

Aplicación del Metotrexato en el Tratamiento de Embarazos Ectópicos

Michael Eduardo Rojas Ortiz¹

<https://orcid.org/0009-0009-2545-1506>

Hospital General Homero Castanier Crespo
Ecuador

Andrea Rosana Mogrovejo Avila

<https://orcid.org/0009-0004-8129-0886>

Universidad Católica de Cuenca sede Azogues
Ecuador

Brigith Vanessa Borja Robalino

<https://orcid.org/0000-0001-9854-883X>

Centro Infantil IESS Cuenca
Ecuador

Pablo Nelson Naranjo Cajamarca

<https://orcid.org/0000-0001-7954-8287>

Hospital del día ASUMEDIC
Ecuador

María Belén Abad Herrera

<https://orcid.org/0000-0002-0135-5079>

Hospital General Homero Castanier Crespo
Ecuador

Daniel Enrique Torres Intriago

<https://orcid.org/0000-0002-4946-1348>

HHCC
Ecuador

RESUMEN

Introducción: El embarazo extrauterino se da cuando el cigoto implantado se encuentra fuera de la cavidad uterina, generalmente en las tubas uterinas. Esta situación puede ser crítica y amenazar la supervivencia de la mujer. El metotrexato es una terapia farmacológica que se ha aplicado con éxito para la resolución del embarazo extrauterino. La finalidad de esta indagación es valorar la eficacia y seguridad del metotrexato en la terapia del embarazo extrauterino. Para lo cual se llevó a cabo un análisis de tipo observacional donde se examinaron las bases de datos como PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus y Web of Science cubriendo un total de 48 citas bibliográficas. Los hallazgos de las múltiples investigaciones revelaron que el 87% de las pacientes tratadas con metotrexato lograron una resolución exitosa del embarazo extrauterino sin requerir intervención quirúrgica. Además, se registró que el metotrexato fue bien admitido por la mayoría de las pacientes y que las complicaciones fueron escasas. En conclusión, este análisis sugiere que el metotrexato es una alternativa segura y eficaz para la terapia del embarazo extrauterino. Es crucial tener en cuenta que cada situación es única y que la elección de utilizar metotrexato debe ser tomada por un facultativo tras una evaluación meticulosa de los riesgos y beneficios para cada paciente en particular.

Palabras claves: *embarazo ectópico; metotrexato; tratamiento; seguridad.*

¹ Autor principal
Correspondencia:

Application Of Methotrexate in The Treatment of Ectopic Pregnancies

ABSTRACT

Introduction: Ectopic pregnancy occurs when the implanted zygote is located outside the uterine cavity, typically within the fallopian tubes. This circumstance can be critical and jeopardize the woman's survival. Methotrexate is a pharmacological intervention that has been successfully employed for the resolution of ectopic pregnancy. The purpose of this inquiry is to assess the efficacy and safety of methotrexate in the management of ectopic pregnancy. An observational study was conducted, in which databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus, and Web of Science were examined, encompassing a total of 48 bibliographical citations. Findings from the numerous investigations revealed that 87% of the patients treated with methotrexate achieved a successful resolution of the ectopic pregnancy without necessitating surgical intervention. Additionally, it was noted that methotrexate was well accepted by the majority of the patients, and complications were scarce. In conclusion, this analysis suggests that methotrexate is a safe and effective alternative for the management of ectopic pregnancy. It is paramount to consider that each case is unique, and the decision to use methotrexate should be made by a physician following a meticulous evaluation of the risks and benefits for each particular patient.

Keywords: *ectopic pregnancy; methotrexate; treatment; security.*

Artículo recibido 10 junio 2023

Aceptado para publicación: 10 julio 2023

INTRODUCCIÓN

El embarazo extrauterino es una condición adversa de la gestación donde el óvulo fertilizado se adhiere fuera de la cavidad uterina, comúnmente en una de las tubas uterinas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2021). Hay factores predisponentes como: bloqueo en las trompas de Falopio, endometriosis, infecciones de transmisión sexual, consumo de tabaco y antecedentes de intervención quirúrgica abdominal o pélvica (Mayo Clinic, 2021), antecedentes de cirugía tubárica previa, fertilización in vitro (Khalaf et al., 2021) mujeres mayores de 35 años, fumadoras (Huchon et al. 2013). Los signos clínicos del embarazo extrauterino pueden ser diversos, pero habitualmente engloban dolor abdominal intenso y penetrante en un flanco del cuerpo, hemorragia vaginal atípica, vértigo, síncope, astenia y, en situaciones severas, choque (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2021) (Khalaf et al., 2021).

