



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Fertilidade despois do tratamento
do embarazo ectópico

Fertilidad tras el tratamiento del
embarazo ectópico

Fertility after treatment of ectopic
pregnancy

Autor: Marcos Castelo García

Titora: María Efigenia Arias Baltar

Cotitora: Ana Vilar Lagares

Departamento: Ciencias Forenses,
Anatomía Patológica, Ginecología y
Obstetricia y Pediatría.

XUÑO 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de
Santiago de Compostela para a obtención do Grado de Medicina

Resumo

Introdución: o embarazo ectópico é todo aquel embarazo de localización extrauterina, sendo, con moito, os máis frecuentes os de localización tubárica. Dado que se trata dunha patoloxía que pode chegar a causar a morte da muller, o diagnóstico e tratamento precoz son fundamentais no seu manexo. As principais opcións terapéuticas consistirán nun tratamento médico a base de metotrexato ou nunha abordaxe cirúrxica sexa esta máis conservadora (salpingostomía) ou máis radical (salpingectomía). A fertilidade posterior a un embarazo ectópico e ao seu tratamento pode verse diminuída, o que representa un motivo de preocupación para as pacientes.

Obxectivo: realizar unha revisión sistemática sobre cómo afectan as distintas alternativas terapéuticas do embarazo ectópico a fertilidade futura da muller.

Materiales e métodos: revisión sistemática realizada na base de datos Medline a través do seu buscador Pubmed incluíndo artigos publicados entre o ano 2000 e xullo do 2023 que estivesen en inglés ou español nos que se tratase o embarazo ectópico tubárico e se avaliasse a fertilidade tras o seu tratamento. Incluíronse estudos clínicos, ensaios clínicos, estudos comparativos e observacionais e ensaios controlados aleatorizados.

Resultados e conclusións: unha vez aplicados os criterios de inclusión e de exclusión seleccionáronse finalmente 16 artigos dos cales 11 non atoparon ningunha diferenza estadisticamente significativa entre o tratamento médico e o cirúrxico ou entre as distintas opción cirúrxicas. Dos restantes estudos, algúns atopan diferenzas significativas a favor da salpingostomía, aínda que a evidencia é limitada.

Palabras chave: embarazo ectópico, embarazo ectópico tubárico, fertilidade, metotrexato, salpingostomía, salpingectomía.

Resumen

Introducción: el embarazo ectópico es todo aquel embarazo de localización extrauterina, siendo con mucho el más frecuente el de localización tubárica. Dado que se trata de una patología que puede llegar a causar la muerte de la mujer, el diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales en su manejo. Las principales opciones terapéuticas consistirán en un tratamiento médico a base de metotrexato o en un abordaje quirúrgico siendo este más conservador (salpingostomía) o más radical (salpingectomía). La fertilidad posterior a un embarazo ectópico y a su tratamiento puede verse disminuida, lo que representa un motivo de preocupación para las pacientes.

Objetivo: realizar una revisión sistemática sobre cómo afectan las distintas alternativas terapéuticas del embarazo ectópico a la fertilidad futura de la mujer.

Materiales y métodos: revisión sistemática realizada en la base de datos Medline a través de su buscador Pubmed incluyendo artículos publicados entre el año 2000 y julio de 2023 que estuviesen en inglés o en español en los que se tratase el embarazo ectópico tubárico y se evaluase la fertilidad tras su tratamiento. Se incluyeron estudios clínicos, ensayos clínicos, estudios comparativos y observacionales y ensayos controlados aleatorizados.

Resultados y conclusiones: una vez aplicados los criterios de inclusión y de exclusión fueron finalmente seleccionados 16 artículos de los cuales 11 no hallaron ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento médico y el quirúrgico o entre las distintas opciones quirúrgicas. De los restantes estudios, algunos hayan diferencias significativas a favor de la salpingostomía, aunque la evidencia es limitada.

Palabras clave: embarazo ectópico, embarazo ectópico tubárico, fertilidad, metotrexato, salpingostomía, salpingectomía.

Abstract

Introduction: ectopic pregnancy is any pregnancy of extrauterine location, being by far the most frequent the tubal location. Since it is a pathology that can cause the death of the woman, early diagnosis and treatment are fundamental in its management. The main therapeutic options will consist of a medical treatment based on methotrexate or a surgical approach being this more conservative (salpingostomy) or more radical (salpingectomy). All these treatments may affect the woman's future fertility.

Objectives: to conduct a systematic review of how the different therapeutic alternatives for ectopic pregnancy affect the woman's future fertility.

Material and methods: Systematic review carried out in the Medline database through its Pubmed search engine including articles published between 2000 and July 2023 in English or Spanish in which tubal ectopic pregnancy was treated and fertility was evaluated after treatment. Clinical studies, clinical trials, comparative and observational studies, and randomized controlled trials were included.

Results and conclusions: After applying the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were finally selected, of which 11 found no statistically significant difference between medical and surgical treatment or between the different surgical options. Of the remaining studies, some found significant differences in favor of salpingostomy, although the evidence is limited.

Key words: ectopic pregnancy, tubal ectopic pregnancy, fertility, methotrexate, salpingostomy, salpingectomy.

