.⁽³⁸⁾

Guzzo et al.⁽⁷⁶⁾ en un estudio de 67 mujeres con EE, 13 de las cuales se trataron con metotrexato intramuscular, tuvo un porcentaje de permeabilidad tubárica de un 69,2%, cifra inferior a la obtenida en la cohorte de mujeres angoleñas (93,1%). El mismo autor obtuvo un 25% de fertilidad posterior al evento. En el estudio angolano la cifra de fertilidad post-tratamiento fue del 34,3%.

Según Guzzo et al.⁽⁷⁶⁾ el tratamiento médico conservador es ventajoso con respecto al quirúrgico, por su administración rápida y su menor agresión, fácil aplicación es necesario cumplir bien los criterios de selección. Sin embargo, el tratamiento médico requiere mayor tiempo de seguimiento para conseguir su resolución y puede presentar efectos secundarios propio de MTX y el tratamiento quirúrgico es más caro requiere de personal con mayor capacidad técnica y salón de operaciones con todas las complicaciones quirúrgicas asociadas. ^(21,33,38,44,76)

El metotrexato es eficaz para el tratamiento de embarazo ectópico menor de 8 semanas y menos invasivo, mientras que la cirugía soluciona los casos de embarazo ectópico de cualquier edad gestacional, pero es más invasivo. ⁽⁹³⁾ Además, el tratamiento médico tiene un menor coste que el tratamiento quirúrgico. ⁽¹⁶⁾

La disponibilidad de métodos de alta sensibilidad de detección de gonadotrofinas y el uso de ultrasonografía transvaginal de alta resolución han permitido realizar el diagnóstico más temprano del EE, posibilitando el uso de tratamientos menos agresivos como el uso de metotrexato parenteral. ^(4,32)

Uno de los aspectos a evaluar en la presente investigación fue el descenso de los valores de la hormona β HCG como evidencia de la resolución del EE en ambos métodos. En este sentido no hubo diferencias en la caída de los valores hormonales en ambos métodos, aunque el descenso fue más rápido en la modalidad quirúrgica. Estos resultados fueron similares a la de otras investigaciones. ^(9,84,94)

En las gestantes que recibieron el tratamiento tanto el quirúrgico conservador como los que recibieron el tratamiento médico los niveles de β HCG descendieron de un valor inicial de 24457 mUI/l como el valor más alto al inicio del mismo hasta 15 mUI/l como el valor más bajo al 14 día de evaluación de estos valores. En ambos métodos el porcentaje de descenso coincide con el obtenido globalmente de un 98%. Otros autores hallaron resultados similares. ^(22,44,68)

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES PREDICTIVOS PARA LOGRAR LA PERMEABILIDAD TUBÁRICA EN PRÓXIMAS GESTACIONES

En la cohorte de gestantes angoleñas estudiadas, se determinó que el uso de anticonceptivos orales constituyó una variable predictora de la no permeabilidad tubárica, del logro de la gestación y de su término exitoso. El tratamiento médico conservador con metotrexato y la nuliparidad fueron predictores de permeabilidad tubárica. Por tanto, son factores a tener en cuenta para predecir a la gestante la posibilidad de una próxima concepción.

Resulta novedoso este enfoque de los factores predictores de gestación. No se hallaron artículos que muestren resultados similares a la presente investigación.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este estudio al ser realizado en Angola y con la población angoleña nos permite inferir que los resultados obtenidos reflejan el comportamiento real de estas mujeres, y así extrapolarlo al país.

Abre puertas para una investigación más profunda sobre posibles intervenciones sobre los factores de riesgo; la creación de protocolos de tratamiento médico del embarazo ectópico no complicado con MTX, que siendo de fácil aplicación y seguimiento, abre horizontes para la creación del primer protocolo nacional para tratamiento del embarazo ectópico no complicado en Angola y crear espacio para el entrenamiento del personal para su aplicación.

Sus resultados devuelven la oportunidad a la mujer angoleña de tener una esperanza de procreación después de un EENC así, mantener sus lazos matrimoniales; ya que si no procrea existen fuertes amenazas de su ruptura.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Sólo se investigaron las gestantes provenientes de los 10 municipios de la provincia de Benguela, la cual tiene una densidad poblacional aproximadamente de 2500000 habitantes, siendo la tercera provincia con más población del país. Sería oportuno estudiar regiones rurales de otras provincias del país para tener una caracterización global. Al no estar protocolizado el tratamiento médico conservador en las maternidades, no existen registros estadísticos que permitan ayudar a realizar investigaciones de gran escala.

No se pudo indagar sobre el hábito tabáquico en la muestra estudiada. También hubiera sido oportuno conocer la prevalencia de embarazo ectópico.

La presente investigación no fue diseñada para comparar ambos grupos estudiados con EE con un tercer grupo de gestantes controles que no tuvieron EE. Hubiese sido ideal para obtener la magnitud de asociación que identificarían los factores de riesgo en la muestra estudiada. No obstante, se podrán diseñar otros estudios con esta finalidad.