La prevalencia global del embarazo extrauterino representa el 1,8% de todas las gestaciones. La incidencia es de alrededor de 16 casos por cada 1.000 gestaciones (Ismail et al., 2021). En los Estados Unidos, se calcula que aproximadamente el 2% de todos los embarazos son extrauterinos, con una tasa de incidencia de cerca de 1 a 2 casos por cada 100 gestaciones (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). En Europa, la incidencia del embarazo ectópico varía según el país y la región, pero se estima que oscila entre 11 y 30 casos por cada 1.000 embarazos (Ludwin et al., 2020).

De acuerdo con una investigación de Barnhart et al. (2011), las tasas más elevadas se han registrado en naciones en vías de desarrollo, probablemente a causa de la ausencia de acceso a métodos anticonceptivos y cuidado médico prenatal inadecuado. En países de Latinoamérica como Colombia y México, la incidencia del embarazo ectópico se ha estimado en alrededor de 8 a 10 casos por cada 1.000 embarazos (Chávez-González et al., 2019; Martínez-Palacios et al., 2017). Es importante destacar que la prevalencia y la incidencia del embarazo ectópico pueden variar según los factores de riesgo, la edad materna, la historia obstétrica previa y la excelencia de los servicios sanitarios en cada región y nación. En Ecuador, la prevalencia y la incidencia del embarazo ectópico también han sido objeto de estudio. Sin embargo, hay pocos estudios disponibles sobre este tema en particular. Según un estudio realizado en una institución hospitalaria de Guayaquil, Ecuador, la prevalencia de embarazo ectópico fue del 3,9% (Rendón-Mendía et al., 2015). Otro estudio realizado en la misma ciudad encontró una incidencia de

11,9 casos por cada 1.000 embarazos (Vargas-Peláez et al., 2019). Es importante tener en cuenta que estos datos pueden ser limitados debido a la falta de estudios a nivel nacional y la falta de datos precisos en algunas regiones de Ecuador.

La identificación usualmente inicia con una exploración física y un repaso de los signos clínicos, además es necesario realizar una ultrasonografía para verificar si existe una gestación dentro del útero. Si la gestación no es visible en el interior del útero, es provechoso requerir un análisis de los niveles de la hormona gonadotropina coriónica humana o hCG. Si los niveles de hCG son elevados y no se puede localizar una gestación en el interior del útero, esto puede indicar un embarazo extrauterino (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2021). En cuanto a su terapia, para el embarazo extrauterino depende de la severidad del caso. En algunos escenarios, se puede emplear un enfoque de "esperar y observar" para permitir que el cuerpo expulse la gestación por sí solo. Sin embargo, si la situación es grave, se puede necesitar una cirugía para extirpar el embarazo ectópico y, en algunos casos, también se puede necesitar extirpar una trompa de Falopio. Si el embarazo ectópico se detecta temprano, se puede utilizar un medicamento llamado metotrexato para disolver el tejido del embarazo (Mayo Clinic 2021)

El metotrexato es un agente citotóxico que se ha utilizado con éxito en el tratamiento médico del embarazo ectópico. Este medicamento actúa inhibiendo la síntesis de ácido fólico, lo que impide la proliferación celular y la división del trofoblasto en el sitio de implantación ectópica. Su uso se considera una alternativa segura y efectiva en pacientes estables hemodinámicamente y sin evidencia de ruptura tubárica o hemorragia activa. A pesar de los buenos resultados del tratamiento médico con metotrexato, se debe tener en cuenta que no todos los casos de embarazo ectópico son candidatos para esta terapia y que cada caso debe ser evaluado individualmente. La vigilancia cuidadosa y el seguimiento a largo plazo son esenciales para detectar posibles complicaciones y asegurar una resolución exitosa del embarazo ectópico. Es importante destacar que, aunque el embarazo ectópico es una complicación relativamente rara, puede derivar en repercusiones severas para el bienestar de la mujer y se requiere un tratamiento rápido y efectivo para evitar complicaciones.

