

Embarazo ectópico

VALERIA ALONSO

VALENTINA LÓPEZ

MONTEVIDEO (URUGUAY)

Resumen

El embarazo ectópico puede presentarse de manera asintomática o sintomática. En los casos sintomáticos podremos encontrar formas leves con síntomas inespecíficos, cuadros agudos de abdomen o shock hipovolémico. Sin embargo, el 10 % de los síntomas son muy inespecíficos o ausentes. Los embarazos ectópicos se manifiestan habitualmente entre la sexta y novena semana de gestación. Sigue siendo una patología que produce mortalidad y morbilidad materna tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. En cuanto a la morbilidad, además de las complicaciones agudas, tiene implicancias a largo plazo en el pronóstico reproductivo de la mujer.

Palabras clave

Embarazo ectópico; mortalidad; morbilidad.

Introducción

La laparoscopia en ginecología representa, en el presente, una técnica que es considerada un pilar diagnóstico más y parte del tratamiento de múltiples afecciones benignas y oncológicas.

Ya en 1805 se identifica un primer aparato que permitía la transmisión de la luz generado por una candela por un tubo, primera visión cavitaria.

Fue en 1901 cuando Kelling observó por primera vez el abdomen de una perra, llenándolo de aire.

En 1912, Jacobaeus lo aplicó por primera vez en el hombre describiendo la técnica como una laparoscopia. Y en 1937, Ruddock, en los Estados Unidos, realizó las primeras laparoscopias para el embarazo tubárico no roto.⁽¹⁾

Es así que resulta de gran importancia conocer esta técnica para lo cual es fundamental contar con un personal capacitado y adecuadamente entrenado.

Se define el **embarazo ectópico o extrauterino** como *la implantación de un blastocito fuera de la cavidad uterina*.

Dentro de los embarazos ectópicos identificamos aquellos *tubáricos* y *no tubáricos*, siendo los primeros los más frecuentes y clínicamente significativos.

Se trata de una patología de relevancia clínica debido a sus diversas formas de presentación, que determinan muchas veces diagnósticos tardíos que pueden implicar complicaciones graves, como la mortalidad por anemia aguda en aquellos casos de ruptura intra-abdominal.

Si bien las técnicas diagnósticas y terapéuticas han mejorado en los últimos tiempos siendo un fenómeno raro como causa global de muerte

materna (0,05 %), la calidad de su diagnóstico y tratamiento no son aún uniformes universalmente.⁽¹⁾

Epidemiología

La incidencia del embarazo ectópico (EE) se estima en 1 a 2 % del total de los embarazos. Se observan cifras en aumento en las últimas décadas, como ha ocurrido en países de la región.

En un estudio realizado en un centro hospitalario uruguayo, que se realizó de manera retrospectiva durante un período de 10 años se determinó que, del total de las laparoscopias realizadas por cuadros agudos de abdomen en las mujeres en edad reproductiva, un 43 % correspondía a sospecha de embarazo ectópico, confirmándose dicho diagnóstico en el 83 % de las laparoscopias realizadas.⁽²⁾

La razón en este aumento en la incidencia se explica por diversos factores: el incremento en el uso de métodos anticonceptivos hormonales lleva al no uso de métodos de barrera, hecho que ha incrementado la aparición de cuadros infecciosos, como la enfermedad inflamatoria pélvica lo que determina una alteración anatómica y funcional de la trompa llevando a la implantación del embrión en forma temprana a este nivel.

También se explica por el aumento en la edad materna, la realización de procedimientos de reproducción^(2, 3) y aumento del tabaquismo en mujeres en edad reproductiva.

La verdadera frecuencia no se puede estimar con exactitud debido a que las estadísticas reflejan sólo los casos tratados en forma hospitalaria y de resolución quirúrgica.

Sigue siendo una patología que produce mortalidad y morbilidad materna tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

En cuanto a la morbilidad, además de las complicaciones agudas, tiene implicancias a largo plazo en el pronóstico reproductivo de la mujer.

Las guías NICE 2012 establecen que 11 de cada 1.000 gestaciones son ectópicas, siendo la localización más frecuente la tubárica hasta en el 95 % de los casos.