NOVEDAD CIENTÍFICA Y APOORTE TEÓRICO-PRÁCTICO

La presente investigación ofrece una revisión documental actualizada del objeto de estudio (EE no complicado) y del campo de acción (tratamiento conservador con metotrexato) que permitirá convertirse en una fuente de consulta valiosa para médicos especialistas, siendo este su aporte epistemológico.

Esta investigación es pionera en el contexto angoleño ya que ha permitido demostrar la efectividad del tratamiento conservador y su posible introducción en el protocolo de atención médica a gestantes con esta entidad.

El aporte práctico consiste en que se podrán establecer las nuevas normas y procedimientos para especialistas en ginecología y obstetricia en Angola para el tratamiento del EENC y la disponibilidad del uso de las herramientas tecnológicas para el diagnóstico de esta entidad. El análisis de los factores predictores de permeabilidad tubárica puede orientar al ginecólogo-obstetra para decidir el manejo más adecuado para cada gestante según sus factores de riesgo y su deseo genésico.

Desde la perspectiva social su impacto se fundamenta porque se le devolverá a la mujer angoleña su capacidad reproductiva al conservarse su sistema reproductor para próximos embarazos, hecho de inestimable valor para la mujer, la familia y la sociedad. Por estos motivos, el autor recomienda protocolizar el tratamiento médico conservador con metotrexato en la atención médica a gestantes con EENC atendidas en el Hospital General de Benguela y en el resto de las maternidades del país con el objetivo de conocer la tasa de éxito nacional

XIII. CONCLUSIONES

XII. CONCLUSIONES

1. El tratamiento conservador de un embarazo ectópico no complicado mediante metotrexato es superior al tratamiento quirúrgico con salpingostomía lineal, en términos de permeabilidad tubárica ipsilateral tres meses después del tratamiento.
2. Los antecedentes personales de enfermedad inflamatoria pélvica, las enfermedades de transmisión sexual, y el uso de anticonceptivos orales son factores de riesgo para el embarazo ectópico.
3. A pesar de no identificar complicaciones en ambas alternativas terapéuticas, las recidivas de un nuevo embarazo ectópico predominan en el tratamiento quirúrgico conservador.
4. El tratamiento médico conservador no requiere mayor cirugía de rescate.
5. El tratamiento médico con metotrexato, la nuliparidad y el uso de anticonceptivos orales constituyen factores predictivos de permeabilidad tubárica y logro exitoso de la gestación.

XV. BIBLIOGRAFÍA

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman BI, Pérez TRAM. Embarazo ectópico. Ginecología de Williams 3era Edición. McGraw-Hill; México. 2014; 198-215.
2. Carpio LA. Criterios ultrasonográficos del embarazo ectópico. Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal. 2022; 10(3), 42-46
3. Cillard L, Dabi Y, Fernandez H, Lavoué V, Nyangoh Timoh K, Thubert T, et al. Management of non-tubal ectopic pregnancies in France: Results of a practice survey. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022; 51(4):102330.
4. Uche-Nwidagu BN, Obi VO, Nwafor JI, Nweke AN, Oliobi CW, Onyema MC, et al. Epidemiology and Management of Ectopic Pregnancy in Alex Ekwueme Federal University Teaching Hospital, Abakaliki, Southeast, Nigeria. Open J Obstet Gynecol. 2019; 09(08):1202-11.
5. Acosta PAC, Vitón AMS, Linares MAG, Rumayor AC, Paez NS. Embarazo ectópico abdominal. Rev Cienc Médicas Pinar Río. 2015 ;19(3):540-8.
6. Embarazo ectópico. Guías de Práctica Clínica y de procedimientos en Obstetricia y Perinatología 2018; 28-35.
7. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A, et al. Ectopic pregnancy: a review. Arch Gynecol Obstet. octubre de 2013;288(4):747-57.
8. Ranji GG, Usha Rani G, Varshini S. Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management. J Obstet Gynaecol India. 2018;68(6):487-92.
9. Zambrano-Gamboa CA; Tcana H, Murga-Lopez A, Carpio-Guzmán LA. Embarazo Ectópico No Complicado: Manejo Médico con Metotrexate en el INMP. Enero 2009 - Diciembre 2010. Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal. 2018; (1); 23-28
10. Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO, Adebajo S. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. Acta Obstet Gynecol Scand. f2005;84(2):184-8.
11. Albahlol IA. Cervical pregnancy management: An updated stepwise approach and algorithm. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(2):469-75.

