



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Administración intraarterial de metotrexato para el tratamiento de embarazo heterotópico cervical



Irati Telleria Bereciartua*, María Lure Berregui,
Mari Jose Larraza Zanduetza, Alaitz Telleria Bereciartua,
Maialen Olazabal Loyola y Marta Urbistondo Lazpita

Servicio Obstetricia y Ginecología, O.S.I. Donostialdea, Donostia, Guipúzcoa, España

Recibido el 24 de octubre de 2014; aceptado el 29 de enero de 2015

Disponible en Internet el 21 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Embarazo heterotópico;
Embolización arterias
uterinas;
Metotrexato;
Tratamiento eficaz;
Manejo seguro

Resumen

Introducción: La administración intraarterial de metotrexato junto a la embolización de arterias uterinas es una práctica segura, eficaz y con buenos resultados perinatales en el tratamiento de embarazo heterotópico cervical.

Objetivo: Descripción de un embarazo heterotópico cervical y su tratamiento mediante administración intraarterial de metotrexato en las arterias uterinas.

Sujetos y métodos: Mujer de 44 años, con gestación heterotópica después de transferencia de 2 embriones. La ecografía transvaginal reveló 2 embarazos viables: uno en el canal cervical y otro en la cavidad uterina. Se administra metotrexato intraarterial en las arterias uterinas por radiología intervencionista.

Resultados: Finalización de ambas gestaciones con éxito, con una baja morbilidad materna y preservación de fertilidad futura.

Conclusiones: El embarazo heterotópico cervical es un suceso muy infrecuente que se da particularmente después de tratamientos de reproducción asistida, pero presenta alta morbilidad materna. Factores como la infertilidad de la pareja o la presencia de otra gestación intrauterina dificultan tomar una decisión terapéutica. En nuestro caso, la paciente decidió finalizar ambas gestaciones y realizamos un tratamiento con metotrexato intraarterial, con una baja morbilidad materna y preservación del útero para gestación posterior.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irati.telleriabereciartua@gmail.com (I. Telleria Bereciartua).

KEYWORDS

Heterotopic pregnancy;
 Uterine artery
 embolization;
 Methotrexate;
 Efficient treatment;
 Safe management

Intra-arterial methotrexate administration for the treatment of cervical heterotopic pregnancy**Abstract**

Introduction: Intra-arterial administration of methotrexate together with uterine artery embolization is safe, effective and has got good perinatal outcomes in the treatment of cervical heterotopic pregnancy.

Objective: To describe a case of cervical heterotopic pregnancy and its treatment by intra-arterial methotrexate administration in the uterine arteries.

Subjects and methods: A 44-year-old woman presented with a heterotopic pregnancy after transfer of 2 embryos. Transvaginal ultrasound revealed two viable pregnancies, one in the cervical canal and the other in the uterine cavity. Intraarterial methotrexate was administered in the uterine arteries by an interventional radiologist.

Results: Both pregnancies were successfully terminated with low maternal morbidity and preservation of future fertility.

Conclusions: Cervical heterotopic pregnancy is a very rare event that occurs particularly after assisted reproduction treatments and has high maternal morbidity. Therapeutic decision-making is complicated by factors such as infertility of the couple or the presence of another intrauterine pregnancy. In our case, the patient decided to terminate both pregnancies and intraarterial methotrexate was administered, with low maternal morbidity and preservation of the uterus for subsequent pregnancy.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El embarazo heterotópico consiste en la coexistencia de 2 o más embarazos simultáneos en 2 localizaciones distintas; es más frecuente la coexistencia de un embarazo intrauterino junto a un embarazo ectópico (siendo tubárico el más frecuente) que 2 ectópicos simultáneos.

La gestación heterotópica es un suceso infrecuente; la incidencia oscila entre 1/10.000-50.000 cuando se da tras una gestación de concepción espontánea, pero la incidencia va en aumento si es una gestación tras reproducción asistida (1/88-3.900). El embarazo ectópico cervical es una entidad aún más rara, corresponde a < 1% de todos los embarazos ectópicos, pero es una entidad que puede amenazar la vida de la paciente e incluso puede requerir la realización de una histerectomía quirúrgica para control de hemorragia severa, imposibilitando gestaciones posteriores.