Índice

1. Glosario de abreviaturas.....	7
2. Introducción.....	8
2.1 Diagnóstico.....	9
2.2 Tratamiento.....	11
3. Justificación.....	14
4. Materiales y métodos.....	15
5. Resultados	17
5.1 Artículos comparativos entre el tratamiento médico y el quirúrgico.	21
5.2 Artículos comparativos exclusivamente entre las distintas opciones quirúrgicas	26
6. Discusión.....	30
7. Conclusiones.....	34
8. Bibliografía.....	35

1. Glosario de abreviaturas

MTX: metotrexato

IVF: in vitro fertilisation, en español, fertilización in vitro

N: número de sujetos incluidos en un estudio

EIP: enfermedad inflamatoria pélvica

IUP: intrauterine pregnancy, en español, embarazo intrauterino

TTO: tratamiento

IM: intramuscular

hCG: gonadotropina coriónica humana

2. Introducción

El embarazo ectópico consiste en todo aquel óvulo fecundado que se implanta fuera de la cavidad uterina (1). De todas las posibilidades existentes, lo más frecuente es que se localicen en la trompa de Falopio (motivo por el cual se les dedica el presente trabajo) representando estos el 98% de los casos: en la porción ampular suceden el 80%, en la porción ístmica el 12%, en la porción intersticial el 2.2% y en la fimbria el 6% de los casos. Si bien es cierto que también existe la posibilidad de otras localizaciones extratubáricas, estas son mucho menos frecuentes: en el abdomen sucederían el 1.4% de los casos y en el ovario y cérvix el 0.15% respectivamente (2). Incluso están descritas unas decenas de casos embarazos intrahepáticos, que, si bien pueden ser potencialmente muy graves, su ínfima incidencia los convierte en prácticamente anecdóticos (3)

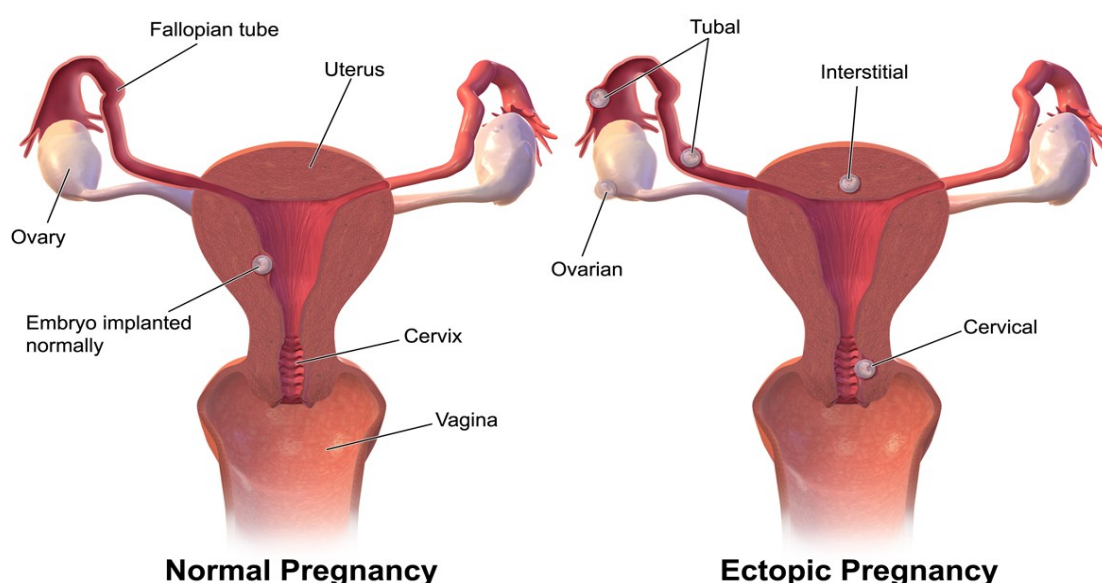


Ilustración 1 Representación de las localizaciones más habituales de un embarazo ectópico respecto a uno intrauterino. Imagen de BruceBlaus extraída de Wikimedia Commons bajo la licencia Creative Commons Attributions-Share Alike 4.0 International license.

La incidencia de la gestación extrauterina o ectópica, que se sitúa en torno a un 1-2% de la totalidad de los embarazos, se ha visto incrementada en los últimos años, probablemente en relación con el aumento de sus factores de riesgo (4). Sin embargo, a pesar de su aparente baja incidencia, esta condición se asocia aún con entre un 4 y un 10% de las muertes relacionadas con el embarazo. Afortunadamente, durante las pasadas décadas, el aumento del diagnóstico precoz, y la mejora de su manejo han hecho que su mortalidad disminuya significativamente (5).

Muchos han sido los factores de riesgo que clásicamente se han asociado al desarrollo de un embarazo extrauterino, a pesar de lo cual, se cree que hasta la mitad de las pacientes diagnosticadas con esta condición pueden llegar a carecer de factores identificables (6). Entre los factores de riesgo con una asociación más fuerte destacan la historia de un embarazo ectópico previo (en este caso la historia de sucesivos embarazos ectópicos supone un mayor riesgo que la historia de un único episodio), así como patología y cirugías tubáricas previas. Del mismo modo, infecciones del aparato genital, mayormente

la Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP), historia de infertilidad o de hábito tabáquico, así como una edad superior a los 35 años al momento de quedarse embarazada también han demostrado asociación (6) (7).

En el extremadamente raro caso de que un embarazo ocurra mientras la mujer es portadora de un dispositivo intrauterino (IUD) la tasa de gestaciones ectópicas puede llegar a dispararse hasta un 53% (8)

