

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DEL EMBARAZO ECTÓPICO

PAST, PRESENT AND FUTURE OF ECTOPIC PREGNANCY

HURDUNALDI EKTOPIKOAREN IRAGANA, ORAINALDIA ETA ETORKIZUNA

I. Cearra, A. Da Silva, N. De Luis, I. Domínguez

Facultad de Medicina. UPV-EHU. Unidad docente de Basurto. Hospital Basurto. Bilbao. Bizkaia. España UE.

RESUMEN

El embarazo ectópico ha sido históricamente una enfermedad que, aún siendo notablemente conocida desde antiguo, conducía a un desenlace fatal en multitud de ocasiones. El despegue de la cirugía en el siglo XIX, primero, y la revolución en métodos diagnósticos del siglo XX, a continuación, son los principales causantes de un descenso extraordinario en la mortalidad a causa de esta patología. No obstante, asistimos en los últimos tiempos a un incremento de su incidencia que tiene su raíz tanto en la mejora de los métodos diagnósticos como en el aumento de ciertos factores de riesgo asociados al estilo de vida actual. En la actualidad, el embarazo ectópico puede considerarse una enfermedad menos temible, pero sería deseable conseguir una disminución en su morbi-mortalidad, en absoluto despreciable, y muchas veces derivada de un acto quirúrgico inevitable. Es esto un reto para el futuro.

Palabras clave: embarazo, ectopico

SUMMARY

The ectopic pregnancy has been historically a disease that, although quite well known from former days, led to a fatal end many times. The surgical boom of the XIXth century, first, and the revolution in the diagnostic methods in the XXth, then, are the principal causes of the extraordinary decrease in the mortality due to this pathology. Nevertheless, we attend lately to an increase in the incidence that has its root in the improvements in diagnostic methods as well as in the growth of certain risk factors related to the actual way of life. Nowadays, the ectopic pregnancy can be considered as a less fearsome disease, but it would be desirable to achieve a decrease in its morbi-mortality, many times related to an inevitable surgical intervention, not inconsiderable at all. This is a challenge for the future.

Key words: ectopic, pregnancy

LABURPENA

Hurdunaldi ektopikoa, aintzinatik gaixotasun ezaguna izan arren, historian zehar askotan zoritxarreko bukaera eduki du. Patologia honek duen hilkortasunak ohiz kanpoko jaitsiera izan du XIX. Mendeko Kirugiaren garapen eta XX. Mendeko metodo diagnostikoen aurrerapenari esker. Hala ere, azken denboraldi hauetan, intzidentzia gora doa, metodo diagnostikoen hobekuntza eta gaur egungo bizimoduaren zenbait arrisku faktoreak direla eta. Garai hauetan hardunaldi ektopikoa ez omen da hain gaixotasun beldurgarria. Dena den, desiragarria izango litzateke hilkortasunen murrizketa lortzea, inola ere mespretsugarria, eta askotan ezinbesteko ekintza kirurgikoaren eraginagatik. Hau da, beraz, etorkizunerako erronka.

Hitz gakoak: hardunaldi, ektopikoa.

Correspondencia:
Iñigo Cearra-Guezuraga
c/ Iparragirre 39, 6º Dcha
48011 Bilbao, Bizkaia, España. UE
Correo electrónico: inigocearra@hotmail.com

1**2****3****4****5**

Imagen 1. Abul Kasim Ben Abbas Az-Zahrawi, grabado

Imagen 2. Ilustraciones de Al-Tesrif, mostrando herramientas quirúrgicas ideadas por Abul Kasim Ben Abbas Az-Zahrawi.

Imagen 3. Portada de "Traité des Maladies des Femmes Grosses et Accouchées", traducida al italiano. Edición de 1685.

Imagen 4. Gestación ectópica según Reinier de Graaf, copiado a su vez de una publicación francesa anterior de Vassal.

Imagen 5. Robert Lawson Tait, en 1885. Imagen

La gestación ectópica, esto es, la implantación y desarrollo del blastocisto fuera del endometrio que reviste la cavidad uterina, habitualmente de localización tubular, ha sido hasta hace no mucho tiempo (poco más de un siglo), una entidad conocida pero de pronóstico fatal, a no ser que tuviese una resolución espontánea, al requerir en caso contrario cirugía abdominal. Debemos recordar aquí que la gestación ectópica concluye en ocasiones con una rotura de la trompa que lo aloja, resultando una fuerte hemorragia que puede conducir al shock y a la muerte.