En cuanto a los factores de riesgo descritos, encontramos la cirugía cervical o uterina previa (conización, legrado uterino, cesárea anterior) y las técnicas de reproducción asistida (TRA), sobre todo la fecundación in vitro tras la estimulación ovárica previa.

En este artículo, describimos un caso clínico de embarazo heterotópico cervical y su manejo con metotrexato (MTX) intraarterial previo a la embolización de las arterias uterinas (EAU), sus efectos secundarios y el resultado final, haciendo una revisión de la literatura sobre este tratamiento descrito hasta el momento.

Caso clínico

Mujer de 43 años, nuligesta, con un aborto previo, que acude por metrorragia. Entre sus antecedentes personales

reseñables consta una histeroscopia reciente para estudio de infertilidad y una transferencia embrionaria realizada un mes antes de su consulta en urgencias ginecológicas. Acude por metrorragia y la realización de una ecografía transvaginal pone de manifiesto el diagnóstico de embarazo heterotópico. Se visualizan 2 sacos gestacionales: uno intrauterino y otro en canal cervical, ambos corresponden a 7 semanas de gestación y contienen un embrión con latido positivo (fig. 1). La paciente se encuentra estable, con un sangrado escaso y sin dolor. La B-hCG es de 81.842 U/L y una hemoglobina 14,4 g/dl.

Se realiza una revisión del caso y el comité de Obstetricia del hospital se reúne con la pareja para explicar los distintos tratamientos posibles, los efectos secundarios y/o riesgos, y sobre todo la decisión o no de continuar con la gestación intrauterina. La pareja decide no continuar con el embarazo y muestra su deseo de finalizar ambas gestaciones. Se comenta el caso en un equipo multidisciplinar compuesto por Anestesiología, Radiología intervencionista y Obstetricia, y se decide la finalización de la gestación con la administración intraarterial de metotrexato con EAU. Tras la anestesia epidural, se procede a la administración intraarterial de 50 mg metotrexato; se embolizan las arterias uterinas con Spongostan impregnado con 5 mg de metotrexato y posterior a la embolización se administran 5 mg de metotrexato en cada una de las arterias uterinas, bajo profilaxis antibiótica. Al cabo de 24 h, desaparece el latido de ambas gestaciones (fig. 2) y los niveles de B-hCG disminuyen significativamente (véase la tabla 1 y fig. 3). El postoperatorio transcurre sin complicaciones, el dolor es controlado con catéter epidural y analgesia por vía intravenosa. El sangrado es similar a la menstruación, por lo que a la semana de la intervención la paciente es dada de alta con instrucciones y citada para seguimiento del proceso.

Tabla 1 Evolución de los niveles de B-hCG

Día postintervención	Niveles B-hCG (UI/l)
2	15.488
4	7.124
6	3.535
10	1.794
17	430,3
24	97,7



Figura 1 Ecografía transvaginal: ambas gestaciones previo tratamiento.

Durante el seguimiento la paciente continúa asintomática, con sangrado escaso y los niveles de B-hCG muestran un descenso. El decimonoveno día postembolización, la paciente refiere metrorragia mayor por lo que se procede a la realización de legrado previa exploración, intervención sin incidencias y con escaso sangrado.

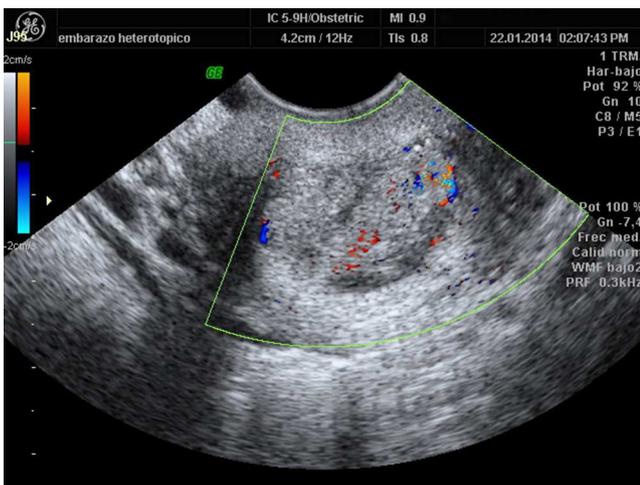


Figura 2 Ecografía transvaginal: imagen posterior al tratamiento.