12. Hu KL, Li S, Hunt S, Yang R, Xu H, Li R. High anti-Müllerian hormone (AMH) is associated with increased risks of ectopic pregnancy in women undergoing fresh embryo transfer cycle, a cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023; 21(1):18.
13. Tang P, Li X, Li W, Li Y, Zhang Y, Yang Y. The trend of the distribution of ectopic pregnancy sites and the clinical characteristics of caesarean scar pregnancy. *Reprod Health*. 2022;19(1):182.
14. Mahdavi A, Aleyasin A, Sheibani N. Pre-curettage cerclage in a viable triplet cervical pregnancy: A case report and review of literature. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(7):521-4.
15. Quiala HAM, Lara OR, Sánchez GE, Enfedaque MM, Nuño AS, Rodríguez MO, et al. Caracterización de embarazo ectópico. *Rev Inf Científica*. 2018; 97(6):1100-10.
16. Naranjo Cáceres MM, Lazo Porras M de los Á, Flores Noriega M, Saona Ugarte LAP. Tratamiento médico del embarazo ectópico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 2007 - 2008. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2013; 59(1):49-53.
17. Ruipérez Pacheco E, Gutiérrez Alaguero A, Brenes Sánchez JM, Asenjo de la Fuente E, Coronado Martín P, Herráiz Martínez MÁ. Embarazo ectópico cervical: Reporte de un caso. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2019; 65(4):349-52.
18. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician*. 2005;72(9):1707-14.
19. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ, National ART Surveillance (NASS) Group. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):70-8.
20. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. *American College of Obstet Gynecol*. septiembre de 2015;126(3):e1-11.
21. Miranda-Flores AF, Risco-Neyra R. Tratamiento del embarazo ectópico no complicado con inyección local de metotrexato. *Ginecol Obstet México*. 2022; 90(9): 726-734.

22. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):e91-103.
23. Pommer R, Yamal DI, Celis A, Epifânio R, Jorge C. *Medicina_Reproductiva_FLASOG.* 2017-2020: 81-99.
24. Young L, Barnard C, Lewis E, Jones M, Furlan J, Karatasiou A, et al. The diagnostic performance of ultrasound in the detection of ectopic pregnancy. *N Z Med J.* 24 de marzo de 2017;130(1452):17-22.
25. Lee R, Dupuis C, Chen B, Smith A, Kim YH. Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting. *Ultrason Seoul Korea.* enero de 2018;37(1):78-87.
26. Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2019; 37(2).
27. Drezett J, Marques D, Ottoboni R, Dzik A, Cavagna M. Cervical ectopic pregnancy after in vitro fertilization: case report successfully treated with cervical electric aspiration. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(4):434-8.
28. Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ. on behalf of the Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [. 2016; 123(13):e15-55.
29. Mindjah YAA, Essiben F, Foumane P, Dohbit JS, Mboudou ET. Risk factors for ectopic pregnancy in a population of Cameroonian women: A case-control study. *PLOS ONE.* 2018; 13(12):e0207699.
30. Elmoheen A, Salem W, Eltawagny M, Elmoheen R, Bashir K. The Largest Tubal Pregnancy: 14th Week. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2020; 4728730.
31. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *GMS Ger Med Sci.* 2017; 15:Doc19.
32. Liang HH, Vargas JS, Sánchez AGH, Mora JV. Embarazo ectópico: Revisión bibliográfica con enfoque en el manejo médico. *Rev Clínica Esc Med Univ Costa Rica.* 2019; 9(1):28-36.

33. Cirillo F, Paladino I, Ronchetti C, Busnelli A, Morengi E, Grilli L, et al. Ectopic pregnancy risk factors in infertile patients: a 10-year single center experience. *Sci Rep*. 2022; 12: 20473.
34. Fernández Arenas C. El embarazo ectópico se incrementa en el mundo. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 2011; 37(1):84-99.
35. Guo Q, Li Z, Jia S, Tong F, Ma L. Mechanism of Human Tubal Ectopic Pregnancy Caused by Cigarette Smoking. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2023;30(4):1074-81.
36. Rydze RT, Schoyer K, Wang S. Ectopic pregnancy: Why do embryos get lost along the way? *Fertil Steril*. 2020;114(6):1165.
37. Bertin V F, Montecinos O M, Torres V P, Pinto M P. Embarazo ectópico cornual, diagnóstico y tratamiento: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2019; 84(1):55-63.
38. Boychuk AV, Khlibovska OI, Yakymchuk YB. Ectopic pregnancy and its long-term results. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2020;73(1):139-44.
39. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. The role of microRNAs in ectopic pregnancy: A concise review. *Non-Coding RNA Res*. 2020; 5(2):67-70.
40. Lipscomb GH. Medical Therapy for Ectopic Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2007; 25(2):93-8.
41. Fuentes Ruiz NV, Salazar de Escolero A del R. Embarazo ectópico hepático. *Alerta San Salvador*. 2021; 5-11.
42. Guerra Macías I. Importancia del método clínico en el diagnóstico del embarazo ectópico. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 2019; 45(4).
43. Fauconnier A, Mabrouk A, Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Ultrasound assessment of haemoperitoneum in ectopic pregnancy: derivation of a prediction model. *World J Emerg Surg*. 2007; 2(1):23.
44. Keshta AS, Alarabi D, Jeddy R, Almusalam MM, Albastaki N, Alsadoon A, et al. The Use of Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG) Levels as a Predictor of Successful Medical Management of Ectopic Pregnancy. *Cureus*. 2022; 14(2): e22194.