De esto surge la necesidad de conocer las distintas localizaciones de los embarazos ectópicos: como ya se analizó, el 95 % corresponde a origen tubárico y el 5 % restante a orígenes no tubáricos. Dentro de estos últimos pueden ser: *cervical*, *intersticial*, *cornual*, sobre la *cicatriz de cesárea*, *ovárica* y *abdominal*.⁽⁴⁾

Factores de riesgo

Se analizó en el apartado de epidemiología alguno de los factores de riesgo para el desarrollo de un EE; a continuación se nombrarán con más detalle alguno de éstos y otros factores de riesgo.

Las mujeres con antecedentes de EE tienen un mayor riesgo de repetir esta patología, que aumenta aún más en proporción al número de EE previos. En distintas publicaciones se menciona un *odds ratio* (OR) para tener un EE de 12.5 después de un embarazo ectópico previo y 76.6 después de dos o más.^(1, 4)

La historia de esterilidad mayor a 2 años asociada a procedimientos de reproducción asistida también incrementa el riesgo de 0,025 % para la población general a 1 %.

El antecedente de esterilización quirúrgica determina un factor de riesgo, considerando que aquellas pacientes que presentan un embarazo luego de un procedimiento de esterilización hasta un 30 % van a ser gestaciones extrauterinas.⁽¹⁾

El antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica, como se analizó, determina un riesgo incrementado, la infección por *Chlamydia trachomatis* se ha asociado hasta un 30 a 50 % de los embarazos ectópicos debido a la distorsión anatómica generada en la trompa, así como la alteración sobre su microambiente.

El tabaquismo, ya analizado, y finalmente la edad materna avanzada configuran otro de los factores de riesgo para esta entidad clínica. Esto se vincula al mayor tiempo de exposición a factores de riesgo por el propio paso del tiempo así como las anomalías cromosómicas que repercuten sobre el trofoblasto.⁽¹⁾

Clínica

El EE puede presentarse de manera asintomática o sintomática. En los casos sintomáticos podremos encontrar formas leves con síntomas inespecíficos, cuadros agudos de abdomen o shock hipovolémico. Sin embargo, el 10 % de los síntomas son muy inespecíficos o ausentes.

Los embarazos ectópicos se manifiestan habitualmente entre la sexta y novena semana de gestación.

Se describe la tríada clásica de amenorrea, genitorragia y dolor abdominal, si bien ésta sólo está presente en el 50 % de los casos. Dado que estos síntomas también pueden presentarse en los embarazos intrauterinos como en la entidad clínica aborto, el diagnóstico suele ser difícil y muchas veces evolutivo.⁽¹⁾

Cuando la paciente se presenta en forma sintomática con un shock hipovolémico como consecuencia de una rotura tubárica no ofrece dudas diagnósticas debido a la gravedad del cuadro clínico y se definirá una conducta terapéutica que no se retrasará, destacando que en una mujer en edad reproductiva un cuadro agudo de abdomen con elementos de shock hipovolémico en anemia aguda siempre debe ser de sospecha de un EE.

En el caso del dolor abdominal, este suele ser persistente y severo y habitualmente unilateral. Sin embargo, el dolor unilateral no es totalmente indicativo de una gestación extrauterina, ya que en las primeras semanas de gestaciones intrauterinas la presencia del cuerpo lúteo puede generar síntomas como los mencionados.

En cuanto a los hallazgos en el examen físico, la irritabilidad y sensibilidad abdominal se mencionan hasta en un 75 % de las pacientes y en el examen genital una tumoración anexial palpable hasta en un 50 % de los casos. Aproximadamente el 10 % de las pacientes sin embargo permanecen asintomáticas.

Por todo lo analizado, establecer el diagnóstico requerirá de una correcta historia clínica, examen físico, la identificación de factores de riesgo y eventuales estudios paraclínicos que contribuirán cuando existan dudas diagnósticas.

Diagnóstico

Existen tres grandes avances en las últimas décadas que generaron un gran impacto en el diagnóstico de los EE, que han sido la ultrasonografía transvaginal, la cuantificación de la sub unidad β de la gonadotropina coriónica humana y la laparoscopia.⁽⁵⁾

Ultrasonografía

El uso de la ultrasonografía en el diagnóstico de los EE fue variando a lo largo de los años. En los inicios, el uso de la ecografía abdominal permitía el diagnóstico de probabilidad de un embarazo ectópico ante la ausencia de visualización de gestación intrauterina. Esto traía como consecuencia múltiples laparoscopias negativas debido a la sensibilidad del procedimiento ecográfico, que se veía alterado por situaciones como la experiencia del técnico, la calidad de la imagen, así como factores propios de la paciente, como el índice de masa corporal.