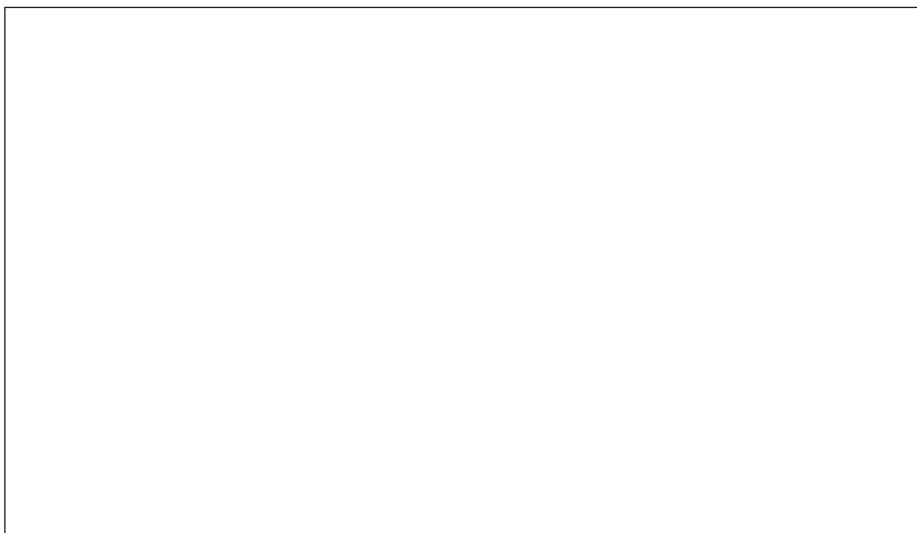
El embarazo ectópico fue descrito por vez primera por Abul Kasim Ben Abbas Az-Zahrawi, o Abulcasis, médico y cirujano nacido en Azara, Córdoba, en el siglo X y que ejerció su profesión en la corte del Califa Abderraman III. Abulcasis, considerado uno de los grandes padres de la cirugía de su tiempo, plasmó sus conocimientos en su obra Al-Tesrif, verdadera enciclopedia médica impresa en treinta tomos de los que el último está dedicado a la cirugía; concretamente, es en el segundo de los tres libros que componen este último tomo donde encontramos la definición y el manejo del embarazo ectópico, junto con otras muchas operaciones obstétricas.

Su obra cayó en el olvido durante algún tiempo, hasta que en el siglo XII fue traducida al latín por primera vez por Gerardo de Cremona. A lo largo de 500 años, sus

escritos sobre cirugía fueron la obra de referencia en Europa.

La siguiente figura histórica de referencia obligada es François Mauriceau, quien en 1668 publicó en París su "Traité des Maladies des Femmes Grosses et Accouchées", obra de enorme influencia que estableció la obstetricia como ciencia y pronto fue traducida a varios idiomas. En ella, el embarazo ectópico es definido como complicación obstétrica con la mayor precisión conseguida hasta la fecha.

Sin embargo, y aunque como vemos el concepto y definición de la dolencia iban quedando ya bien delimitados, no fue hasta finales del siglo XIX – no en balde conocido como el "siglo de los cirujanos" – cuando se consiguió la primera intervención quirúrgica de un embarazo ectópico con supervivencia de la madre. Se le debe ese honor al escocés Robert Lawson Tait, quien es considerado junto con el norteamericano James Marion Sims el padre de la ginecología moderna. A Lawson Tait, pionero en las intervenciones quirúrgicas pélvicas y abdominales (prácticamente impensables hasta la aparición de la asepsia y la anestesia), le propusieron en 1881 la realización de una tubulectomía como procedimiento curativo en un embarazo ectópico con esa localización, cosa que no aceptó, como recordaría avergonzado después ("... the sugges-



Gráfica 1: Número de embarazos ectópicos en los EEUU entre 1970 y 1992.

tion staggered me, and I am ashamed to say that I did not receive it favorably.").

No obstante, la exploración post-mortem de esta paciente le convenció de la factibilidad de la operación y así, dos años más tarde, en 1883, realizó la primera intervención de estas características de la historia, logrando la supervivencia de la madre. Lo que es más, para 1888 había realizado 42 operaciones, con sólo dos casos de muerte. Una impresionante mejora para una situación de pronóstico tan infausto hasta el momento.

Tras la aportación de Lawson Trait, condensada en su artículo sobre el "Moderno tratamiento de la gestación ectópica", durante unos 70 años el manejo del embarazo ectópico consistió en la realización de una laparotomía exploratoria siempre que la rotura fuese razonablemente posible, seguida de extirpación quirúrgica amplia.