45. Dagar M, Srivastava M, Ganguli I, Bhardwaj P, Sharma N, Chawla D. Interstitial and Cornual Ectopic Pregnancy: Conservative Surgical and Medical Management. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(6):471-6.
46. Casadio P, Arena A, Verrelli L, Ambrosio M, Fabbri M, Giovannico K, Magnarelli G, Seracchioli R. Methotrexate injection for interstitial pregnancy: Hysteroscopic conservative mini-invasive approach *Facts Views Vis Obsgyn*. 2021;13(1):73-76.
47. Dolinko AV, Vrees RA, Frishman GN. Non-tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. febrero de 2018 [citado 2 de agosto de 2023];25(2):287-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553465017303953>
48. Feng Y, Zou S, Weijdegård B, Chen J, Cong Q, Fernandez-Rodriguez J, et al. The onset of human ectopic pregnancy demonstrates a differential expression of miRNAs and their cognate targets in the Fallopian tube. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 7(1):64-79.
49. Ouafidi B, Kiram H, Benaguida H, Lamrissi A, Fichtali K, Bouhya S. Diagnosis and management of a spontaneous heterotopic pregnancy: Rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;84:106184.
50. Massoud D, Rawad Halimeh RH, Sleiman R, Geahchan A, Abdallah A, Feghali J, et al. Cervical Ectopic Pregnancy, a Case Report and Literature Review. *J Gynecol Obstet*. 2020; 8(4):85.
51. Elmahdy A, Yousef R, Bars SS, Al-Obadli A, Szmigielski W, et al. Cervical Ectopic Pregnancy with Cervical Placental Invasion. A Case Report of a Rare Entity: Diagnosis and Management. *Indian J Appl Radiol*. 2018; 4(1):1-4.
52. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD000324.
53. Hernández MIV, Peñate LM, Llody GT. Embarazo ectópico cervical. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 2017; 43(3).
54. Harari DNB, Ávila DM, Valero RÁ, Tijerina FR. Embarazo ectópico tubárico bilateral espontáneo *An Med Mex* 2017; 62(3): p208-212.

55. Levin G, Zigron R, Dior UP, Gilad R, Shushan A, Benshushan A, et al. Conservative management of Caesarean scar pregnancies with systemic multidose methotrexate: predictors of treatment failure and reproductive outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019; 39(5):827-34.
56. Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clin Obstet Gynecol*. 2012; 55(2):440-7.
57. Takeda K, Mackay J, Watts S. Successful Management of Cervical Ectopic Pregnancy with Bilateral Uterine Artery Embolization and Methotrexate. *Case Rep Emerg Med*. 2018:9593824.
58. Hao HJ, Feng L, Dong LF, Zhang W, Zhao XL. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(17):e33621.
59. Andrés MP, Campillos JM, Lapresta M, Lahoz I, Crespo R, Tobajas J. Management of ectopic pregnancies with poor prognosis through ultrasound guided intrasacular injection of methotrexate, series of 14 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285(2):529-33.
60. Elmokadem AH, Abdel-Wahab RM, El-Zayadi AA, Elrakhawy MM. Uterine Artery Embolization and Methotrexate Infusion as Sole Management for Caesarean Scar and Cervical Ectopic Pregnancies: A Single-Center Experience and Literature Review. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol*. 2019; 70(3):307-16.
61. Saito K, Fukami M, Miyado M, Ono I, Sumori K. Case of heterotopic cervical pregnancy and total placenta accreta after artificial cycle frozen-thawed embryo transfer. *Reprod Med Biol*. 2018; 17(1):89-92.
62. Yamaguchi M, Honda R, Erdenebaatar C, Monsur M, Honda T, Sakaguchi I, et al. Treatment of cervical pregnancy with ultrasound-guided local methotrexate injection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50(6):781-7.
63. Hakin H, Yaich R, Halouani S, Jouou S, Arfaoui R, Rachdi R. Non-Surgical Management of Ectopic Pregnancies. 2019; 1(2): 781-7.

64. Monteagudo A, Minior VK, Stephenson C, Monda S, Timor-Tritsch IE. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series: Live ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(3):282-8.
65. Ozcivit IB, Cepni I, Hamzaoglu K, Erenel H, Madazlı R. Conservative management of 11 weeks old cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided combined methotrexate injection: Case Report and Literature Review. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 67:215-8.
66. Jaspan D, Giraldo-Isaza M, Dandolu V, Cohen AW. Compliance with methotrexate therapy for presumed ectopic pregnancy in an inner-city population. *Fertil Steril.* agosto de 2010; 94(3):1122-4.
67. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55(2):461-70.
68. Atkinson M, Gupta S, Mcgee T. β hCG monitoring after single-dose methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy: is the Day 4 β hCG necessary? A retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014; 54(5):475-9.
69. Fornazari VAV, Szejnfeld D, Elito J, Goldman SM. Interventional radiology and endovascular surgery in the treatment of ectopic pregnancies. *Einstein.* 2015;13(1):167-9.
70. Cheung VYT. Local Methotrexate Injection as the First-line Treatment for Cesarean Scar Pregnancy: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(5):753-8.
71. Sefogah PE, Oduro NE, Swarray-Deen A, Nuamah HG, Takyi RB, Nuamah MA, et al. Factors Associated with Ruptured Ectopic Pregnancy: A 10-Year Review at a District Hospital in Ghana. *Obstet Gynecol Int.* 2022:1491419.
72. Anyanwu M, Titilope G. Ectopic pregnancy at the Gambian Tertiary hospital. *Afr Health Sci.* 2021; 21(1):295-303.
73. Olamijulo JA, Okusanya BO, Adenekan MA, Ugwu AO, Olorunfemi G, Okojie O. Ectopic pregnancy at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos, South-Western