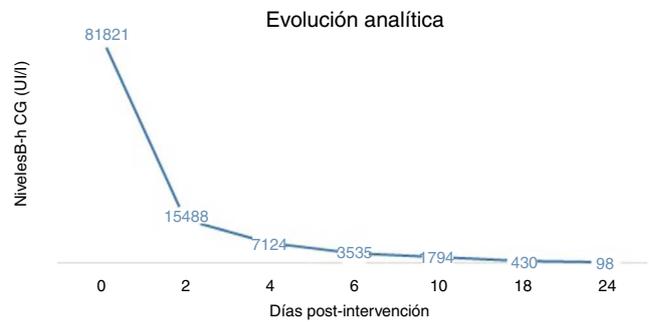


Figura 3 Evolución analítica niveles B-hCG.

Discusión

Se han descrito diversos factores de riesgo en la literatura^{1,2}, tales como cirugía cervical y uterina previas, y TRA, sobre todo la debida a la fecundación in vitro. Algunos estudios^{1,2} enumeran los siguientes supuestos como posibles causas de implantación cervical tras fecundación in vitro-transferencia embrionaria (FIV-TE): migración embrionaria tras la transferencia, lesión cervical durante el procedimiento, transporte rápido del óvulo, fecundación a través del canal endocervical capaz de implantar o endometrio poco receptivo.

En cuanto a la sintomatología de la gestación heterotópica cervical, la clínica más frecuente, aunque no habitual (50%), es la metrorragia indolora. Menos de un tercio de las pacientes pueden asociar dolor abdominal tipo calambres y dolor sin metrorragia; sin embargo, este último es poco habitual².

En lo que se refiere al diagnóstico, debemos destacar la importancia de un diagnóstico precoz^{2,3} para posibilitar el manejo conservador, por lo que es una entidad que debemos sospechar en mujeres gestantes por TRA. Se diagnostica mediante ecografía, preferiblemente transvaginal, y es recomendable confirmar el flujo sanguíneo peritrofoblástico mediante Doppler-color. Si aun así el diagnóstico continúa siendo incierto, podemos optar por realizar una resonancia magnética^{2,3}.

Inciendiando en el manejo de la gestación heterotópica, no hay protocolos establecidos de tratamiento de la entidad. La mayoría de estos embarazos son resultados de TRA, embarazos después de esterilidades de larga evolución, lo que hace difícil una decisión que, por un lado, mantenga la gestación intrauterina y que, por otro lado, preserve el útero para un embarazo posterior^{4,5}. Por esto, ante un diagnóstico de embarazo heterotópico cervical, lo primero debemos valorar una serie de premisas para decidir el tratamiento a seguir^{6,7}: estabilidad hemodinámica de la gestante, deseo o no de continuar con el embarazo intrauterino, edad gestacional al diagnóstico y deseo o no de preservar la futura fertilidad.

Existen múltiples tratamientos para esta entidad, principalmente se clasifican en 2 tipos de manejo⁶: tratamientos conservadores, bien médicos o quirúrgicos y tratamientos radicales, como la histerectomía. Por lo general, se intenta mantener la gestación intrauterina, por lo que se opta por tratamientos conservadores combinados⁴: médicos^{2,5} (metotrexato sistémico o local, cloruro potásico, glucosa hiperosmolar) que finalizan la gestación, en combinación con tratamientos quirúrgicos que intenten minimizar el sangrado que ocurre tras la interrupción. Existen descritas diferentes

técnicas^{2,3,5}: la EAU; la dilatación cervical y posterior legrado, y lo descrito por otros autores, realizar cerclaje cervical tipo Shirodkar o instalar vasopresina intracervical (20-30 ml solución 0,5 U/ml). Sin embargo, se debe puntualizar que el legrado se puede asociar a una sutura transvaginal de ramas cervicales de arterias uterinas o a la colocación de un taponamiento cervical con un catéter Foley 30 ml asociado a taponamiento vaginal con gasas, que se retiran en 24-48 h^{1,2}.