METODOLOGÍA

Fue realizado un estudio de revisión bibliográfica acerca del uso del metotrexato en embarazo ectópico, con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad de este fármaco en dicho contexto. El metotrexato ha sido ampliamente utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer y también se ha empleado en situaciones de embarazo ectópico no complicados. La investigación tuvo como propósito ofrecer una perspectiva de la evidencia contemporánea respecto a su eficacia y seguridad en el tratamiento de esta condición. Para alcanzar este objetivo, se recurrió a diversas bases de datos académicas, incluyendo PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus y Web of Science.

Se procedió a analizar los diferentes esquemas de tratamiento disponibles, las contraindicaciones y los efectos secundarios del metotrexato en el embarazo, además de las pautas de dosificación y seguimiento. Se evaluó también el impacto del tratamiento en la fertilidad futura y las potenciales complicaciones asociadas al mismo. Los criterios de inclusión abarcaban estudios clínicos aleatorizados y controlados, aquellos que se enfocaban en la eficacia y seguridad del metotrexato, los que reportaban sobre el seguimiento de las pacientes después del tratamiento con metotrexato y los estudios publicados en idioma inglés. Por otro lado, se excluyeron aquellos estudios que trataban condiciones diferentes al embarazo ectópico, los que contaban con muestras pequeñas de pacientes, los de diseños retrospectivos y los publicados en idiomas diferentes al inglés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Antecedentes

El metotrexato es un medicamento que se emplea frecuentemente en la terapia del embarazo extrauterino. En una investigación publicada por Lipscomb et al. (1998), se halló que el uso de metotrexato presentaba una tasa de éxito del 88% en la terapia de embarazos extrauterinos en mujeres con niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG) inferiores a 5,000 mIU/mL. La Sociedad para la Medicina Reproductiva de los Estados Unidos divulgó un artículo en el 2013 donde se propuso el uso de metotrexato como terapia médica de primera línea para el embarazo extrauterino en mujeres hemodinámicamente estables con niveles de hCG inferiores a 5,000 mIU/mL (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013).

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del metotrexato en el embarazo ectóptico se atribuye a su habilidad para inhibir la división celular y la síntesis de ácido fólico (Cruz-Jiménez et al., 2020). El metotrexato opera como antagonista competitivo del ácido fólico al inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, lo que resulta en la reducción de la síntesis de ácido tetrahidrofólico, necesario para la generación de purinas y pirimidinas y por ende para la división celular (Zhang et al., 2020). Al detener la división celular, el metotrexato interrumpe la progresión del embarazo ectóptico y facilita la reabsorción del tejido trofoblástico en el sitio de implantación. (Lipscomb et al., 2019). Además, el fármaco puede provocar la apoptosis de las células trofoblásticas, lo que acelera el proceso de reabsorción y reduce el riesgo de complicaciones. (Huchon et al., 2018). Por último, el metotrexato también tiene efectos antiinflamatorios y reduce la síntesis de citoquinas proinflamatorias, lo que acorta la respuesta inflamatoria en el sitio de implantación y previene la formación de adherencias. (Munro et al., 2019)

Factores de riesgo:

En lo que respecta a los factores de riesgo se incluyen:

- Historial de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP): este trastorno puede originar cicatrices en las trompas de Falopio, lo que incrementa la posibilidad de embarazo extrauterino (Lipscomb et al., 2005).
- Antecedentes de cirugía abdominal o pélvica: Las intervenciones quirúrgicas pueden ocasionar adherencias en las trompas de Falopio, lo que puede dar lugar a un embarazo extrauterino (Barnhart & Sammel, 2006).
- Uso de dispositivos intrauterinos (DIU): El empleo de DIU incrementa levemente la probabilidad de embarazo extrauterino, aunque el riesgo es muy reducido (Chi et al., 2019).
- Edad materna avanzada: Las mujeres mayores de 35 años poseen un riesgo aumentado de embarazo extrauterino (Tulandi & Al-Fadhli, 2010).
- Historial de embarazo extrauterino anterior: Las mujeres que han experimentado un embarazo extrauterino poseen una mayor probabilidad de tener otro en el futuro (Barnhart & Sammel, 2006).
- Consumo de tabaco: El consumo de tabaco eleva la posibilidad de embarazo extrauterino (Zhang et al., 2019).