Nigeria: Temporal trends, clinical presentation and management outcomes from 2005 to 2014. *Niger Postgrad Med J.* 2020;27(3):177-83.

74. Hamura NN, Bolnga JW, Wangnapi R, Horne AW, Rogerson SJ, Unger HW. The impact of tubal ectopic pregnancy in Papua New Guinea – a retrospective case review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13:86.

75. Ayçaguer LCS. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Ediciones Díaz de Santos; 1994. 260 p.

76. Guzzo V, Ben S, Sica N, Guzzo V, Ben S, Sica N. Cuatro años de experiencia en tratamiento médico del embarazo ectópico en el departamento de Paysandú. *Rev Médica Urug.* 2021; 37(1).

77. Nunes RD, Sabadin ICS, Siqueira IR. AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS ÀS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA GESTAÇÃO ECTÓPICA. *Arq Catarin Med.* 2015; 44(3):37-52.

78. Mpiima DP, Wasswa Salongo G, Lugobe H, Ssemujju A, Mumbere Mulisya O, Masinda A, et al. Association between Prior Chlamydia trachomatis Infection and Ectopic Pregnancy at a Tertiary Care Hospital in South Western Uganda. *Obstet Gynecol Int.* 2018; 2018:4827353.

79. Tavares BVG, Delfino LS, Ignarro IS, Baccaro LF. Changing Paradigms in the Initial Treatment of Ectopic Pregnancy at a University Hospital in Brazil. *RBGO Gynecol Obstet.* 2023; 45(4):192-200.

80. Omar AA, Khai Leng L, Apana AN, Ibrahim A, Abdul Rahim R, Yaacob NM, et al. A 10-Year Review of Methotrexate Treatment for Ectopic Pregnancy in a Malaysian Tertiary Referral Hospital. *Cureus.* 2023; 14(10):e30395.

81. Tarafdari A, Bandarian M, Hantoushzadeh S, Hadizadeh A, Shahsavari S, alsadat Razavi M. Assessing the risk factors and management outcomes of ectopic pregnancy: A retrospective case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2023; 21(5):403-14.

82. Agholor K, Omo-Aghoja L, Okonofua F. Association of anti-Chlamydia antibodies with ectopic pregnancy in Benin city, Nigeria: a case-control study. *Afr Health Sci.* 2013; 13(2):430-40.

83. Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen JEAM, Dukers-Muijers NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect.* 2019; 95(4):300-6.
84. Wan X, Liao Y, Hu T, Xu H, Xia X, Peng Y, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors in the conservative treatment of cesarean scar pregnancy. *Ann Palliat Med.* 2021;10(10):10434-43.
85. Doroszewska K, Milewicz T, Bereza T, Horbaczewska A, Komenda J, Kłosowicz E, et al. Cesarean scar pregnancy - various methods of treatment. *Folia Med Cracov.* 2019;59(2):5-14.
86. Roche C, McDonnell R, Tucker P, Jones K, Milward K, McElhinney B, et al. Caesarean scar ectopic pregnancy: Evolution from medical to surgical management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(6):852-7.
87. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2018; 110(7):1328-37.
88. Mininni C, Garibaldi S, Fornari L, Domenici L, Cattani R, Bottone P. Effective combined treatment in ectopic cervical pregnancy preserving fertility: a case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(12):4190-7.
89. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):407-12.
90. Sorrentino F, Vasciaveo L, De Feo V, Zanzarelli E, Grandone E, Stabile G, et al. Interstitial Pregnancy Treated with Mifepristone and Methotrexate with High Serum β -hCG Level in a Patient Wishing to Preserve Fertility: Time to Define Standardized Criteria for Medical/Surgical Therapy? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(18):11464.
91. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2017 Apr; 34(4):383-391.

92. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J, et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2013; 28(5):1247-53.
93. Kingsbury B, Sam D, Jeyasudha R, Thomas E, Rebekah G, Lionel J. Ectopic pregnancies: Catch them early, treat them wisely! *J Fam Med Prim Care.* 2020; 9(9):4911-8.
94. Salari N, Kazeminia M, Shohaimi S, Nankali A al-Dawlah, Mohammadi M. Evaluation of treatment of previous cesarean scar pregnancy with methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):108.