Posteriormente, la revolución tecnológica del siglo XX ha permitido progresivamente llegar al diagnóstico del embarazo ectópico antes de que se diese la temible rotura, evitando en gran medida, lógicamente, la frecuencia de laparotomías de urgencia. Además, la mejora de la técnica quirúrgica ha posibilitado el desarrollo de procedimientos conservadores, los cuales, junto con la aparición del metotrexato como tratamiento médico, hacen posible, hoy en día, el mantenimiento de la fertilidad tras este trastorno. A todo ello hay que añadir, qué duda cabe, el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad que se ha ido teniendo, lográndose cada vez un diagnóstico más temprano de la misma.

Para finalizar esta breve referencia histórica, baste señalar, a modo de ilustración del enorme progreso conseguido en poco más de los últimos 100 años, el descenso de la mortalidad debida al embarazo ectópico desde 1880, justo antes de la "revolución" traída por Lawson Trait, cuando fue del 70-90%, a 1990, en que era del 0.14%.

Enlazando así con la epidemiología de la enfermedad, veamos a continuación los datos estadísticos que nos hablan de cómo está hoy en día la situación.

Si acabamos de subrayar el meritorio y feliz descenso histórico de la mortalidad asociada al embarazo ectópico, debemos ahora señalar, en cambio, el progresivo aumento en su incidencia, como rasgo más característico en los últimos tiempos

Los estudios más completos vienen de Estados Unidos; en este país, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades mostraron, en un estudio relativamente antiguo pero el más completo hasta la fecha y al que toda la bibliografía hace referencia, un incremento desde el 4.5 ectópicos por 1000 embarazos (el número de embarazos, debido a la dificultad de su conocimiento exacto, generalmente se refiere al número de partos) de 1970 hasta el 16.8 de 1989 y el 19.7 de 1992. Esta tendencia la podemos observar en la **Gráfica 1**, que representa el número de embarazos ectópicos registrados por año y la estimación del número real realizada en 1992 por los organismos arriba señalados, y que vemos es de casi el doble. En la **Tabla I**, se muestra la misma información en datos brutos y porcentuales, entre 1970 y 1983.

Si la incidencia puede parecer alta, debemos volver a remarcar que, como se indicaba en la figura, probablemente está infravalorada, pues los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recogen sus datos de los registros hospitalarios, por lo que todos los embarazos ectópicos tratados fuera de éste ámbito o aquellos con resolución espontánea no entran dentro de las estadísticas.

Aunque, con todo lo dicho, probablemente sean los anteriores los registros más precisos, no está de más echar un vistazo a las tasas detectadas por otros autores y organizaciones, en los que vemos también un claro aumento de la incidencia del embarazo ectópico antes y después de 1980, en la **Tabla II**.

TABLA I: NUMERO Y TASA DE EMBARAZOS ECTOPICOS EN LOS EEUU ENTRE 1970 Y 1983.

TABLA II: TASA DE EMBARAZOS ECTOPICOS ANTES Y DESPUES DE 1980, SEGUN DISTINTOS AUTORES.

En lo que respecta a España, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) realizó una declaración en 2004 donde resaltaba lo expuesto, a saber, que "el número de embarazos ectópicos ha aumentado extraordinariamente en los últimos 25 años, pasando en algunos países con estadísticas amplias, del 4,5 por 1000 embarazos a cifras cercanas o superiores al 20 por 1000 embarazos. En otros países la progresión no ha sido tan grande pero se han duplicado sus cifras en pocos años". Tras la búsqueda bibliográfica infructuosa, parece que por desgracia, en España no disponemos de un registro estadístico tan amplio como en esos otros países a los que se hace mención, de manera que mientras no exista, deberemos conformarnos con asumir para nuestro medio cifras similares a las expuestas. A modo de referencia, José Botella Lluís dice en su Tratado de Ginecología que el embarazo ectópico supondría el 2.25% de los casos vistos en una consulta común de Ginecología.

Siguiendo, en cualquier caso, con los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, y atendiendo ahora a la mortalidad, la gestación ectópica ha pasado de suponer un 13% de las causas de muerte entre 1979 y 1986 al 9% de 1992. A pesar de este afortunado descenso, el embarazo ectópico sigue siendo la principal causa de muerte materna en el primer trimestre, debiéndose ésta en un 90% de las ocasiones a complicaciones hemorrágicas; en ese sentido, también se ha calculado que supone un 16% de las muertes por hemorragia de cualquier etiología durante el embarazo.

Por otra parte, resulta de interés matizar ciertas diferencias de estratos halladas en estos mismos registros. Atendiendo a la raza, el riesgo de embarazo ectópico entre afroamericanas y otras razas minoritarias en Estados Unidos resultó ser de 20.8 por 1000, 1.6 veces mayor que entre blancas, 13.4; además, parece que la mortalidad también mostraba esta tendencia. Respecto a la edad, la mayor frecuencia de embarazos ectópicos parece situarse entre los 35 y los 44 años, con una tasa de 27.2 por 1000

embarazos, aunque la mortalidad es máxima entre adolescentes, especialmente entre afroamericanas y otras minorías, quienes tienen un riesgo unas cinco veces mayor que las adolescentes blancas.