El advenimiento de la ecografía transvaginal representó un cambio fundamental en el diagnóstico, ya que permite visualizar la masa ectópica. De esta manera este procedimiento mejora la sensibilidad diagnóstica superando a la vía abdominal con valores de 87 a 99 % en manos experimentadas y con una especificidad del 94 a 99 %.^(1,4)

El diagnóstico de certeza de EE será con la visualización de un saco gestacional o embrión con o sin latido en la topografía anexial, siendo este hecho presente sólo en el 20 % de los casos.^(4,6)

Dentro de los hallazgos ecográficos sugestivos de embarazo ectópico se pueden mencionar: una masa anexial que se moviliza por separado del ovario, ésta puede ser esférica o elongada y se denomina «*blob sign*» y en el 20 % de los casos una imagen similar a un pseudo saco llamado «*bagel sign*», aumentando la especificidad diagnóstica.

El Doppler color no contribuye de manera eficaz al diagnóstico de gestación ectópica, debido a la superposición propia de la angiogénesis característica del cuerpo lúteo.

A nivel del endometrio no existe un grosor o aspecto específico si bien en el 20 % de los casos es posible visualizar una imagen de pseudo saco

como una colección líquida dentro de la cavidad uterina. Esto muchas veces se observa también en gestaciones intrauterinas precoces, por lo tanto la evolutividad o los otros elementos clínicos y paraclínicos ayudarán a esclarecer el cuadro clínico en pacientes con dudas diagnósticas.^(1, 6)

La presencia de líquido libre también puede estar presente, hecho que se corresponde con un hemoperitoneo. Sin embargo, su sola presencia tampoco es un elemento de certeza diagnóstica.

La visualización ecográfica de una gestación intrauterina prácticamente excluye el diagnóstico de EE, si bien la concomitancia con una gestación extrauterina (denominado *embarazo heterotópico*) es poco frecuente y puede observarse en mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad.^(5, 6)

A pesar de todos estos hallazgos, de un 15 a un 35 % de los EE no logran diagnosticarse por ecografía.⁽⁶⁾

Sub unidad β de la gonadotropina coriónica humana (β HCG)

La determinación cuantitativa de los niveles de β HCG representa un elemento de gran utilidad cuando no es posible establecer el diagnóstico por la ecografía.

Esta determinación hormonal, y sobre todo su curva evolutiva, ha sido de gran utilidad ante una entidad clínica, que en los últimos años ha surgido como diagnóstico, que es el embarazo de localización desconocida (ELD). Denominación que se asigna a toda paciente con un test de embarazo positivo pero sin signos de gestación intra ni extrauterina.⁽⁷⁾ Esta situación puede incluir gestaciones intrauterinas precoces, gestaciones no evolutivas o gestaciones extrauterinas.

Clásicamente, es posible establecer un valor de discriminación a partir del cual es posible visualizar una gestación intrauterina, valor que en los

últimos años ha venido en descenso y se establece en general entre 1.000-2.000 mU/ml. Esto sin embargo puede ser modificable en relación a otros aspectos como el biotipo de la paciente, calidad de la imagen y destreza del examinador.

Los niveles de β HCG no son predictores de gestación intra o extrauterina de manera aislada; por el contrario, mediciones seriadas son buenos predictores de viabilidad de la gestación y de esta manera orientadores en su localización.

En las gestaciones viables existe un aumento de un 35 a un 66 % cuando se solicita cada 48-72 horas, hecho sugestivo de gestación intrauterina.⁽⁷⁾

En las gestaciones no viables existe una disminución de la β HCG de un 21 a un 35 %, habitualmente gestaciones extrauterinas presentarán un incremento subóptimo de los valores de β HCG.

Sin embargo, hasta un 15 a 20 % de las paciente que duplican la β HCG de manera similar a las gestaciones intrauterinas y hasta un 10 % de las que disminuyen como en los embarazos no viables, terminarán siendo embarazos ectópicos.

Existen otros marcadores bioquímicos que pueden ser de utilidad como es el caso de la progesterona; su utilidad radica principalmente en valorar la viabilidad de la gestación y no tanto la topografía, siendo valores menores a 20 indicadores de gestación no viable, mientras que valores mayores a 60 lo son de gestaciones evolutivas.