XVI. ANEXOS

XIV. ANEXOS

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: Valoración de la permeabilidad tubárica ipsilateral después del Tratamiento Conservador Médico y Quirúrgico en el Embarazo Ectópico no Complicado, “HOSPITAL GENERAL de Benguela”, Angola 2019-2020: GEUANGOLA Trial.

Sra.: _____

El propósito de este documento es proporcionar toda la información disponible y necesaria para que usted pueda decidir libremente si desea participar en la investigación expuesta de forma verbal y que básicamente se resume a continuación:

Resumen del proyecto

En los últimos 30 años, el embarazo ectópico es un problema de salud reproductiva y por consiguiente un problema sexual, no solo en Angola si no también en el mundo, existiendo en éste un aumento de frecuencia de hasta cinco veces con respecto a los años anteriores. Científicamente y de manera sustantiva nos preguntamos: ¿Cuáles son los factores de riesgo y pronóstico del embarazo ectópico en las gestantes que son atendidas en el área de maternidad del HOSPITAL GENERAL de Benguela desde 2017?

Para dar respuesta a esta cuestión científica se precisa su colaboración, de forma que nos pueda brindar toda la información disponible relacionada con las características clínicas, epidemiológicas, factores de riesgo relacionada con este problema clínico que tanto está afectando al bienestar de la Familia aquí en Angola.

En caso de contar con su participación solo necesitaremos las informaciones que serán solicitadas, con la garantía de confidencialidad de dicha información. Brindará información acerca de su historia sexual: salud, actividad, práctica de hábitos nocivos, aspectos ginecológicos, entre otras informaciones que puedan ser de interés exclusivo para la investigación.

Su participación es voluntaria y, si no desea participar, no será un impedimento para recibir la atención médica en el servicio, desde el punto de vista profesional, ético y de calidad.

Al respecto, manifiesto que he sido debidamente informada sobre la investigación y mi papel en la misma, que toda la información que aporte será tratada de forma confidencial y de uso exclusivo en la investigación, respetando el anonimato y que no serán utilizados mis datos personales en publicaciones y trabajos tales como tesis, revistas, medios de comunicación y otras fuentes.

Además de esto he recibido una completa información sobre el proyecto de investigación, así como los beneficios sociales, clínicos y comunitarios que se van a obtener.

He sido informada que esta participación es absolutamente voluntaria y que puedo abandonar la investigación cuando lo considere sin ningún tipo de problema y de impedimento.

Información relativa al investigador principal

Investigador Principal: Eduardo Kedisobua

Email: drkedisobua@yahoo.com.mx; eduardokedi03@gmail.com

Teléfono de contacto: +244 924 951 523

He leído el documento y he comprendido todo el contenido para brindar mi apoyo como voluntaria en la investigación. Para lo cual firmo y recibo copia de este documento.

Nombre y Apellidos de la voluntaria

Firma: _____

Data: _____

Investigador Principal

Firma: _____

Data: _____

ANEXO II DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable resultado principal:

| Variable | Clasificación | Escala | Indicador | Operacionalización |
|------------------------|---------------------|----------|--|-----------------------------------|
| Permeabilidad tubárica | Cualitativa nominal | Si No | Según resultado de la histerosalpingografía y video laparoscopia | Frecuencia absoluta Porcentaje |

Variables resultado secundarias:

| Variable | Clasificación | Escala | Indicador | Operacionalización |
|---|-----------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| Variables de caracterización epidemiológica y demográficas | | | | |
| Municipio de transferencia | Cualitativa nominal politómica | Los diferentes municipios de Benguela | Conforme a la división política administrativa del país | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Región | Cualitativa nominal | Urbana Rural | Características demográficas de la región | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Estado civil | Cualitativa nominal | Soltera Casada | Datos referidos y constatados en la historia clínica. | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Escolaridad | Cualitativa ordinal | Primaria Media Superior | Datos referidos y constatados en la historia clínica. | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Número de gestaciones | Cualitativa ordinal | Desde 0 gestaciones hasta seis gestaciones | Datos referidos y constatados en la historia clínica. | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Número de abortos | Cualitativa ordinal | Desde 0 hasta tres abortos | Datos referidos y constatados en la historia clínica. | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Tipo de aborto | Cualitativa nominal | Espontaneo Provocado Espontaneo y provocado | Datos referidos y constatados en la historia clínica. | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Variables factores de riesgo | | | | |
| Embarazos ectópicos anteriores | Cualitativa ordinal | Desde 0 hasta cuatro EE referidos | EE referidos y constatados en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Paridad | Cualitativa ordinal | Nulípara Primípara Secundípara Múltipara | Ninguna, una, dos, o más de dos gestaciones referidos como antecedentes obstétricos | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Compañeros sexuales | Cualitativa ordinal | Uno o dos compañeros sexuales | Según lo referido por la gestante | Frecuencia absoluta Porcentaje |