Es posible que las diferencias raciales puedan explicarse, en parte al menos, por diferencias socio-económicas: en este sentido, parece que la gestación ectópica se da más frecuentemente entre los pobres que entre los ricos. No sólo eso, sino que en países no desarrollados se ha visto la misma tendencia al alza en la incidencia que afecta a los industrializados en los últimos tiempos.

Tras todo lo expuesto, lo que sin duda exige una explicación es el incremento de la incidencia global del embarazo ectópico, en el conjunto de la población, en los últimos tiempos. Parece que intervienen, al menos en nuestro medio, dos factores en este fenómeno: en primer lugar, el uso generalizado de métodos diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad, que permiten la detección de muchas gestaciones ectópicas que, en el pasado, podrían haberse resuelto espontáneamente sin ser diagnosticadas; en este sentido, este aumento de la incidencia estaría "inflado" y sería, en realidad, un aumento de diagnósticos, simplemente. Pero existe gran acuerdo en que, además de esto, existe un claro aumento de los factores de riesgo que pueden conducir a esta patología. Es decir, parece ser que, a pesar de un mejor diagnóstico, que aumenta la incidencia aparente, hay un aumento de la incidencia real. Los principales factores de riesgo y la magnitud de riesgo asociado vienen reflejados en la **Tabla III**.

Como puede observarse en la **Tabla III**, y sin extendernos en exceso, se trata en la mayoría de los casos de situaciones que han experimentado un aumento en los últimos años; no se puede negar la existencia de una libertad sexual, y promiscuidad, sin precedentes, con gran incremento de parejas múltiples, métodos anticonceptivos como el DIU, píldora del día después o ligadura de trompas; así como infecciones de transmisión sexual y enfermedad inflamatoria pélvica. Esto último, junto con la mejora de técnicas quirúrgicas, ha desembocado en un aumento de las intervenciones tubulares y ginecológicas

TABLA III: FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE EMBARAZO ECTÓPICO Y ODDS RATIO ATRIBUIDO

TABLA IV: CASOS Y TASAS DE EMBARAZO ECTÓPICO EN DIVERSAS LOCALIZACIONES SEGUN DISTINTOS AUTORES.

en general. También es evidente la incorporación reciente de la mujer al hábito tabáquico o la mayor frecuencia de problemas de infertilidad, asociados a la mayor edad media para la maternidad o a muchos de las condiciones anteriormente expuestas. Las razones para explicar esta situación son principalmente de índole social o ideológica, y quedan desde luego fuera del ámbito de esta revisión.

En otro orden de cosas, hasta ahora hemos estado hablando del embarazo ectópico sin hacer mayor precisión que decir que es aquel que se desarrolla fuera del endometrio materno, pero éste no se presenta siempre de igual manera, sino que se puede desarrollar en diversas localizaciones y contextos; a continuación se describen las puntualizaciones que deben ponerse para definir correctamente cada gestación ectópica según sea el caso:

- Gestación tubárica: ocurre en algún punto del recorrido de las trompas de Falopio. Como veremos, es la situación más frecuente. Distinguiremos, en función de la región en que se localice, entre ampular, fimbrial, o ístmico.
- Gestación intersticial: se da dentro la porción intersticial de la trompa.
- Gestación abdominal: acontece sobre la superficie peritoneal.
- Gestación cervical: tiene lugar en el canal cervical del útero.
- Gestación ligamentosa: forma secundaria de gestación ectópica en la cual la primera gestación tubárica erosiona el mesosalpinx y se localiza entre las fibras del ligamento ancho.
- Gestación heterotópica: condición en la que coexiste un embarazo intrauterino normal con una gestación ectópica.

- Gestación ovárica: aquella que se produce en la corteza ovárica.

Casi todas ellas vienen reflejadas en la **imagen 6**, donde, además, se expone la frecuencia estimada para cada una de las localizaciones tanto para una concepción natural como para otra obtenida tras técnicas de reproducción asistida. Como se ve, en éste último caso las gestaciones ectópicas se concentran en un menor número de localizaciones.

En relación al embarazo heterotópico, que no aparece en la relación anterior, parece muy interesante destacar que también ha experimentado un aumento en su incidencia en los últimos tiempos, y muy en relación con la introducción de técnicas de reproducción asistida.

Así, mientras a principios de la década de los cincuenta se registraba 1 gestación heterotópica por 30000, en la actualidad se estima entre 1 a 2000 y 1 a 8000; si además hablamos de pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida, podemos llegar a valores de 1 a 130 en la fecundación in Vitro e incluso 1 a 70 cuando se trata de transferencia de embriones. Al igual que antes, y con ánimo de enriquecer la visión del tema, incluimos las cifras halladas por otros autores en cuanto a esta distribución, en la **Tabla IV**.