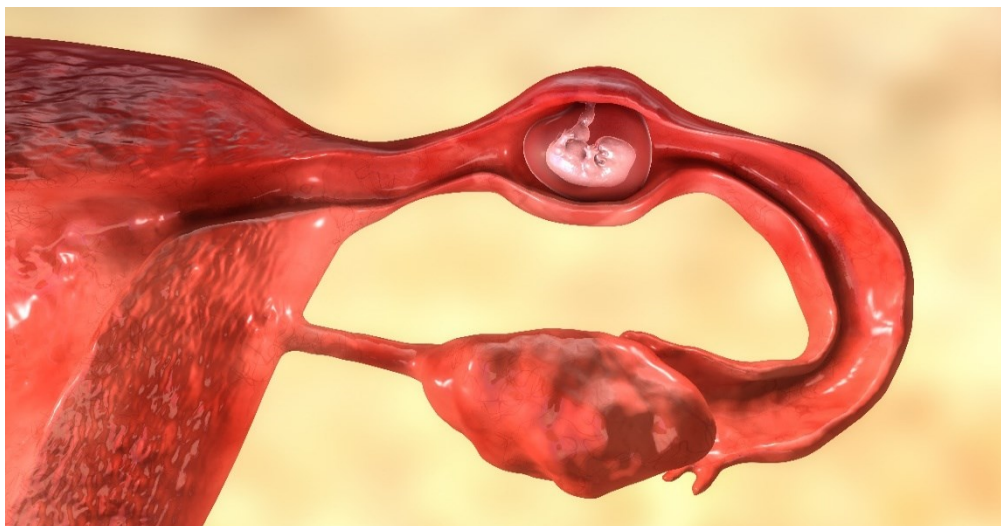


Ilustración 2 Representación artística de un embarazo ectópico tubárico

2.1 Diagnóstico

La sintomatología de presentación puede ser muy variable, puede presentarse inicialmente como un embarazo normal, esto es con retraso menstrual o amenorrea, incluso con clínica gravídica. Algunas de estas gestaciones cursan completamente asintomáticas resolviéndose espontáneamente en forma de aborto, frecuentemente de repetición. Sin embargo, en aquellas pacientes sintomáticas, la forma más frecuente de presentación consiste en dolor en hemiabdomen inferior, característicamente de inicio brusco y de intensidad muy elevada, asociado habitualmente a sangrado vaginal: esto, sangrado vaginal asociado a dolor abdominal tras un retraso menstrual/ período de amenorrea constituye la tríada típica, aunque esta solo esté presente en aproximadamente el 50% de los casos (9). Otra sintomatología inespecífica que puede llegar a presentarse consiste en diarrea, dolor irradiado a la espalda o incluso dolor con la defecación y sintomatología urinaria (10).

El diagnóstico se sostiene en 3 pilares fundamentales, que son la exploración física y clínica, la realización de pruebas ecográficas y la determinación seriada de β -hCG sérica.

En la exploración clínica nos podemos encontrar con cualquiera de las situaciones anteriormente referidas, siendo el dolor a la palpación y movilización cervical, así como también la palpación dolorosa de una masa anexial los hallazgos más constantes. En casos más graves en los que produzca la rotura del embarazo ectópico, incluso nos podríamos encontrar con signos de irritación peritoneal tales como el signo de Blumberg o la

presencia de defensa peritoneal; si esta situación no fuese abordada y se permitiera su progreso podría llegar a desembocar en un cuadro de shock (11).

La ecografía transvaginal tiene un papel fundamental (12), pues la visualización de hallazgos compatibles con un embarazo intrauterino en la práctica permite descartar la existencia de un embarazo ectópico(9) debido a la extraordinaria rareza que supondría la existencia de un embarazo heterotópico (esto es un cuadro de gestación múltiple en la que coexisten un embarazo ectópico con uno intrauterino). Del mismo modo, si mediante la realización de esta técnica demostramos la presencia hallazgos compatibles con un saco vitelino o con un embrión en la trompa tendríamos en diagnóstico hecho, sin embargo, esto es raro que suceda, pues no es habitual que el cuadro llegue tan evolucionado al momento del diagnóstico como para permitirnos su visualización mediante esta técnica. Se han descritos como signos sospechosos de embarazo ectópico (2):

- Presencia de un útero vacío, especialmente si el endometrio se encuentra engrosado
- Presencia de un pseudosaco intrauterino.
- Presencia del signo del “doble halo” en la trompa.
- Visualización de un saco gestacional fuera del útero: esta sería la única situación en la que podríamos realizar un diagnóstico de certeza solo con la realización de una ecografía.
- Doppler color positivo en los dos casos anteriores.
- Presencia de más líquido en el espacio de Douglas de lo que sería esperable o habitual.

La β -hCG o gonadotrofina coriónica humana, producida por las células del trofoblasto, multiplica por 2 su valor de forma constante aproximadamente cada 48-72h hasta unas cifras de 10000-20000 mUI/ml, posteriormente la velocidad de multiplicación se enlentece, estabilizándose finalmente en torno a un valor de 100000 mUI/ml: esto sucede así en los embarazos intrauterinos normales, sin embargo, esta progresión no se da así en el caso de abortos espontáneos o de embarazo ectópico, en los que las cifras ascienden en menor cuantía y más lentamente (en el caso de aborto espontáneo descenderán espontáneamente), por lo que una determinación aislada no será suficiente, requiriéndose por lo tanto determinaciones seriadas normalmente cada 48h. Partiendo de una prueba ecográfica negativa para gestación intrauterina, no existe un valor de β -hCG a partir del cual sea diagnóstico de gestación ectópica pues dependerá de múltiples factores tales como la calidad del equipo empleado o la habilidad y experiencia del médico que haya practicado la ecografía. De este modo tradicionalmente se emplean valores superiores a los 1000-2000 mUI/ml como altamente probables, sin embargo, en algunos casos con estos niveles podría tratarse de una gestación intrauterina viable no visible, por lo que en el caso de que esta fuese deseada, se recomienda un dintel superior, de 3500 mUI/ml, si bien es cierto que a partir de 1500 mUI/ml la inmensa mayoría de gestaciones intrauterinas son visibles (13) (14) (15).

Las pruebas descritas (ecografía transvaginal junto con determinaciones seriadas de β -hCG) han demostrado ser los métodos más eficientes para alcanzar el diagnóstico, pues combinan una sensibilidad del 96% junto con una especificidad del 97% y un VPP del 95% (2).

2.2 Tratamiento

En el manejo del embarazo ectópico existen principalmente tres posibilidades: actitud expectante, tratamiento médico a base de Metotrexato (MTX) o tratamiento quirúrgico, sea este mediante la realización de una salpingectomía (esto es la extirpación completa de la Trompa de Falopio) o de una salpingostomía (esto es la realización de una incisión en la trompa afecta con la consiguiente extirpación del tejido patológico y posterior cierre de la misma).