Otros marcadores que en los últimos años han demostrado utilidad son las inhibina A, la metaloproteasa 12 (ADAM 12) y la fibronectina; si bien no son en la actualidad de aplicabilidad clínica.^(1,7)

Finalmente la laparoscopia representa muchas veces el último gesto diagnóstico, fundamentalmente en pacientes con cuadros agudos de

abdomen o cuadros de shock hipovolémico, o aquellos casos de ELD donde los signos y síntomas inespecíficos obligan a tomar alguna otra herramienta para establecer una certeza diagnóstica.

Tratamiento

Luego de establecer el diagnóstico clínico de EE debemos saber que las opciones de tratamiento incluyen desde un manejo conservador, ya sea con opción de tratamiento médico o expectante, hasta un manejo activo laparoscópico o con cirugía abierta.

Para determinar la mejor opción de tratamiento en las pacientes es posible su categorización: por un lado, aquellas que presenten compromiso hemodinámico y, por otro, aquellas sin inestabilidad hemodinámica.

Distintos autores (CAPMASS y cols.) proponen el concepto de embarazo extrauterino de baja actividad cuando cumple con los siguientes criterios:⁽⁶⁾

- β HCG menor a 5.000 mUI/ml
- Asintomática
- Hemodinámicamente estable
- Sin actividad cardíaca fetal
- Hematosalpinx menor a 3,5 cm

Este concepto de embarazo extrauterino de baja actividad permite optar por una opción de tratamiento no quirúrgico, ya sea como manejo expectante o como manejo médico.

El *manejo expectante* se basa en la historia natural de la evolución del EE y se ha probado como una medida segura en aquellas mujeres que se

encuentren estables hemodinámicamente, con buena comprensión de la patología, con acceso apropiado al sistema de salud, y un embarazo ectópico de baja actividad.^(1, 6)

Un estudio reciente METEX, ensayo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que incluyó 73 mujeres por un período de 5 años mostró que el 60 % de las mujeres tuvieron una resolución completa con el manejo expectante en comparación con el grupo de metotrexate, sugiriendo que este último debería ser utilizado como segunda línea en los EE menos activos.⁽⁷⁾

Otros estudios con un número mayor de pacientes demostraron resultados similares, sin embargo, a pesar de la evidencia, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) no recomienda el manejo expectante en pacientes estables a pesar de los marcadores de baja actividad.^(1, 6, 9)

Sin embargo, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia sí recomienda el manejo expectante en aquellas pacientes estables con una sub unidad β HCG en descenso y con un valor inicial menor a 1.000 mUI/ml.⁽¹⁰⁾

Manejo médico: esta modalidad de tratamiento debería ser ofrecida como parte de los protocolos de tratamiento de mujeres con embarazos ectópicos estables. El único fármaco estudiado de forma extensa, como alternativa a la opción quirúrgica, es el metotrexate. Se trata de un antagonista del ácido fólico: este último es utilizado en la síntesis de precursores de ADN y ARN, por lo tanto el metotrexate es un antimetabolito que actúa en la células proliferativas.^(1, 6)

Otras opciones de tratamiento médico que han sido probadas son el uso de prostaglandinas, mifepristona, cloruro de potasio o glucosa hiperosmolar, inyectados sobre la masa ectópica.

Existen distintos regímenes de tratamiento, ya sea como única dosis inyectable, dos dosis o multidosis (protocolo de cuatro). Puede ser administrado dentro del EE bajo visión ecográfica o intramuscular, variando el éxito ampliamente.⁽⁶⁾

Los estudios han variado en relación a sus criterios de inclusión, niveles de β HCG pretratamiento, protocolos de tratamiento y definiciones en los fracasos de tratamiento. Es por esto que lograr un consenso en cuanto a la eficacia de tratamiento médico ha sido difícil.