- Fertilización in vitro (FIV): Las mujeres que se someten a tratamientos de FIV tienen un riesgo aumentado de embarazo extrauterino (Tulandi & Al-Fadhli, 2010).

Dosis

La dosificación de metotrexato en la terapia del embarazo extrauterino fluctúa según la evidencia existente y la experiencia clínica de cada institución. De acuerdo con la Asociación Americana de Embarazo Extrauterino y Pérdida Temprana del Embarazo, se sugiere una dosis única de metotrexato de 50 mg/m² de superficie corporal para el tratamiento del embarazo extrauterino no complicado (Lipscomb et al., 2019). No obstante, otras investigaciones han propuesto que una dosis única de 75 mg/m² o dosis múltiples de 1 mg/kg en días alternos pueden ser igualmente efectivas (Zhang et al., 2020). Una investigación realizada en México descubrió que la dosis de metotrexato empleada en su institución fue de 1 mg/kg en días alternos hasta un máximo de cuatro dosis (Cruz-Jiménez et al., 2020). Es importante tener en cuenta que la dosis de metotrexato puede variar según las características de cada paciente y la experiencia del médico que lo administra. Por lo tanto, es fundamental individualizar el tratamiento según cada caso específico (Huchon et al., 2018). Además, es necesario monitorizar de cerca a las pacientes tratadas con metotrexato, ya que pueden presentar efectos secundarios graves, como anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, náuseas, vómitos y dolor abdominal (Lipscomb et al., 2019). En cuanto a la administración del metotrexato, se puede realizar por vía intramuscular o por vía intravenosa. Se ha evidenciado que ambos métodos son igualmente efectivos, sin embargo, la elección de la ruta de administración dependerá de la disponibilidad de recursos, así como de las preferencias del facultativo y de la paciente (Zhang et al., 2020).

Uso de metotrexato en embarazo ectópico

Su uso va depender de algunos aspectos como:

- Edad gestacional: El metotrexato se utiliza generalmente en embarazos ectópicos tempranos (menos de 6 semanas de gestación). En casos de embarazo ectópico avanzado, la cirugía es a menudo la opción preferida.
- Localización del embarazo ectópico: El metotrexato se considera una opción efectiva para los embarazos ectópicos tubáricos, mientras que la intervención quirúrgica puede ser requerida en ciertos escenarios de embarazos ectópicos cornuales o intersticiales.

- **Tamaño del saco gestacional:** El metotrexato se considera más efectivo en casos de sacos gestacionales pequeños (menos de 3.5 cm). En casos de sacos gestacionales más grandes, la cirugía puede ser necesaria para una extracción completa.
- **Niveles de hCG:** Los niveles de la hormona beta-hCG pueden ser un factor importante en la elección entre el metotrexato y la cirugía. En general, se prefieren niveles bajos de hCG para el tratamiento con metotrexato.
- **Preferencias del paciente:** En última instancia, la elección entre el metotrexato y la cirugía debe basarse en las preferencias y necesidades individuales de la paciente.
- Es importante destacar que la elección de tratamiento debe ser cuidadosamente considerada por un equipo médico especializado, y la decisión final debe ser individualizada y basada en las necesidades y circunstancias de cada paciente. (Smith et al.,2021)

Cuadro comparativo entre ventajas y desventajas entre metotrexato y cirugía laparoscópica en embarazo ectópico.

Variable	Metotrexato	Laparoscopia
Efectividad	88-93%	97-100%
Tiempo de recuperación	3-4 semanas	1-2 semanas
Complicaciones	Leve dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea.	Dolor abdominal, infección, hemorragia, daño a órganos adyacentes
Costo	Menor costo inicial, pero puede requerir más visitas de seguimiento	Mayor costo inicial, pero menos visitas de seguimiento
Estudios estadísticos	Según un metaanálisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento con metotrexato tuvo una tasa de éxito del 88-93% en comparación con la laparoscopia que tuvo una tasa de éxito del 97-100%. (Mozurkewich et al., 2019)	Un estudio retrospectivo encontró que la laparoscopia tiene una tasa de éxito del 100%, mientras que el metotrexato tiene una tasa de éxito del 89%. (Timmerman et al., 2017)

Fuente: elaboración propia 2023

Potencial del metotrexato en la terapia del embarazo extrauterino.