Uno de los mayores riesgos del embarazo ectópico cervical es el sangrado vaginal, por lo que, ante el difícil control del sangrado mediante el tratamiento conservador, finalmente deberíamos optar por la histerectomía. A su vez, la histerectomía sería el manejo a seguir ante la mujer inestable hemodinámicamente al inicio del diagnóstico.

En los últimos años, se ha comenzado a utilizar la EAU para disminuir el riesgo de sangrado en estas pacientes, incluso ha sido asociado a la administración intraarterial de metotrexato en la EAU^{1,3,4}, con muy buenos resultados en el control del sangrado y la rápida resolución del embarazo, como en nuestro caso.

En un estudio publicado en el 2012⁵, se describen 39 casos de embarazos heterotópicos cervicales, de los cuales 4 eran tras una concepción espontánea, 5 tras una hiperestimulación ovárica y 30 (77%) tras una fecundación in vitro (FIV). El 41% de estos embarazos (16 casos) se trataron mediante cirugías conservadoras (aspiración o extracción del ectópico cervical, taponamiento con catéter de Foley, dilatación y legrado, ligadura de ramas cervicales de las arterias uterinas, EAU [4 casos] e histeroscopia), el 36% de las mujeres (14 pacientes) recibieron tratamiento médico conservador (MTX, cloruro potásico o glucosa hiperosmolar) y el 18% de las gestantes (7 en total) recibieron una combinación de ambos tratamientos. Solamente hubo un único caso de resolución espontánea de la gestación y en general el tratamiento más empleado fue la extracción o la aspiración de tejido cervical en 15 casos (38%), asociado o no a otros tipos de manejo. Destaca la importancia de no dejar tejido cervical residual, ya que existe mayor riesgo de hemorragia, infección intrauterina y rotura prematura de membranas^{1,4}. En cuanto a los datos perinatales obtenidos⁵, el 69% de las gestaciones (27 casos) acabaron en parto, 14 casos (52%) fueron a término y 12 casos (44%) pretérmino entre las 29-36 semanas de gestación. En lo que se refiere a la vía de parto, 5 casos (24%) fueron parto vaginal y el 76% de los casos (16 pacientes) fueron cesáreas, siendo las causas fetales su indicación más frecuente, aunque el aumento de sangrados por anomalías de la placentación y restos trofoblásticos también pudieran ser causas de este índice de cesáreas tan alto.

Centrándonos en el manejo combinado, y sobre todo en la EAU, en el caso de que la pareja decida la finalización de ambas gestaciones, hay varias pautas de tratamiento: MTX intraarterial, MTX + legrado o MTX + EAU⁴. En un reciente estudio realizado en 2010³, plantean similar pauta de administración intraarterial de MTX combinando con EAU, administrando 50 mg MTX bilateral previo a la embolización y 5 mg durante y después (utilizando una dosis media de 75 mg o 1 mg/kg de peso actual) y manteniendo la antibioterapia durante 3-5 días. Según lo publicado, y comparando este manejo combinado con el tratamiento exclusivamente médico con MTX, concluyen que si añadimos EAU habrá menos necesidad de dosis posteriores de MTX; que la resolución, tanto de niveles de la hormona

coriogodanotropina como del embarazo, será más rápida y que, al ser una dosis más selectiva, habrá menos efectos tóxicos del fármaco^{1,3,8}, todo esto preservando el útero. En este estudio de 20 pacientes, 2 casos (10%) tuvieron una hemorragia vaginal recurrente y el resto no tuvo complicaciones reseñables; todas preservaron su útero. A 5 pacientes se les realizó posteriormente un legrado por persistencia de niveles de B-hCG altos y persistencia de saco gestacional cervical. Asimismo, predicen una peor respuesta al MTX si B-hCG > 10.000, edad gestacional > 9 semanas, longitud cráneo-caudal > 10 mm o latido fetal positivo^{2,3,6}. En cuanto a los resultados perinatales, de estas 20 mujeres, 16 intentaron una gestación posterior, de las cuales la mitad lo logró. De estos 8 embarazos, 6 acabaron en recién nacidos vivos y 2 fueron aborto.