El MTX es un antagonista del ácido fólico que funciona bloqueando la síntesis de purinas, por lo que tendrá un mayor efecto en aquellos tejidos en los que exista un mayor y más activo proceso de división celular, como es el tejido trofoblástico. En el tratamiento de la patología que nos atañe, solo se administra de forma intramuscular a una dosis de 50mg/m^2 (2). Su administración puede seguir dos pautas: régimen de dosis única o régimen de dosis múltiple. En cualquier caso, en el día 1 de tratamiento se deberá asegurar la no contraindicación, se deberán medir los niveles de $\beta\text{-hCG}$ y se procederá a la administración del fármaco. Posteriormente, en el día 4 se volverán a medir los niveles de la hormona, y, además, en el caso de que estemos siguiendo un régimen de dosis múltiple, administraremos la segunda dosis de MTX, de igual cuantía que la primera. Finalmente, repetiremos la determinación de $\beta\text{-hCG}$ el día 7: si nos hayamos siguiendo un régimen de dosis única y el descenso de los niveles hormonales entre los días 4 a 7 es $>15\%$, seguiremos midiendo sus niveles semanalmente hasta que estos sean indetectables; sin embargo, si este descenso es $\leq 15\%$ podremos ofrecer una nueva dosis del fármaco o referir a la paciente a tratamiento quirúrgico. Del mismo modo, si habíamos elegido un régimen de dosis múltiple y el descenso entre los días 4 a 7 es $>15\%$ simplemente seguiremos controlando los niveles hormonales semanalmente hasta que estos se vuelvan indetectables, por el contrario, si este descenso es $\leq 15\%$ se le ofrecerá a la paciente la opción quirúrgica o la administración nuevamente del mismo fármaco a la misma dosis, si es esta última opción la seleccionada se repetirán los niveles hormonales el día 11, en caso de un descenso no satisfactorio se podría volver a repetir esta estrategia, volviendo a determinar los niveles de $\beta\text{-hCG}$ el día 14, si aquí seguimos sin alcanzar la tasa de descenso hormonal deseado ya se deberá remitir a cirugía. Generalmente se considera que el régimen de dosis única es más adecuado para aquellos casos que presenten un menor nivel hormonal inicial, de entorno a 3600 mUI/ml , para presentaciones con determinaciones de $\beta\text{-hCG}$ más elevadas, especialmente aquellos casos con valores por encima de 5000 mUI/ml , se recomienda el régimen de dosis múltiple, esto teniendo en cuenta que mayor dosis también implica un mayor riesgo de efectos secundarios (13) (16). A menor nivel de $\beta\text{-hCG}$ al inicio del tratamiento, mayores posibilidades de éxito (13). A pesar de todo lo expuesto, no todas las pacientes son candidatas a esta modalidad terapéutica, pues cuenta con criterios de inclusión y exclusión que han de ser respetados.

Las principales indicaciones del tratamiento médico consistirían en una $\beta\text{-hCG}$ menor de 5000 mUI/ml con elevación de los niveles en 48h y hemograma y enzimas hepáticas normales, y un saco gestacional menor de 4cm (17), además de ausencia de contraindicaciones.

Entre las contraindicaciones absolutas para la administración de MTX se encuentra la evidencia de embarazo intrauterino (embarazo heterotópico), evidencia de inmunodeficiencia, múltiples discrasias sanguíneas (tales como de moderada a severa anemia, leucopenia o trombocitopenia) , enfermedad pulmonar activa, enfermedad renal o hepática grave previa, embarazo ectópico roto, que se encuentre dando el pecho, que se halle en una situación hemodinámicamente inestable o se prevea incapacidad para la realización de un adecuado seguimiento, alergia al fármaco, o contraindicación por otra causa (16)(13).

Entre los efectos secundarios, el más frecuente es el dolor abdominal que ocurre en los primeros días tras la administración del fármaco, que no tiene excesiva relevancia y que se puede controlar con analgésicos habituales, sin embargo, se debe estar atento a que este dolor efectivamente sea lo que hemos descrito y no que se corresponda con una mala evolución del cuadro con rotura tubárica y hemorragia intraabdominal. Otros efectos secundarios frecuentes pueden ser el sangrado vaginal, diarrea, vómitos o estomatitis. Más raro es el desarrollo de alopecia, de aplasia medular, de grave afectación renal o hepática o de fotosensibilidad (motivo por el cual mientras se está bajo los efectos del fármaco se recomienda evitar la exposición solar). Del mismo modo, debido al riesgo de disminuir la efectividad del fármaco se ha de evitar su uso concomitante con suplementos de ácido fólico y AINEs. Así mismo, con motivo del alto potencial teratogénico del fármaco (18) (19), se recomienda esperar al menos tres meses (aunque no hay consenso) desde el final del tratamiento antes de intentar volver a concebir.

Cabe añadir que además de los tratamientos clásicos también existe la posibilidad de adoptar una actitud expectante en mujeres clínicamente estables y con niveles de β -hCG bajos y en descenso(2). En casos con una β -hCG de debut menor de 1500 mUI/ml que se mantiene estable o en descenso, se podrían simplemente controlar sus niveles cada 48h esperando una resolución espontánea del caso (16). Si por el contrario se mantienen estables, se le deben ofrecer las alternativas terapéuticas disponibles. Sin embargo, a pesar de bajos niveles de β -hCG se han dado casos de rotura tubárica y otras complicaciones, por lo que se debe mantener la precaución (20).

En cuanto al abordaje quirúrgico, hoy en día se prefiere la vía laparoscópica (21), salvo pacientes hemodinámicamente muy inestables o con rotura tubárica en los que se puede valorar la vía abierta (22). También influye decisivamente la dificultad de abordaje del paciente, así como la experiencia del cirujano que lo practique (23).