Autores	Tipo de investigación	Título del estudio	Tasa de éxito
Jurkovic, D., et al. (2011)	Randomizado	Eficacia del metotrexato en dosis única y la cirugía en el tratamiento del embarazo ectópico	metotrexato fue del 88,3%, en comparación con el 100% en el grupo de cirugía
Lipscomb, G. H., et al. (2005)	Estudio randomizado controlado	Eficacia del protocolo de dosis única de metotrexato con el protocolo de múltiples dosis en el tratamiento del embarazo ectópico	No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de efectividad terapéutica entre ambos grupos, y concluyeron que ambos protocolos son opciones efectivas para el tratamiento del embarazo ectópico
Barnhart, K. T., et al. (2011)	Metaanálisis	Eficacia del tratamiento con metotrexato en diferentes protocolos, incluyendo dosis única, dosis múltiples y dosis altas	los protocolos de dosis única y dosis múltiples tenían una tasa similar de éxito del tratamiento, pero que los protocolos de dosis altas tenían una tasa significativamente más alta de éxito del tratamiento
Qureshi, A. A., et al. (2015)	Estudio randomizado controlado	Eficacia del tratamiento con metotrexato y la salpingotomía laparoscópica en la terapéutica del embarazo ectópico no roto	La efectividad terapéutica fue comparable en ambos grupos, aunque la incidencia de complicaciones fue significativamente inferior en el grupo tratado con metotrexato.

Fuente: elaboración propia 2023

DISCUSIÓN

El tratamiento con metotrexato ha sido una opción cada vez más popular para el manejo del embarazo ectópico. Según un metaanálisis de Mozurkewich et al. (2019), el tratamiento con metotrexato tuvo una tasa de éxito del 88-93% en comparación con la laparoscopia que tuvo una tasa de éxito del 97-100%. Sin embargo, algunos autores han señalado que el éxito del tratamiento con metotrexato puede depender de diversos elementos, incluyendo la etapa del embarazo o el periodo gestacional, la localización del embarazo ectópico y el tamaño del saco gestacional (Clausen et al., 2016). Además, el tratamiento con metotrexato puede ser menos efectivo en mujeres con niveles elevados de gonadotropina coriónica

humana (hCG) y en aquellas con antecedentes de cirugía tubárica previa (Barnhart & Van Mello, 2011). Como tal, se recomienda un cuidadoso monitoreo y seguimiento de los niveles de hCG en pacientes tratados con metotrexato (Mozurkewich et al., 2019). A pesar de estas limitaciones, algunos autores han defendido el uso de metotrexato debido a su menor costo y a su reducción del riesgo de incidencias adversas en contraste con la cirugía laparoscópica (Barnhart & Van Mello, 2011). Además, el tratamiento con metotrexato puede ser preferible en mujeres que desean preservar la fertilidad o evitar la cirugía (Clausen et al., 2016).

Existen múltiples investigaciones y análisis que debaten la aplicación del metotrexato en el tratamiento del embarazo extrauterino. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de Hong et al. (2020) encontró que el tratamiento con metotrexato tenía una tasa de éxito del 87,8%, y que la edad gestacional, las dimensiones del saco gestacional y la concentración de gonadotropina coriónica humana no afectaron significativamente la tasa de éxito. Además, el estudio encontró que el tratamiento con metotrexato tuvo una menor tasa de complicaciones que la cirugía. Sin embargo, un estudio más reciente de Kumar et al. (2022) encontró que el tratamiento con metotrexato tenía una tasa de éxito del 78,6%, y que el tamaño del saco gestacional y los niveles de hCG eran factores significativos en la tasa de éxito. El estudio también encontró que el tratamiento con metotrexato estaba asociado con una mayor duración del seguimiento y una mayor necesidad de dosis adicionales de metotrexato en comparación con la cirugía. En general, la bibliografía científica respalda la efectividad del metotrexato en el tratamiento de embarazos ectópicos en numerosos casos, sin embargo, la identificación adecuada de los pacientes candidatos y el seguimiento persistente son fundamentales para obtener un índice de éxito elevado. Asimismo, la decisión entre la implementación del metotrexato o una intervención quirúrgica puede ser influenciada por diversas variables, tales como la edad gestacional, la ubicación del embarazo ectópico, las dimensiones del saco gestacional, las concentraciones de gonadotropina coriónica humana y las preferencias de la paciente. (Huchon et al., 2018).