En otro estudio publicado sobre la EAU⁴ se estudia a 8 pacientes, de las cuales 7 reciben simultáneamente tratamiento combinado con MTX (sistémico o intracervical, 50 mg/m²). El periodo de seguimiento fue de 4-46 meses (media 8 meses), en el cual 2 mujeres presentaron una hemorragia posterior, que se resolvió con una segunda EAU. Coincidió que estas 2 pacientes presentaban una persistencia de niveles B-hCG aumentados y persistencia también de la vascularización intracervical alrededor del saco gestacional, por lo que concluyen estos 2 factores como posibles causas de sangrados posteriores^{4,9}. En estos casos, si la segunda EAU no consigue el control del sangrado, también se podría optar por un legrado. Según lo descrito, ante mujeres con embarazo ectópico con latido positivo o riesgo aumentado de resistencia al tratamiento con MTX o sangrado, la práctica de un legrado tras EAU sería una actitud eficiente. Siendo esto así, la EAU, aunque es un procedimiento que consigue una rápida resolución del sangrado y del embarazo, no está exenta de riesgos. Están descritos los siguientes efectos secundarios: dolor postoperatorio por isquemia uterina controlable con antiinflamatorios no esteroideos (en nuestra paciente se optó por dejar el catéter epidural por si necesitaba más analgesia), migración del material de embolización hacia ramas posteriores de arteria hipogástrica, causando claudicación de abdomen bajo o nalgas (transitorio)^{2,3}, aumento de infecciones intrauterinas (presencia tejido necrótico en cérvix)⁷ y la exposición radiológica de la gestación intrauterina viable.

Finalmente, debemos concluir que, siendo una entidad cada vez más frecuente y no habiendo protocolos de actuación establecidos, la actitud a seguir debe ser individualizada, y subrayar la necesidad de más estudios. En cuanto al manejo utilizado en nuestra paciente, la administración intraarterial de MTX junto a la EAU es una práctica segura, eficaz, con buenos resultados perinatales y a tener en cuenta en este tipo de mujeres. En nuestro caso, la paciente está pendiente de iniciar nuevo tratamiento de TRA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimientos al servicio de radiología intervencionista por su colaboración.

Bibliografía

1. Sanchez-Ferrer ML, Machado-Linde F, Pertegal-Ruiz M, García-Sánchez F, Pérez-Carrión A, Capel-Aleman A, et al. Fertility preservation in heterotopic cervical pregnancy: What is the best procedure? *Fetal Diagn Ther*. 2011;30:229–33.
2. Tulandi T. Cervical pregnancy. *UpToDate*; 2013.
3. Xiaolin Z, Ling L, Chengxin Y, Yiqing T, Jun W, Yan C, et al. Transcatheter intraarterial methotrexate infusion combined with selective uterine artery embolization as a treatment option for cervical pregnancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:836–41.
4. Hirakawa M, Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Ishigami K, Yahata H, et al. Uterine artery embolization along with the administration of metotrexate for cervical ectopic pregnancy: technical and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1601–7.
5. Moragianni VA, Hamar BD, McArdle C, Ryley DA. Management of a cervical heterotopic pregnancy presenting with first-trimester bleeding: Case report and review of the literature. *Fertil Steril*. 2012;98:89–94.
6. Sijanovic S, Vidosavljevic D, Sijanovic I. Methotrexate in local treatment of cervical heterotopic pregnancy with successful perinatal outcome: Case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37:1241–5.
7. Honda R, Matsuura K, Okamura H. Heterotopic cervical pregnancy with preservation of the uterine gestation. *Reprod Med Biol*. 2005;4:221–3.
8. Deka D, Bahadur A, Singh A, Malhotra N. Successful management of heterotopic pregnancy after letal reduction using potassium chloride and methotrexate. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5:57–60.
9. Hoshino T, Kita M, Imai Y, Kokeguchi S, Shiotani M. Successful pregnancy outcome in a case of heterotopic intrauterine and cervical pregnancy and a literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:1115–20.