Uno de los datos más curiosos que hemos podido hallar en la bibliografía sobre aspectos epidemiológicos del embarazo ectópico ha sido la aparente variación rítmica en su aparición a lo largo del año; según parece, mientras que los picos de frecuencia de embarazo en general ocurren en marzo, el ectópico tiene picos en junio y diciembre, sin que halla podido encontrarse una explicación a este fenómeno.

Para concluir la revisión epidemiológica, señalar que, como se ha comentado anteriormente, el embarazo ectópico es hoy en día, por fortuna, una entidad que suele saldarse casi siempre con la curación de la paciente; sin embargo, no está exenta de efectos secundarios y así, cabe destacar que, además de los factores de riesgo brevemente mencionados, el propio padecimiento de una gestación ectópica aumenta el riesgo de volver a padecerla en el futuro: así, tras un primer episodio, la posibilidad de que el siguiente embarazo sea intrauterino es sólo del 50 al 80%, el riesgo de gestación ectópica aumenta hasta el 10 a 25%, con infertilidad del resto de pacientes. Entrado en aspectos más cercanos a la práctica clínica, y dejando apartados como la fisiopatología o la anatomía

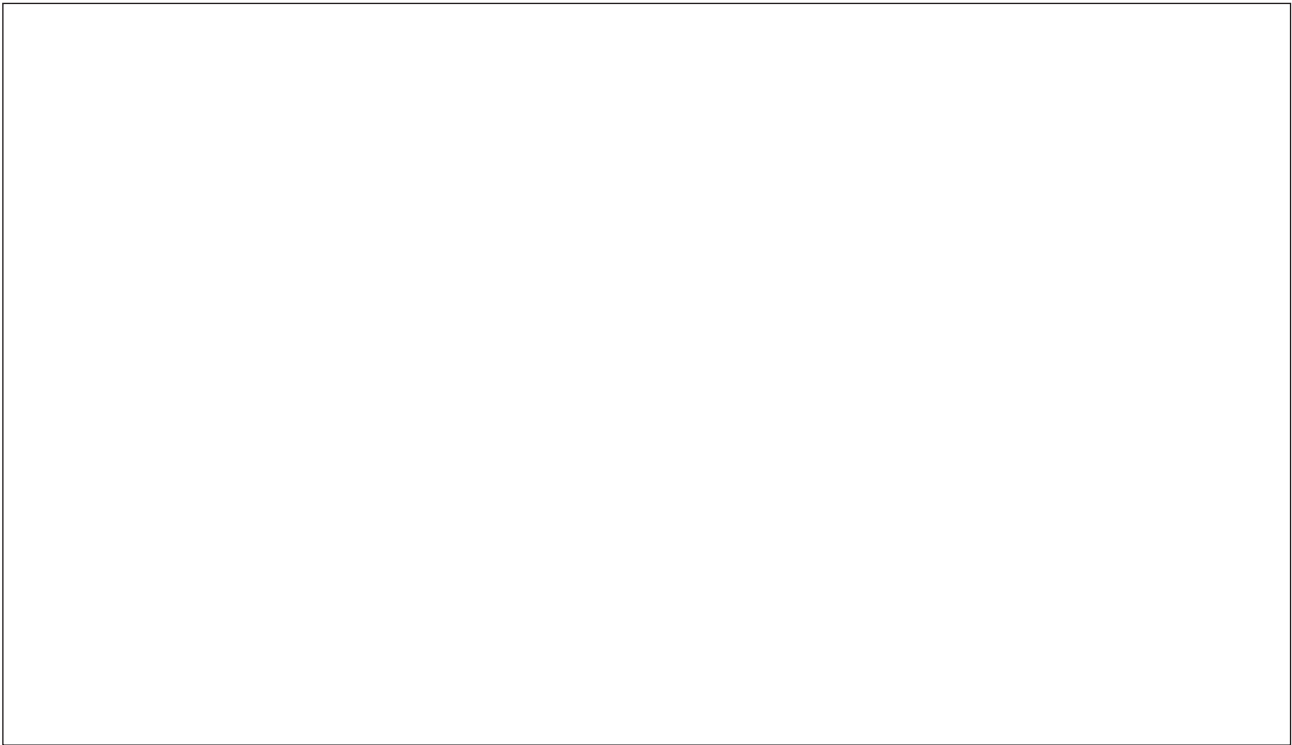


Imagen 6: Distribución en frecuencia de las diversas localizaciones para anidación ectópica.

patológica del embarazo ectópico en el tintero, daremos a continuación, para completar esta revisión, unas breves pinceladas sobre el manejo diagnóstico y terapéutico recomendado hoy en día, y las posibilidades que parecen abrirse en el futuro.