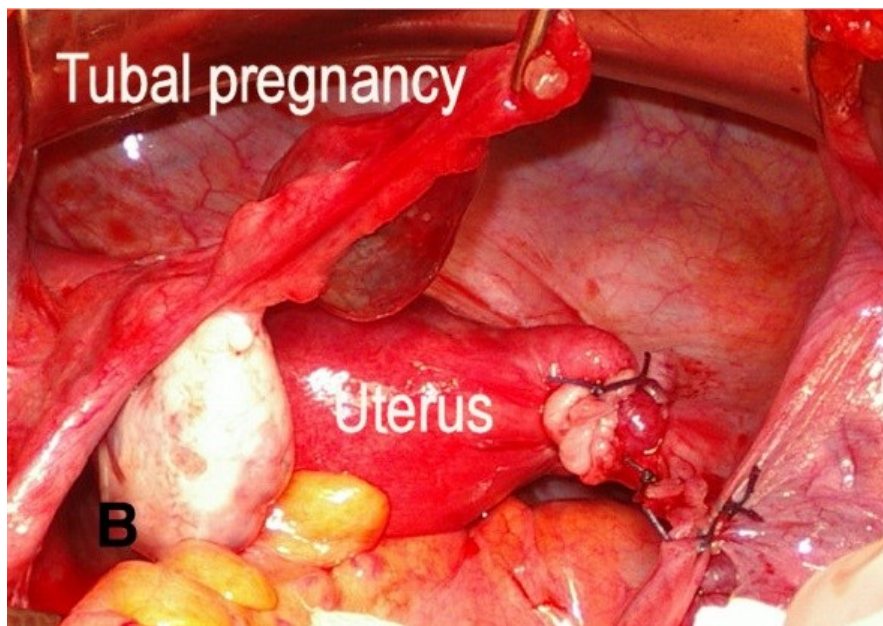


Ilustración 3 Imagen de embarazo ectópico tubárico en abordaje laparotómico. Imagen de Montesinos, L., Acién, P., Martínez-Beltrán, M. and Mayol, M. J. extraída de Wikimedia Commons y distribuida bajo la Creative Commons Attribution 2.0 Generic license.

Las principales indicaciones para el manejo quirúrgico consistirían en la presencia inestabilidad hemodinámica, de signos de afectación peritoneal (lo que traduciría rotura tubárica), de hallazgos ecográficos compatibles con actividad cardíaca fetal y la evidencia de abundante líquido en el fondo de saco. Otras indicaciones consistirían en cualquier circunstancia que contraindicase el tratamiento con MTX (tanto contraindicaciones médicas como sociales, es decir, dificultad para el seguimiento y control de la paciente) o en un insuficiente descenso de los niveles hormonales según los expuesto en el párrafo correspondiente. También se considera indicación quirúrgica aquellos casos que se presenten con una β -hCG mayor de 5000-10000 mUI/ml o cuyo embarazo ectópico muestre un tamaño, medido mediante ecografía, mayor de 4cm (13).

Las técnicas quirúrgicas disponibles serían la realización de una salpingectomía, esto es la extirpación de la trompa de Falopio, o de una salpingostomía, esto es la apertura quirúrgica de la trompa sin sutura posterior y extirpación del embarazo ectópico. Ambas técnicas son equiparables en lo referente a su éxito terapéutico, sin embargo, pueden existir factores que nos hagan decantarnos por una opción o por otra. La salpingectomía se prefiere en pacientes con embarazos ectópicos mayores de 5cm, que presenten daño o rotura tubárica con sangrado o con ligadura tubárica previa. En caso de presentar patología en la trompa contralateral, se preferirá la salpingostomía. Cabe destacar que, en el caso de la exéresis de la trompa, la simple confirmación histológica será diagnóstica de embarazo ectópico, mientras que si se procede con el manejo quirúrgico más conservador se requerirá la realización de determinaciones de β -hCG seriadas hasta que esta se vuelve indetectable (13) (16).

3. Justificación

Cuando se trata tanto de forma clínica como académica el estudio de las gestaciones ectópicas, siempre se enfoca en relación con la selección de la mejor alternativa terapéutica para cada paciente, creando para esto múltiples scores, escalas, etc, o en relación con sus causas o factores de riesgo predisponente, pero sin ánimo de restar el menor de los valores a la inexcusable necesidad de estudiar todo esto, se suele pasar por alto en numerosas ocasiones algo que puede ser tan importante para la paciente que la resolución misma de su cuadro actual, que es la repercusión de su tratamiento en algo tan central en la vida de una persona como su capacidad reproductiva.

Es por lo tanto el objetivo de la presente revisión sistemática dar respuesta a la duda que en una mujer diagnosticada de embarazo ectópico tubárico puede surgir a la hora de ser sometida al tratamiento, pues, esté en una situación clínica que le permita elegir el tratamiento a recibir o no, e inexcusablemente deba ser intervenida quirúrgicamente, puede tener deseos genésicos futuros, y por lo tanto se debe informar las expectativas genésicas que puede esperar en función del manejo al que sea sometida. Es pues objetivo del presente trabajo aportar evidencia

Con este objetivo en mente formulamos la pregunta PICO:

Paciente: Mujeres diagnosticadas de embarazo ectópico tubárico con deseos genésicos

Intervención: Tratamientos habituales del embarazo ectópico

Comparación: Efectos sobre la fertilidad

Outcomes/ Resultados: Consecución de embarazo intrauterino espontáneo post tratamiento

4. Materiales y métodos

Con el objetivo de realizar una pesquisa exhaustiva sin caer en el ruido bibliográfico, y de contextualizar y comprender lo mejor posible el tema que nos atañe, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la mayor base de datos médica del mundo: Pubmed.

En el proceso de búsqueda se ha seguido lo expuesto en el diagrama de flujo de la ilustración 4. Se buscó “fertility” AND “ectopic pregnancy” dando como resultado unos abultados 1652 resultados, de los cuales solo nos quedamos con aquellos artículos publicados entre el año 2000 y la actualidad (julio 2023) resultando así en unos 988 resultados, esto se hizo por considerar demasiado elevado el riesgo de obsolescencia de aquellos anteriores a la fecha señalada. De estos solo incluimos aquellos tipos de artículos que nos interesasen (en inglés): clinical studies, clinical trials, comparative studies, observational studies y randomized controlled trials; desechando así otros como revisiones, cartas al director o reportes de casos. Esto nos dejó unas ya más manejables 104 publicaciones. Estos se fueron revisando manualmente uno a uno hasta quedarse con un total de 16 artículos.