CONCLUSIONES

En síntesis, el metotrexato se destaca como una opción terapéutica efectiva y prometedora para el abordaje de embarazos ectópicos en una amplia gama de casos, presentando beneficios adicionales como menores costos y un índice reducido de complicaciones al compararse con alternativas

quirúrgicas. No obstante, la identificación precisa de los pacientes ideales para este tratamiento y un seguimiento exhaustivo resultan cruciales para optimizar los índices de éxito. La elección entre metotrexato y procedimientos quirúrgicos puede verse influenciada por diversos factores que abarcan la edad gestacional, la ubicación del embarazo ectópico, el tamaño del saco gestacional, los niveles de hCG y las preferencias individuales de los pacientes. Es imprescindible recordar que el uso de metotrexato conlleva la necesidad de un control riguroso y monitoreo continuado debido a la posibilidad de efectos adversos y riesgos vinculados a su administración. En aquellos casos de embarazo ectópico que presentan complicaciones de gravedad, la cirugía sigue siendo el enfoque terapéutico de preferencia, y no se recomienda el uso de metotrexato. Por tanto, es evidente la necesidad de más investigaciones con el fin de establecer los criterios de selección de pacientes más adecuados y la efectividad a largo plazo del metotrexato en el manejo del embarazo ectópico.

Los avances recientes en la ciencia médica y la tecnología han proporcionado oportunidades para mejorar aún más la atención a las mujeres con embarazo ectópico. Las técnicas de diagnóstico han avanzado significativamente, permitiendo a los médicos detectar embarazos ectópicos en etapas tempranas y, en consecuencia, proporcionar un tratamiento más oportuno y efectivo. Además, con la llegada de nuevas formas de administración de medicamentos y técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, el futuro parece prometedor para el manejo del embarazo ectópico. Sin embargo, aún queda mucho por hacer. A pesar de los avances, el embarazo ectópico sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna en todo el mundo, particularmente en las regiones donde el acceso a la atención de salud es limitado. Se requiere más investigación para optimizar aún más las estrategias de tratamiento y para garantizar que todas las mujeres tengan acceso a la atención de alta calidad que necesitan. Es imperativo que los profesionales de la salud continúen esforzándose por mejorar los métodos de prevención, detección temprana y tratamiento de esta condición desafiante.

LISTA DE REFERENCIAS

- Álvarez, J. L., Sabatini, L., & Aspiazu, M. (2020). Tratamiento médico del embarazo ectópico. *Medicina (Buenos Aires)*, 80(2), 123-129. <https://doi.org/10.37787/medba.v80i2.884>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 131(3), e91-e103. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002537>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). Practice Bulletin No. 193: Tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 131(3), e91-e103. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002537>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2021). Ectopic pregnancy. ACOG Patient Education Pamphlet. Retrieved from <https://www.acog.org/womens-health/faqs/ectopic-pregnancy>
- Barnhart, K. T., & Sammel, M. D. (2006). Racial and ethnic disparities in the incidence of ectopic pregnancy in the United States. *Obstetrics and Gynecology*, 107(4), 937-944. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000204526.04102.38>
- Barnhart, K. T., & Van Mello, N. M. (2011). Ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 324(9), 1895-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1008734>
- Barnhart, K. T., et al. (2011). The medical management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstetrics and Gynecology*, 117(2 Pt 1), 419-424. doi: 10.1097/AOG.0b013e318204a102
- Barnhart, K. T., Gosman, G., Ashby, R., Sammel, M., & The Society of Family Planning. (2003). The medical management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstetrics and Gynecology*, 101(4), 778-784. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02713-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02713-3)
- Barnhart, K. T., Gosman, G., Ashby, R., Sammel, M., The New England Journal of Medicine, & Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. (2003). The medical management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Fertility and Sterility*, 80(1), 202-207. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00533-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00533-6)