| Variable | Clasificación | Escala | Indicador | Operacionalización |
|--|--------------------------------|--|---|-----------------------------------|
| Antecedentes Patológicos Personales de Enfermedad Inflamatoria pélvica | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Infecciones posabortos y postparto | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Uso de DIU | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Uso de anticonceptivos orales | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Antecedentes de embarazo ectópico | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Antecedentes de sepsis post abortos | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Cirugías pélvicas y abdominales previas | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Cesáreas anteriores | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Referido por la gestante en el interrogatorio | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Edad materna mayor de 30 años | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Según la edad biológica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Enfermedad de transmisión sexual | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Según lo referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Tipo de enfermedad de transmisión sexual | Cualitativa nominal politómica | Clamidias Gonorrea Mycoplasma Varias | Según lo referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Microcirugía tubárica | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Según lo referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Salpingectomía anterior | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | Según lo referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Variables de caracterización clínica | | | | |
| Características clínicas | Cualitativa nominal politómica | Dolor abdominal Amenorrea Sangramiento vaginal Dolor bajo vientre | Según lo referido en la historia clínica | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Localización Embarazo Ectópico | Cualitativa nominal dicotómica | Derecho Izquierdo | Según lo referido en el ultrasonido diagnóstico | Frecuencia absoluta Porcentaje |

| Variable | Clasificación | Escala | Indicador | Operacionalización |
|---|--------------------------------|---|---|--|
| Localización Embarazo Ectópico (en la trompa) | Cualitativa nominal politómica | Ampular Cuerno Fimbrias | Según lo referido en el ultrasonido diagnóstico | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Variables de eficacia | | | | |
| Meses transcurridos del EE a una nueva gestación | Cualitativa ordinal | De 5 hasta 26 meses | Según lo referido por la gestante | Frecuencia absoluta Porcentaje |
| Resultado de la Ecografía abdominal y/o transvaginal el día 7 | Cualitativa ordinal | Sin imagen anexial Disminución de tamaño de la imagen anexial Persistencia de la imagen anexial | Según hallazgo ecográfico | Frecuencia absoluta Porcentaje Prueba de Hipótesis de diferencia de proporciones |
| Dosis complementaria de metotrexato | Cualitativa nominal dicotómica | Si/No | Según lo referido en la historia clínica | Prueba de Hipótesis de diferencia de proporciones |
| Tratamiento quirúrgico complementario | Cualitativa nominal dicotómica | Si /No | Según lo referido en la historia clínica | Prueba de Hipótesis de diferencia de proporciones |
| Histerosalpingografía | Cualitativa nominal dicotómica | Permeable No permeable | Según lo referido en la historia clínica | Prueba de hipótesis de diferencia de proporciones |
| video laparoscopia contrastada | Cualitativa nominal dicotómica | Permeable No permeable | Según lo referido en la historia clínica | Prueba de hipótesis de diferencia de proporciones |
| Logro del embarazo | Cualitativa nominal dicotómica | Si/No | Según lo referido en la historia clínica | Prueba de hipótesis de diferencia de proporciones |
| Término exitoso de la gestación | Cualitativa nominal dicotómica | Si/No | Según lo referido en la historia clínica | Prueba de hipótesis de diferencia de proporciones |
| Nuevo embarazo ectópico | Cualitativa nominal dicotómica | Si/No | Según lo referido en la historia clínica | Prueba de hipótesis de diferencia de proporciones |
| Valores de la hormona β HCG | Cuantitativa continua | Según valores | Según lo referido en la historia clínica | Medidas de tendencia central, de dispersión y posición |
| Valores del hematocrito | Cuantitativa continua | Según valores | Según lo referido en la historia clínica | Medidas de tendencia central, de dispersión y posición |
| Valores de Hemoglobina | Cuantitativa continua | Según valores | Según lo referido en la historia clínica | Medidas de tendencia central, de dispersión y posición |

ANEXO III FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA GRAVIDEZ ECTÓPICA
EM PACIENTES TRATADAS DE FORMA CONSERVADORA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE BENGUELA

Nombre y Apellidos _____ EDAD ____
 Teléfono: _____ Municipio _____ Provincia _____
 Región: ____ urbana ____ suburbio ____ Rural
 Estado civil: ____ Soltera ____ Casada ____ Divorciada ____ Viuda
 Nivel de escolaridad: __ Iltrada __ Primaria __ Media __ Superior
 Gestaciones ____ Abortos ____ Espontáneo ____ Provocado ____ Embarazo
 ectópico anterior ____
 Paridad: __ Nulípara __ Primípara __ Secundípara __ Multípara ____
 Edad de Inicio de la actividad sexual: __ N° de compañeros sexuales: ____
 APP: ____ . APF ____
 ____ EE complicado. ____ EE no complicado
 Fecha EE __/__/__ Edad gestacional (diagnóstico) _____

| Factores influyentes | SI | NO |
|---|----|----|
| Procesos Inflamatorios pélvicos agudos y crónicos | | |
| Infecciones posabortos y postparto | | |
| Dispositivos intrauterinos | | |
| Uso de anticonceptivos orales | | |
| Infertilidad y esterilidad | | |
| Antecedentes de embarazo ectópico | | |
| Antecedentes familiares de embarazo ectópico | | |
| Antecedentes de abortos | | |
| Interrupciones de embarazos | | |
| Cirugías pélvicas y abdominales previas | | |
| Cesáreas anteriores | | |
| Uso de duchas vaginales | | |
| Edad materna mayor de 30 años | | |
| Consumo de tabaco | | |
| Consumo de alcohol | | |
| Enfermedad de transmisión sexual. ¿Cual? | | |
| Microcirugía tubárica | | |
| Cirugía por peritonitis | | |

DATOS CLÍNICOS

Síntomas y señales en el momento del diagnóstico de Embarazo Ectópico

_ Dolor abdominal _ Amenorrea _ Sangramiento vaginal _ Dolor bajo vientre _ Otras.