El diagnóstico de un embarazo ectópico en estadio asintomático u oligosintomático es difícil debido a la ausencia de síntomas y signos específicos que nos hagan sospechar dicho cuadro. El primer paso consiste en una adecuada anamnesis, que habitualmente revela dolor abdominal y sangrado vaginal. Es importante precisar las características del dolor abdominal y su evolución, la fecha de la última regla y si dicha regla tuvo un patrón habitual o no, el tipo de sangrado vaginal si lo hay y los síntomas acompañantes que pudieran existir. La exploración suele resultar anodina. Como vemos, ante su gran inespecificidad, lo más importante es sospechar la posibilidad de gestación ectópica.

El siguiente paso en el diagnóstico es la determinación de la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre. La β -hCG aparece en la sangre materna en el momento de implantación del blastocisto, cuando se forman las lagunas sanguíneas en torno a las vellosidades coriales. Su detección nos asegura la presencia de tejido trofoblástico.

Con el dato de encontrarnos ante una gestación, el paso siguiente es localizarla, para comprobar si es ectópica y ver dónde asienta, para lo que debe emplearse la eco-

grafía. El único signo directo de certeza de embarazo ectópico es la presencia de un saco ovular típico, con trofoblasto envolvente y con un embrión que muestra latido cardiaco, lo que únicamente es demostrable en el 5-10% de los casos. Mediante la ecografía transvaginal el número de casos en los que se visualizan signos directos aumenta hasta un 20%, debido a su mayor resolución. En el resto de los casos se sospecha ante la presencia de signos indirectos como son la ausencia de gestación intraútero, signo del saco doble o pseudosaco de gestación debido al despegamiento de la decidua, colección líquida en el fondo de saco de Douglas con pequeñas espículas características de hematocele retrouterino y masa de apariencia pseudoquistica con ecos interiores en una fosa iliaca.

También se emplea el sistema doppler para evaluar los flujos sanguíneos, ya que el tejido trofoblástico tiene una alta velocidad de flujo, lo que permite hacer un diagnóstico diferencial con imágenes anexiales similares. Además el doppler puede adelantar la detección de un saco gestacional todavía no visible mediante ecografía convencional. La ausencia de color en la ecografía doppler se relaciona con la presencia de tejido trofoblástico no viable, por lo que se utiliza en el control y seguimiento de las pacientes con embarazo ectópico tras un tratamiento médico o quirúrgico conservador.

Finalmente, la laparoscopia es el mejor procedimiento para diagnosticar el embarazo ectópico, aunque al ser un

procedimiento quirúrgico es necesario un razonable grado de sospecha antes de indicarla. La seguridad diagnóstica en esta fase depende de varios factores como son la experiencia del ginecólogo, la anatomía de la pelvis y el estadio evolutivo de la gestación.

En cuanto al tratamiento, aunque históricamente se consideró la actitud expectante una alternativa, actualmente la gran cantidad de medios tanto diagnósticos como terapéuticos desestiman en gran medida esta opción. En el raro caso de ser la conducta expectante la actitud elegida en el abordaje del embarazo ectópico, la gestante debería ser sometida a un riguroso control mediante la determinación de los niveles de β -hCG, de modo que si estos ascendieran se procedería al tratamiento médico o quirúrgico referidos a continuación. Es necesario considerar el hecho de que, si bien un alto porcentaje de los casos podrían resolverse ciertamente por sí mismos, el riesgo estimable de complicaciones que podrían haber sido evitadas tratándose desde el momento del diagnóstico del embarazo ectópico, hace que la conducta expectante sea muy controvertida incluso a nivel ético.

Por tanto, de modo general, en el tratamiento actual del embarazo ectópico se pueden considerar por una parte una medidas terapéuticas farmacológicas, que se centran casi exclusivamente en el empleo de metotrexato, y por otra el tratamiento quirúrgico, el cual a día de hoy sigue siendo el tratamiento de elección.

El metotrexato es un fármaco citotóxico que actúa por un mecanismo antagonista del ácido fólico como antimetabolito. Actúa mediante la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiendo consecuentemente la síntesis de ADN, al impedir la activación del ácido fólico. De este modo, en el caso del embarazo ectópico, la acción terapéutica se produce al impedir el fármaco el avance del desarrollo del saco gestacional.

Como se ha señalado, a pesar del beneficio que supone el hecho de evitar la alternativa quirúrgica, sólo en algunas gestantes con embarazo ectópico existe indicación para el tratamiento médico con metotrexato, siendo necesarios una serie de condiciones que aseguren tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento.