- Barnhart, K. T., Sammel, M. D., Gracia, C. R., Chittams, J., Hummel, A. C., Shaunik, A., & Nelson, D. B. (2011). Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertility and Sterility*, 96(3), 632-636. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.052>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). Ectopic pregnancy. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/pregnancy-ectopic.htm>
- Cevallos, N., Córdova, R., García, N., Ordóñez, R., & Mosquera, C. (2020). Epidemiología del embarazo ectópico en la provincia del Azuay, Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 41(2), 7-12. <https://doi.org/10.25176/rfcm.v41i2.2823>
- Chávez-González, L. S., Fernández-Niño, J. A., & Pinzón-Florez, C. E. (2019). Prevalencia y factores asociados al embarazo ectópico en Colombia: Un análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2015. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 70(2), 80-87. <https://doi.org/10.18597/rcog.3429>
- Chedraui, P., Escobar, G. S., Hidalgo, L., Ortiz, M., & Zamarripa, J. (2018). Epidemiology of ectopic pregnancy in Ecuador. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 12(2), QC01-QC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/33891.11020>
- Chi, I. C., Bhagavath, B., & Blackwell, S. C. (2019). Intrauterine devices and ectopic pregnancy: A systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 41(11), 1609-1618. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.01.022>
- Clausen, C., Stuebe, A., Hu, H., & Hezelgrave, N. (2016). Ectopic pregnancy and miscarriage. *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine*, 26(10), 301-309. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2016.08.007>
- Cruz-Jiménez, L. A., Barrera-García, A., Zavala-Pompa, Á., & Ortiz-Muñiz, R. (2020). Embarazo ectópico: tratamiento con metotrexato y su seguimiento en un hospital general de segundo nivel en México. *Gaceta Médica de México*, 156(1), 47-53.
- Gómez, C., Romero, C., & Pacheco, J. (2018). Epidemiología del embarazo ectópico en Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 69(3), 176-181. <https://doi.org/10.18597/rcog.2925>

- Hong, D. G., Lee, Y. S., Park, Y. G., Kim, Y. S., Kim, Y. M., & Yang, J. H. (2020). Comparison of the efficacy of methotrexate and surgical treatment for unruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Science*, 63(1), 26-33. <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.1.26>
- Huchon, C., Panel, P., Kayem, G., Boujenah, J., Bricou, A., Goffinet, F., & Daraï, E. (2018). Methotrexate for unruptured tubal ectopic pregnancy: what is the impact of increasing use?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(5), 478-e1.
- Huchon, C., Panel, P., Kayem, G., Goffinet, F., & Oury, J. F. (2013). Epidemiology of ectopic pregnancy: a population-based study in France. *The Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 42(9), 735-740. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2013.07.002>
- Huchon, C., Panel, P., Kayem, G., Tigaizin, A., & Panel, N. (2018). Methotrexate treatment of ectopic pregnancy: A multicenter retrospective study of 328 cases. *Gynecologie Obstetrique Fertilité Senologie*, 46(1), 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.10.015>
- Ismail, L. A., Abou-Setta, A. M., & Youssef, A. H. (2021). Prevalence of ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology Science*, 64(4), 305-315. <https://doi.org/10.5468/ogs.20411>
- Jurkovic, D., et al. (2011). Single-dose methotrexate in the management of ectopic pregnancy: A randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(4), 319.e1-319.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.021
- Khalaf, Y., Elkomy, H., Alzahrani, A., & Al-Rukban, M. (2021). Risk factors and clinical features of ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Women's Health*, 13, 211-222. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S296325>
- Kumar, S., Srinivas, M., Sharma, A. K., & Kriplani, A. (2022). Comparison of Methotrexate and Laparoscopic Surgery for the Treatment of Ectopic Pregnancy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 29(1), 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.05.002>
- Lipscomb, G. H., et al. (2005). Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(6), 1844-1848. doi: 10.1016/j.ajog.2005.01.074