Criterios de inclusión

- Intervalo temporal: estudios desde el año 2000 hasta el 2023 (julio) ambos incluidos
- Estudios en los que se valore la fertilidad tras el tratamiento del embarazo ectópico.
- Estudio en los que se trate el embarazo ectópico tubárico
- Tipo de trabajos incluidos:
 - Clinical Study (estudio clínico)
 - Clinical trial (ensayo clínico)
 - Comparative study (estudio comparativo)
 - Observational study (estudio observacional)
 - Randomized controlled trial (ensayo controlado aleatorizado)
- Idioma: solo inglés o español

Criterios de exclusión

- Idioma distinto al español o al inglés
- Estudios publicados en una fecha distinta a aquellas comprendidas entre el año 2000 (incluido) y julio del 2023.
- Estudios sobre embarazos ectópicos no tubáricos
- Estudios en los que no se valore la fertilidad tras el tratamiento del embarazo ectópico.

Teniendo en cuenta la aplicación de los criterios anteriormente expuestos, se revisaron manualmente todos los resultados obtenidos excluyendo todos aquellos trabajos que trataban temas distintos al objetivo del presente estudio.

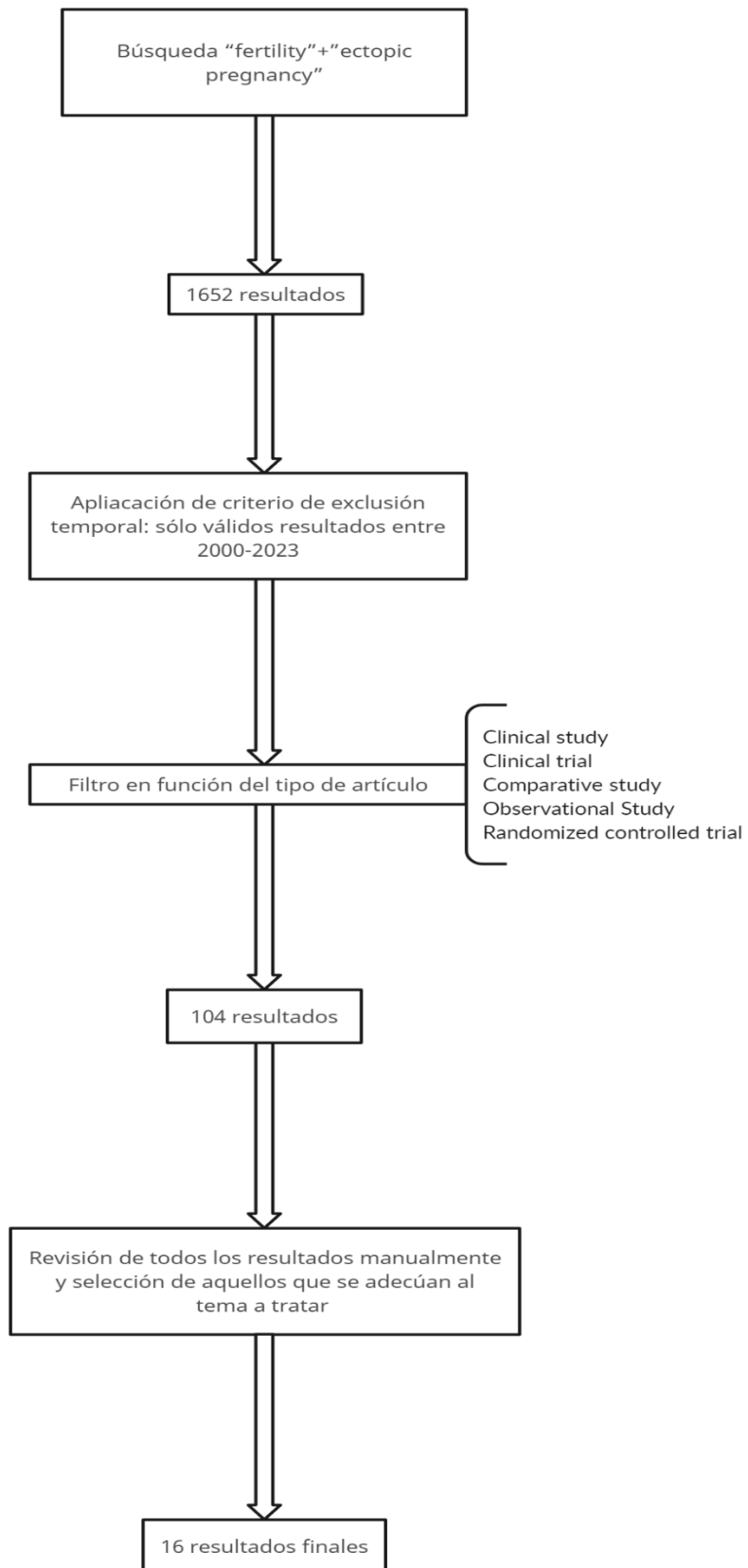


Ilustración 4: Diagrama de flujo de la búsqueda

5. Resultados

Este trabajo es fruto de una revisión sistemática en la que se revisan 16 estudios que versan sobre la fertilidad tras el tratamiento del embarazo ectópico. Puesto que los tratamientos más habituales consisten en el manejo médico y en el manejo quirúrgico (tanto en su modalidad conservadora como en su modalidad radical) estas serán las principales intervenciones tenidas en consideración, sin perjuicio de analizar también otras opciones que en algunos estudios sus autores han tenido a bien valorar, tales como pudieran ser el manejo expectante de la patología a tratar u otras técnicas menos habituales como el milking tubárico o la anastomosis tubárica.

Durante el proceso de revisión de estudios se evidenciaron dos tipologías principales entre ellos, consistentes en la comparación entre el manejo quirúrgico respecto al manejo médico, y en la comparación entre las distintas opciones de manejo quirúrgico entre sí, motivo por el cual este ha sido también el criterio escogido para la división y estructuración de los resultados que a continuación se expondrán.