- Estado hemodinámico estable.
- Tamaño del embarazo ectópico no superior a los 4 cm.
- Ausencia de embrión con latido cardíaco dentro del saco gestacional.
- Niveles de β -HCG sanguíneos >1000 y <10.000 mU/ml.
- Seguimiento de la paciente asegurado.
- Deseos de fertilidad en el futuro.
- Ausencia de antecedentes de enfermedades renales, hematológicas o hepáticas.
- Hemograma, niveles de urea, creatinina y transaminasas normales.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, decir que durante mucho tiempo la laparotomía ha sido la única alternativa posible, pero que en la actualidad el abordaje laparoscópico es el procedimiento preferido. Esta modalidad quirúr-

gica comenzó a desarrollarse en la década de los 70 y pronto ha ido desplazando a la laparotomía por sus conocidas ventajas sobre la misma, especialmente en lo que se refiere a agresividad y complicaciones postoperatorias. Se describen dos técnicas esenciales: la salpingostomía y la salpinguectomía, con diferentes subtipos en cada una de ellas. Cabe insistir una vez más en que a pesar de la menor agresividad de la laparoscopia, el embarazo ectópico sigue manteniendo un porcentaje de mortalidad importante, asociado no tanto a la propia gestación ectópica, como a la derivada del propio acto quirúrgico.

Finalmente, y ya que en el título se hacía referencia no sólo al pasado y al presente del embarazo ectópico, sino también al futuro, nos parece adecuado hacer una referencia a la ablación fotodinámica como alternativa terapéutica de futuro y que parece ofrecer resultados prometedores en un estudio preclínico, aún no publicado pero si disponible on line desde Enero de 2008. De resultar factible en la práctica clínica, ofrecería un abordaje mucho menos invasivo respecto a la laparoscopia, con las ventajas que de ello se derivan, principalmente disminución de morbi-mortalidad perioperatoria. Es, sin duda, la línea de investigación más novedosa e interesante de las que hemos encontrado en la bibliografía consultada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lurie S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992 Jan 9;43(1):1-7.
2. Ruiz de Aguirre S., Villanueva A. Evolución del cáncer de mama a través de la historia. Artículo especial. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 35-36.
3. Abulcasis: La chirurgie d'Abulcasis. Vol II, chapter 53 Lerclerie L, translator. In: Gurlt E. *Geschichte der Chirurgie.* Berlín: Hirschwald 1898; 1:631.
4. Golditch IM: Lawson Tait: The forgotten gynecologist. *Obstet Gynecol* 2002;99:152-156.
5. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, et al. Surveillance for ectopic pregnancy—United States, 1970–1989. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveillance Summary* 1993;42(SS-6):73–85.
6. Hyattsville, MD. National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths: United States, 1989.: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990;38(13):23.
7. D.N. Danforth. Tratado de Obstetricia y Ginecología 4ªed. Editorial Interamericana 1986.
8. Berek, Jonathan S. Berek & Novak's Gynecology (13th Ed.) 2004.
9. José Botella Llusá, José A. Clavero Núñez. Tratado de Ginecología. 14ª Edición. 1993. ISBN 8479780924.
10. Berek, Jonathan S. Berek & Novak's Gynecology (14th Ed.) 2007
11. Diquelou JY, Pia P, Tesquier L, et al. The role of Chlamydia trachomatis in the infectious etiology of extra-uterine pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988;17:325–332.
12. Chow WH, Daling JR, Cates W Jr, et al. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev* 1987;9:70–94.
13. Levin AA, Schoenbaum SC, Stubblefield PG, et al. Ectopic pregnancy and prior induced abortion. *Am J Public Health* 1982;72:253–256.
14. Scott James R., Gibbs Ronald S., Karlan Beth Y., Haney Arthur F. Danforth's Obstetrics & Gynecology (9th Edition). 2003
15. Angelo Cagnacci MD, Stefano Landi MD and Annibale Volpe MD. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1067-71.