¿Cuales? _____

Antecedentes de embarazo ectópico _____

Valor de la β HCG:

Día 0 (mUI/ml) _____ Día 3 (mUI/ml) _____ Día 7 (mUI/ml) _____ Día 14(mUI/ml) _____

Resultado de la Ecografía abdominal y/o transvaginal:

Día 0 (cm) _____ Día 7 (cm) _____

Localización Embarazo Ectópico: Derecho _____ Izquierdo _____

Trompa: Pabellón __; Cuerno __ Fimbrias __ Ovario __ Cervical __ Cicatriz Útero
Cesárea __; Abdominal __

Exámenes Laboratorio:

DIA 0: Hg _____ Hto _____ TGP _____ TGO _____ Creatinina __ Urea _____

DIA 7 Hg _____ Hto _____ TGP _____ TGO _____ Creatinina __ Urea _____

Tipo de Tratamiento:

GRUPO I Tratamiento Quirúrgico Conservador

___ Salpingostomía lineal por laparotomía o laparoscopia

Tiempo de estadía hospitalaria después del tratamiento: _____ días

GRUPO II Tratamiento Médico Conservador

___ Inyección intramuscular de Methotrexate á 50mg por m²sc en dosis única

Tiempo de estadía hospitalaria después del tratamiento: _____ días

Requirió una dosis complementaria de Metotrexato: Sí: ___ No: ___

Requirió tratamiento quirúrgico complementario: Sí: ___ No: ___

CONSULTA DE SEGUIMIENTO

Estudios hormonales incluyendo función tiroidea:

Ecografía ginecológica _____

Histerosalpingografía _____ Permeable. Sí _____ No _____

Video laparoscopia contrastada _____ Permeable Sí _____ No _____

Tratamiento complementario: Uso de Clomifeno ___; Preparados hormonales:
Progesterona ___; Benzoato de estradiol __,

Se embarazo: Sí: ___ No: ___ ¿cuantos meses después del evento? _____

Nuevo embarazo ectópico: Sí: ___ No: ___ del mismo lado Sí: ___ No: ___

Terminó con éxito la gestación: Sí _____ No: _____



REPÚBLICA DE ANGOLA
MINISTÉRIO DA SAÚDE

COMITÉ DE ÉTICA

N.º 10 2019

Sobre o projecto de pesquisa intitulado «Estudo sobre avaliação do tratamento conservador médico e cirúrgico da gravidez ectópica não complicada a longo prazo, Hospital Geral de Benguela, 2019-2020», submetido a este Comité pelo Senhor Eduardo Kedisobua, aluno matriculado no Programa de Doutoramento em Ginecologia na Universidade Autónoma de Barcelona, Espanha.

A leitura e análise da proposta do protocolo de estudo, permitiu ao Comité de Ética constatar que o parecer é «Positivo» porque o seu estudo permite descrever os factores de risco da gravidez, e determinar o tratamento mais eficaz segundo a integridade anatómica e funcional das trompas para evitar a mortalidade materna, sendo assim considerado um problema de saúde pública em todo mundo.

Concluído, deve afirmar-se que qualquer possibilidade ou vontade em publicar os dados advindos do estudo, deve ser primeiro solicitado ao Ministério da Saúde bem como ao Comité de Ética do mesmo.

LUANDA, AOS 08 DE FEVEREIRO DE 2019.

A PRESIDENTE DO C.E

DRA. JOANA FILIPA M. M. AFONSO



Dictamen del Consejo Científico HOSPITAL GENERAL de Benguela

El Consejo Científico del Hospital Geral de Benguela, por unanimidad comunica a EDUARDO KEDISOBUA, investigador principal y coordinador de la investigación “Valoración de la permeabilidad tubárica ipsilateral después del Tratamiento Conservador Médico y Quirúrgico en el Embarazo Ectópico no Complicado, Hospital Geral de Benguela, Angola 2019-2020: GEUANGOLA Trial”,

La aprobación de su propuesta.

Para que así conste, firman todos los integrantes en,

Benguela, 10 de agosto de 2018

Dr. Juan Carlos Cala Solozabal

Dr. Osmery Villafana

Dra. Guilza Palhares Morais

Dra. Laura Campos

Dr. Wilfredo Gómez Flaquet

Dr. Pedro Gomez

Dr. Ernesto Marcolino