Dieciséis fueron los estudios analizados en esta revisión, de los cuales 9 comparan el manejo médico respecto al quirúrgico (con la salvedad de uno, el de Gervaise et al. en el que solo se tiene en cuenta el manejo médico), de estos, cinco son estudios de cohortes retrospectivos, uno es un estudio poblacional observacional, otro consiste en el seguimiento de una sola cohorte y los dos restantes son estudios aleatorizados; en global, estos trabajos engloban un total de 2424 pacientes. Los restantes siete estudios comparan exclusivamente las distintas opciones de manejo quirúrgico entre sí (con la excepción del realizado por Poordast et al en el que se analiza exclusivamente la fertilidad tras la relación de salpingostomía), de estos, cinco son estudios de cohortes retrospectivas, uno es un estudio retrospectivo transversal y otro un ensayo aleatorizado; en global, estos seis estudios incluyeron un monto total de 17515 (de los cuales 15823 corresponden solo al estudio de Chouinard et al.) pacientes.

A pesar de que todos los trabajos tienen el mismo objetivo principal, existen diferencias entre ellos, tales como la edad media de las pacientes, el número total de sujetos en cada estudio o incluso el tipo y diseño del estudio. Además, aunque los criterios de inclusión y exclusión fueron similares, hay alguno que varían entre autores, como pueden ser la situación de aquellas pacientes perceptoras de ayudas para la reproducción asistida. Así mismo, no todos los autores consideran la fertilidad alcanzada del mismo modo, pues para algunos esta será simplemente la consecución de un embarazo intrauterino mientras que otros solo valorarán como positivo un nacimiento.

En resumen, de los dieciséis estudios revisados, solo cinco encuentran alguna diferencia estadísticamente significativa en sus resultados: Baggio et al. evidencia tasas de embarazos intrauterinos superiores estadísticamente significativas en aquellas pacientes sometidas a manejo expectante respecto a sus contrapartes sometidas a cirugía; De Bennetot et al. muestra que, en aquellas pacientes mayores de 35 años, con historia de infertilidad o con patología tubárica previa, el tratamiento médico o el manejo quirúrgico conservador se demuestran estadísticamente superiores en cuanto a las tasas de embarazos intrauterinos espontáneos posteriores respecto al manejo quirúrgico radical;

Li et al. muestra unas menores tasas de embarazos en aquellas mujeres sometidas a la realización de una anastomosis tubárica respecto a aquellas sometidas a salpingectomía, Bangsgaard et al evidencia una mayor tasa de embarazos en aquellas pacientes sometidas a manejo quirúrgico conservador frente a las sometidas a manejo quirúrgico radical y finalmente Chouinard et al. refieren menores tasas de IUP en aquellas pacientes sometidas a salpingectomía respecto a aquellas sometidas a salpingostomía. En los restantes once estudios revisados no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la fertilidad alcanzada.

Tabla 1 Artículos comparativos tratamiento médico vs tratamiento quirúrgico

Autor	Tipo de artículo	N	Año publicación
Baggio et al.(24)	Estudio de cohortes restrospectivo	173	2021
Serem Arda Düz.(25)	Estudio de cohortes retrospectivo	101	2021
Asgari et al.(26)	Estudio de cohortes retrospectivo	194	2021
Olofsson et al.(27)	Estudio de cohortes retrospectivo	89	2001
Moeller et al.(28)	Estudio prospectivo randomizado multicéntrico	106	2010
Fernandez et al.(29)	Ensayo controlado aleatorizado	406	2013
De Bennetot et al.(30)	Estudio poblacional observacional	1064	2012
Volkan Turan (31)	Estudio de cohortes retrospectivo	133	2011
Gervaise et al. (32)	Estudio seguimiento de una sola cohorte	158	2004

Tabla 2 Artículos comparativos exclusivamente entre las distintas opciones quirúrgicas

Autor	Tipo de artículo	Nº	Año publicación
Li et al.(33)	Estudio de cohortes retrospectivo	618	2015
Mol et al. (34)	Ensayo controlado aleatorizado abierto y multicéntrico	446	2014
Bangsgaard et al. (35)	Estudio de cohortes retrospectivo	276	2003
Chen et al. (36)	Estudio de cohortes retrospectivo	95	2017
Poordast et al. (37)	Estudio retrospectivo transversal	125	2022
Laganà et al. (38)	Estudio de cohortes retrospectivo	132	2016
Chouinard et al. (39)	Estudio de cohortes retrospectivo	15823	2019

5.1 Artículos comparativos entre el tratamiento médico y el quirúrgico.

Tabla 3 Variables comparadas y resultados de los artículos de la Tabla 1

Autor del estudio	Variables comparadas	Resultado
Baggio et al.	Manejo expectante vs tratamiento médico vs tratamiento quirúrgico	Tasas de IUP significativamente superiores con el manejo expectante respecto a su contraparte quirúrgica.
Serem Arda Düz	Grupo I; tratamiento con MTX vs NO tto con MTX Grupo II: tratamiento quirúrgico vs tto no quirúrgico	En ninguno de los dos supuestos se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas
Asgari et al.	Tratamiento médico vs salpingostomía vs salpingectomía	No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en las tasas de IUP
Olofsson et al.	Manejo expectante vs tratamiento médico vs manejo quirúrgico	No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en las tasas de IUP
Moeller et al.	Tratamiento médico vs manejo quirúrgico	No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en las tasas de IUP
Fernandez et al.	Grupo I: tratamiento médico vs salpingostomía+MTX IM Grupo II: salpingostomía+MTX IM vs salpingectomía	No diferencias estadísticamente significativas en las tasas de IUP en ninguno de los dos grupos
De Bennetot et al.	Tratamiento médico vs salpingostomía vs salpingectomía	En las pacientes de más de 35 años, con historia de infertilidad o con patología tubárica previa el tratamiento médico o la salpingostomía ofrecen mayores tasas de IUP
Volkan Turan	Tratamiento médico vs salpingostomía vs salpingectomía	No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en las tasas de IUP

Gervaise et al.	Solo tratamiento médico con MTX (in situ en hematosalpinx e IM)	Tasas de IPU de 63.1% al año y del 74.2% a los dos años.
-----------------	---	--

En esta sección abordaremos los nueve trabajos en los que se compara el manejo médico con el manejo quirúrgico. Estos trabajos presentarán un desigual número de sujetos estudiados, desde los 89 de Olofsson et al. hasta los 1064 de De Bennetot, mostrando, en general una tendencia hacia la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los distintos abordajes. De estos solos dos muestran diferencias significativas en sus resultados: Baggio et al y parcialmente, Be Bennetot et al.