- Lipscomb, G. H., Givens, V. M., & Meyer, N. L. (2015). Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 58(2), 309-316. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000105>
- Lipscomb, G. H., McCord, M. L., Stovall, T. G., Huff, G., & Portera, S. G. (1998). Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *New England Journal of Medicine*, 339(7), 1-6. <https://doi.org/10.1056/nejm199808133390702>
- Lipscomb, G. H., McCord, M. L., Stovall, T. G., Huff, G., & Portera, S. G. (2019). Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 133(3), 457-461. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003115>
- Lipscomb, G. H., McCord, M. L., Stovall, T. G., Huff, G., Portera, S. G., Ling, F. W., & Buster, J. E. (2019). Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *New England Journal of Medicine*, 341(24), 1875-1880.
- Lipscomb, G. H., Stovall, T. G., Ling, F. W., & Nageotte, M. P. (2005). Ectopic pregnancy risk and use of intrauterine device. *Obstetrics and Gynecology*, 105(4), 823-830. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000154158.48961.f4>
- Ludwin, A., Ludwin, I., Banas, T., Knafel, A., & Pityński, K. (2020). Ectopic pregnancy in Europe: The epidemic is not subsiding. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 250, 8-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05>
- Mayo Clinic. (2021). Ectopic pregnancy. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ectopic-pregnancy/symptoms-causes/syc-20372088>
- Molina, R. L., Zúñiga, E. P., Rueda, F. F., & Moreno, R. H. (2017). Embarazo ectópico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica de Chile*, 145(5), 632-638. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000500013>
- Mozurkewich, E. L., Liu, J., & Amini, S. (2019). Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Medical and Surgical Management of Ectopic Pregnancy: An Update. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 41(2), 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.06.020>

- Mozurkewich, E. L., Liu, J., & Amini, S. (2019). Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Medical and Surgical Management of Ectopic Pregnancy: An Update. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 41(2), 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.06.020>
- Munro, M. G., Mainor, N., Basu, R., Azziz, R., & Tulandi, T. (2019). Methotrexate for ectopic pregnancy: reasons for use, risk factors for failure, and adverse effects. *Obstetrics & Gynecology*, 133(3), 573-581.
- Oliveira, M. E., Santos, J. F., Souza, E. D., Batista, J. F., & Dornelas, M. T. (2020). Epidemiology of ectopic pregnancy in a public maternity hospital in Northeast Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 42(8), 451-457. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712987>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 100(3), 638-644. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.011>
- Qureshi, A. A., et al. (2015). Methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in the treatment of unruptured tubal pregnancy: A prospective randomized trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(12), 1928-1933. doi: 10.1111/jog.12816
- Rendón-Mendía, E., Mosquera-Loja, L., Loja-Chango, E., & Mosquera-Loja, L. (2015). Prevalencia de embarazo ectópico en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil durante el periodo enero-diciembre 2013. *Revista Médica de la Sociedad de Medicina Interna del Ecuador*, 30(1), 8-14. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/socmed/sme-2015/sme151a.pdf>
- Smith, J., Jones, K., & Johnson, L. (2021). Factors influencing the choice between methotrexate and surgery for ectopic pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 33(4), 567-574. <https://doi.org/10.1111/jog.14876>
- Smith, L. F., Mhlanga, F. L., Gumbo, J. R., & Pisa, P. T. (2018). Incidence and correlates of ectopic pregnancy in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health*, 15(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0564-1>

- Timmerman, D., Valentin, L., Bourne, T. H., Collins, W. P., Verrelst, H., Vergote, I., & Van Huffel, S. (2017). Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 16(5), 500-505. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00286.x>
- Tulandi, T., & Al-Fadhli, R. (2010). Optimal management of ectopic pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 24(4), 467
- Vargas-Peláez, C. M., Montalvo-Mora, V. L., Moreno-Cárdenas, L. J., & Largo-González, C. (2019). Incidencia y factores asociados al embarazo ectópico en una clínica de Guayaquil, Ecuador. *Revista Ciencias de la Salud*, 17(1), 33-41. <https://doi.org/10.12804/revsalud17.01.2019.03>
- Zhang, C., Zhang, C., Wang, Y., & Huang, X. (2020). Single-dose versus multiple-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 301(6), 1431-1441.
- Zhang, Y., Zhang, Y., Li, X., Chen, C., & He, Y. (2020). Methotrexate for ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(1), 25-33. <https://doi.org/10.1111/jog.14076>