Previo a la administración de metotrexate, se debería solicitar a todas las pacientes un hemograma funcional y enzimograma hepático, función renal y suspender todo complemento vitamínico que contenga ácido fólico.^(1, 6)

La resolución completa de un EE suele tardar entre 2 y 3 semanas, pero este tiempo puede extenderse a 6-8 semanas cuando los niveles de β HCG pretratamiento han estado en rangos más altos.⁽¹⁾

Una reciente revisión sistemática y meta-análisis del 2017, que evaluó los diferentes protocolos de metotrexate, concluyó que la incidencia de efectos secundarios fue significativamente mayor en el protocolo de dosis múltiple que el protocolo de dosis única con tasas de éxito similares.⁽¹⁾

Como predictores de éxito del tratamiento médico se citan niveles séricos iniciales de β HCG menores a 1.000 mUI/ml, ausencia de imagen por ultrasonografía de EE, disminuciones de HCG del día 1 al 4 post metotrexate.

Es importante tener en cuenta que antes de definir el uso de tratamiento médico con metotrexate, hay que tener un correcto diagnóstico.⁽¹⁾

Tratamiento quirúrgico

La cirugía sigue siendo el pilar de tratamiento en el 70 % de las mujeres con EE, siendo la laparoscopia considerada la técnica *gold standard* para el manejo terapéutico, independientemente del status hemodinámico y la localización del EE.^(1, 6)

En pacientes hemodinámicamente inestables, una vez realizadas las medidas de reanimación, es posible efectuar la hemostasis mediante una entrada rápida abdominal laparoscópica. Sin embargo, esto dependerá de la habilidad y experiencia del cirujano.

Cirugía conservadora vs cirugía radical

Dentro de las opciones de la cirugía conservadora, se describen la *salpingostomía lineal*, la *expresión transampular* y la *resección segmentaria*.

La **salpingostomía lineal** es la técnica conservadora más realizada, siendo las técnicas conservadoras indicadas cuando la trompa contralateral está dañada o ausente y se desea preservar la fertilidad. La tasa de éxito dependerá de la habilidad del cirujano, reportando tasas de persistencia de trofoblasto tan variables como de 6,6 % al 17,5 %.^(1, 6)

El riesgo principal de realizar una cirugía conservadora es la persistencia de trofoblasto. Se define como trofoblasto persistente una disminución menor al 20 % entre 2 determinaciones de sub unidad β séricas realizadas cada 3 días.

Una revisión Cochrane en el 2007, no encontró diferencias en las tasas de éxito, diferencias en la permeabilidad de las trompas y tasas de fecundidad subsecuente entre la salpingostomía laparoscópica y el tratamiento médico con metotrexate sistémico.⁽¹⁾

Como técnica radical se plantea la salpingectomía, la cual propone una tasa de éxito cercana al 100 %. Se plantea esta opción de tratamiento cuando la paridad no es un problema, la hemostasis es difícil de lograr durante la salpingostomía y la trompa está rota con una anatomía difícil de restaurar.

Dos ensayos multicéntricos prospectivos controlados y aleatorizados compararon la salpingostomía vs la salpingectomía, publicados en 2013 y 2014 (DEMETER y ESEP), respectivamente. El primero no reveló diferencias significativas en las tasas de embarazo intrauterino luego de dos años. El estudio ESEP mostró, para aquellas pacientes con trompa contralateral sana, tasa acumulativa de embarazo del 60,7 % después de una salpingostomía y de 56,2 % luego de una salpingectomía.^(1, 11)

Sin embargo, es importante tener presente que ninguno de estos estudios aportó información pertinente como la experiencia y la habilidad del cirujano y el tipo preciso de cirugía realizada, hechos fundamentales para el éxito del tratamiento individualizado del tratamiento del embarazo ectópico tubárico.^(1, 11)

Metotrexate como adyuvante en la cirugía conservadora

Generalmente, luego de una cirugía conservadora surge la necesidad de un seguimiento con determinaciones seriadas de β HCG.

Las guías NICE recomiendan que las mujeres sometidas a una salpingostomía deberán ser evaluadas con una sub unidad β a los 7 días de la cirugía y luego semanal hasta lograr un resultado negativo.

Ante el riesgo potencial del trofoblasto persistente es que surge la posibilidad de utilizar el metotrexate con el objetivo de disminuir la necesidad de un segundo tratamiento quirúrgico o menor riesgo de rotura

secundaria de trompa. Para esto se describe al metotrexate como una opción de tratamiento adyuvante.⁽¹⁾

Los beneficios hipotéticos deberán de sopesarse con la posibilidad de efectos secundarios del metotrexate. No existen aprobados protocolos específicos, siendo el tratamiento individualizado.