16. Liskin LS. Maternal morbidity in developing countries: a review and comments. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;37:77-87.
17. Goyaux N, Leke R, Keita N, Thonneau P. Ectopic pregnancy in developing countries: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:305-12.
18. Gispert M, Viñedo EM, Monje ML, Marqueta JM. Gestación heterotópica: a propósito de un caso. *Clin Invest Gin Obst* 2002;29(8):300-3.
19. Glibert E, Harmon J. Manual de embarazo y parto de alto riesgo. Mosby tercera edición. 2003.
20. Usandizaga J.A, de la Fuente P. Tratado de obstetricia y ginecología. Volumen 1. 2ª edición.
21. Gonzalez-Merlo J. Obstetricia. 5ª ed. 2006.
22. Marcos C, Dolz M. Influencia del grosor endometrial en la aparición de gestación ectópica tras un procedimiento de fecundación in vitro-TE. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*. Vol. 23-nº6-Noviembre-Diciembre 2006.
23. Benson & Pernoll. Manual de Obstetricia y Ginecología. 9ªed. 1994.
24. Guix C, Gómez O. Embarzo ectópico sobre cicatriz de cesárea anterior. *Prog Obstet Ginecol* 2004;47(2):91-5.
25. Escribano D, Gallego M. Gestación ectópica sobre cicatriz de cesárea anterior caso clínico y revisión de la literatura. *Prog Obstet Ginecol* 2004;47(8):393-9.
26. Silva S. Embarazo ectópico. Revisión bibliográfica 1992-2003.
27. Botero J, Lúbiz A. Obstetricia y ginecología. 7ª ed. 2004
28. Stovall T. Early Pregnancy Loss and Ectopic Pregnancy.
29. Käser O. Ginecología y obstetricia. Vol. I. Las funciones sexuales específicas de la mujer y sus trastornos.
30. Jiménez-Caraballo A, et al. Tratamiento con metrotexato del embarazo ectópico no complicado. Experiencia de 10 años. *Prog Obstet Ginecol* 2002; 45(5):201-7.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of tubal pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington: ACOG Practice Bulletin nº3, 1993.
32. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:754-7.
33. Farmacología Humana. Florez J. 1998, 3ª ed.
34. Isaza M, et al. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 1996, 3ª ed.
35. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of extopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Am J obstet Gynecol* 2003; 101:778-84.
36. Rodríguez-Oliver AJ, et al. Embarazo ectópico tubárico: resultados del tratamiento médico con metrotexato. *Clin Invest Gin Obst* 2004; 31(5):150-3.
37. Abelleira R, et al. Embarazo ectópico intersticial: opciones actuales para el tratamiento conservador. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47(9):436-9.
38. Moon HS, Choi YJ; Park YH; Kim SG. New Simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 114-21.
39. San Román MV et al. Tratamiento conservador del embarazo ectópico cornual. *Prog. Obstet Ginecol*. 2006;49(3):139-43.
40. Peleg D. et al, Early diagnosis and successful nonsurgical treatment of viable intrauterine and cervical pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62:405-8.
41. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv*. 1997; 52:45-49.
42. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:373-80.
43. Suzumori N et al. Conservative treatment by angiographic artery embolization of an 11 weeks cervical pregnancy after a period of heavy bleeding. *Fertile Steril*. 2003;80:617-9.
44. Gispert M, et al. Gestación heterotópica: a propósito de un caso. *Clin Invest Gin Obst* 2002;29(8):300-3.
45. Strohmer H et al, Succesfull treatment of heterotopic pregnancy by sonographically guided instillation of hyperosmolar glucose. *Fertile Steril* 1998;69:149-51.
46. Scheiber MD et al, Succesfull non-surgical management of heterotopic abdominal pregnancy following embryo transfer with cryopreserved-thawed embryos. *Hum reprod* 1999;14:1375-7.
47. Pisarka MD; Heterotopic abdominal pregnancy treated at laparoscopy. *Fertile Steril* 1998;70:159-60.
48. Nabil El Tabbac MD, et al. Embarazo ectópico tubárico. Laparotomía versus laparoscopia. *Obst Gynecol* 2003.
49. Embarazo ectópico. Tratamiento ectópico. Protocolos SEGO. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50(5):323-33.
50. Jurkovic D. et al. First trimestre diagnosis and management of pregnancies implanted into coger uterine segment cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, 21:220-7.
51. Ghezzi F et al. Conservative treatment by chemotherapy and uterine arteries embolization of caesarean scar pregnancy. *Eur J reprod med* 2002; 47:332-4.
52. Fylstra DL, Pound-Chang TD, Millar MG, et al. Ectopic pregnancy within a cesarean section scar. A case report. *Am J Obstet Gynecol* 2002,187:302-4.
53. Fylstra DL. Ectopic pregnancy within a cesarean sac: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:537-42.
54. I.S. Glinert, E. Geva, C. Tempel-Brami, A. Brandis, A. Scherz and Y. Salomón. Photodynamic ablation of a selected rat embryo: a model for the treatment of extrauterine pregnancy. *Hum. Reprod. Advance*, 2008 (publicación online, aún no se ha editado).
55. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE., Ectopic pregnancy. *Lancet*. 1998 Apr 11;351(9109):1115-20.
56. Lozeau AM; Potter B. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. University of Wisconsin Medical School-Madison, Madison, Wisconsin. November 1, 2005. Volume 72, Number 9.