El French College of Gynecology and Obstetrics (CNGOF) no recomienda el tratamiento de rutina con inyecciones de metotrexate como primera línea inmediatamente después de la salpingostomía, dejándolo reservado cuando las condiciones para la cirugía o seguimiento no son óptimas.⁽¹⁾

Embarazos extrauterinos no tubáricos

Son entidades raras, pero representan del 7-10 % de todos los embarazos extrauterinos. Suelen estar asociados a una mayor morbilidad debido a su presentación tardía y a las dificultades diagnósticas. Se describen seis localizaciones: *cervical*, *intersticial*, *cornual*, *ovárico*, *abdominal* y *sobre cicatriz de una cesárea*.

De estos el más común suele ser el ovárico, siendo muy vascularizados, presentándose en un tercio de los casos como un cuadro de shock hipovolémico con un hemoperitoneo importante.

En el resto de las formas de presentación no tubáricas, una vez efectuado correctamente el diagnóstico, el planteo de tratamiento inicial suele ser a través de un abordaje quirúrgico, siendo la laparoscopia la primera opción de abordaje.^(1, 11)

Consideraciones finales

El embarazo ectópico es una entidad que ha aumentado su incidencia en los últimos años, debido al incremento en los factores de riesgo ya analizados, como la enfermedad inflamatoria pélvica, el tabaquismo y las terapias de reproducción asistida.

Las técnicas para su diagnóstico, ya sea a través de imagen como técnicas de laboratorio, han llevado a una sospecha clínica y diagnóstico cada vez en etapas más precoces, siendo la laparoscopia considerada hoy en día como un último gesto diagnóstico y terapéutico para lo cual los ginecólogos correctamente entrenados deberían de poder realizarla.

Las opciones de tratamiento apuntan desde una visión conservadora, una opción de tratamiento médico hasta técnicas quirúrgicas conservadoras y radicales.

El conocimiento de las diferentes opciones de tratamiento y sus indicaciones han llevado a una individualización del manejo de los embarazos extrauterinos mejorando de esta manera el pronóstico y la calidad de vida en las pacientes en edad reproductiva.

Bibliografía

- (1) BENDEZU P. Embarazo Ectópico. En J. Castañeda (Coord). *Cirugía mínimamente invasiva en ginecología*. Texto de la Federación Latinoamericana de las Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Bogotá: Alta Voz Editores; 2017, pp. 387-414.
- (2) SCASSO JC, SCASSO S, LAUFER J, ALVES J, SIERRA I, VARELA S. Rol de la laparoscopia en cuadros agudos de abdomen inferior en la mujer. *Rev Med Urug*. 2011;27:82-87.
- (3) ALVAREZ G, NANNING C. Rol de la cirugía endoscópica en el manejo actual del embarazo ectópico tubárico. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005;70(1):15-20.

- (4) COBO T, ESCURA S, FERRERO S, CREUS M, LÓPEZ M, PALACIO M. Protocolo: Gestación ectópica tubárica y no tubárica. Barcelona: Protocolos medicina materno-fetal; Feb 2018. <<http://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/gestacion-ectopica.html>>
- (5) MARTIN RM, RAGA F, MARTIN V, BONILLA, MUSOLES F. Gestación ectópica: evolución diagnóstica y terapéutica en la última década. *Clin Invest Gin Obst*. 2007;34(5):168-175. <<https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetrica-7-articulo-gestacion-ectopica-evolucion-diagnostica-terapeutica-13110135>>
- (6) Protocolos SEGO. Embarazo ectópico. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50(6):377-385.
- (7) GARCÍA OTERO L, MUÑOZ M, PALACIO M. Protocolo Gestación de localización incierta. Barcelona: Protocolos medicina materno-fetal; 2017. <<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/gestacion-de-localizacion-incierta.html>>
- (8) VAN MELLO NM, MOL F, VERHOEVE M, VAN WELY M, ADRIAANSE A, ET AL. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Human Reproduction*. 2013;28(1):6-60. <<https://doi.org/10.1093/humrep/des373>>
- (9) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE. Ectopic Pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG; 2012.
- (10) ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS. Guideline 21. The Management of Tubal Pregnancy .London: RCOG; 2004.
- (11) D'HOOGHE T, TOMASSETTI C. Surgery for ectopic pregnancy: making the right choice. *Lancet*. 2014;383(9927):1444-1445. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60129-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60129-X)>