El estudio retrospectivo de cohortes llevado a cabo por Baggio et al. manifiesta diferencias estadísticamente significativas entre el abordaje expectante frente al manejo quirúrgico mostrando un resultado reproductivo favorable al primero (a los 12 meses de seguimiento), mostrando además una consecución de embarazo intrauterino más rápida (estadísticamente significativa) que sus contrapartes médicas y quirúrgicas. De las 228 mujeres inicialmente reclutadas, solo 173 pacientes fueron finalmente estudiadas (una vez descartadas aquellas con embarazo ectópico extra tubárico, aquellas con falta de información y las que no respondieron a las llamadas de seguimiento, y aquellas que reconocieron no buscar un nuevo embarazo), a 49 se las sometió a un manejo expectante, 38 fueron exitosamente tratadas con MTX y 86 fueron operadas (de estas, la inmensa mayoría, 80, fueron sometidas a salpingectomía, siendo las restantes 2 sometidas a salpingostomía y 4 a milking). El abordaje quirúrgico fue valorado como un todo, es decir, no se subdivide en función de la técnica. Así mismo, se incluyeron a aquellas mujeres sometidas a técnicas de fecundación in vitro.

Caso particular es el estudio randomizado DEMETER de Fernandez et al., en el que su planteamiento es diferente al resto, pues de forma sistemática, el manejo quirúrgico conservador lleva asociado la administración de MTX vía IM. En este trabajo, las 406 pacientes fueron divididas en dos grupos (dentro del cual fueron aleatorizadas) en función de si eran subsidiarias de recibir tratamiento solamente médico (grupo I), en cuyo caso eran comparadas con la opción quirúrgica de salpingostomía +MTX IM o si no eran candidatas al mismo (grupo II), en cuyo caso la cirugía conservadora + MTX IM era comparada con la cirugía radical. En el Grupo I 207 mujeres fueron incluídas siendo 97 de ellas sometidas a cirugía conservadora+MTX y 110 a tratamiento exclusivamente médico; en el grupo II 199 mujeres fueron incluídas siendo 98 aleatoriamente asignadas a cirugía radical y 101 a cirugía conservadora. Tras un seguimiento de dos años y teniendo en cuenta las 15 pacientes que se perdieron y las 23 que admitieron no buscar un nuevo embarazo en el Grupo I, y las 18 que se perdieron y las 52 que reconocieron no buscar quedarse embarazadas de nuevo en el Grupo II no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas opciones terapéuticas. Sin embargo, sí se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el grupo I entre las pacientes en cuanto a la edad, siendo superior esta en aquellas sometidas a tratamiento exclusivamente médico y en lo referente al hábito tabáquico que se demuestra mayor en aquellas sometidas a cirugía conservadora, lo que podría comprometer la validez de este trabajo.

En este estudio prospectivo randomizado multicéntrico, realizado por Moeller et al., las 106 pacientes incluidas fueron divididas en dos grupos de 53 cada uno. En este caso solo se incluyeron aquellas pacientes que desde un principio manifestaron su intención de buscar un nuevo embarazo y aquellas hemodinamicamente estables con un embarazo tubárico no roto. De las 106 mujeres inicialmente estudiadas, fueron 2 las que se perdieron durante el seguimiento, una de cada grupo. La intervención propuesta en este estudio consistió en administrarle al grupo 1 el tratamiento médico (MTX vía sistémica) siendo el segundo grupo sometido a cirugía. A pesar de que se refiere el tipo de intervención quirúrgica acometida, realizándosele a 32 pacientes salpingostomía y a 21 salpingectomía, en el análisis final no se toma en cuenta esta diferencia, analizándose este grupo como un todo. Tras un periodo de seguimiento medio de 8.6 años (siendo el máximo alcanzado de 10 años) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazos intrauterinos espontáneos alcanzada entre ambos grupos.

El trabajo de esta sección con un mayor número de pacientes involucrado fue el realizado por De Bennetot et al. que incluyó 1064 mujeres de entre 15 y 44 años. De una muestra inicial de 1622 solo fueron admitidas en el estudio aquellas que afirmaron buscar un nuevo embarazo y que no habían sido sometidas a tratamientos de fecundación in vitro. Además, se excluyeron todas aquellas que ya hubiesen padecido un embarazo ectópico previo o que fueran sometidas a tratamientos de segunda línea tales como laparotomía. Tres opciones fueron propuestas: a 299 se les practicó en tratamiento quirúrgico radical, 646 fueron sometidas al tratamiento quirúrgico conservador, y 119 recibieron el tratamiento médico. De las 1064 mujeres analizadas, 744 fueron los embarazos intrauterinos alcanzados tras un seguimiento de 2 años (pero como máximo hasta los 45 años), no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante. Sin embargo, la particularidad de este estudio es que vistos los resultados no significativos se decidió realizar un nuevo análisis desde una perspectiva diferente: además de la división en función del tratamiento recibido, se decidió dividir a los sujetos a su vez en otros dos subgrupos en función de si tenían historia de infertilidad, eran mayores de 35 años o padecían de patología tubárica previa; o de si tenían menos de 35 años y ninguna de las circunstancias anteriores. Desde esta nueva perspectiva, el análisis multivariante demostró que en el primer grupo (más de 35 años y con los antecedentes descritos) las opciones conservadoras (fuesen estas tanto el tratamiento médico como el manejo quirúrgico conservador) conllevaban significativamente más embarazos intrauterinos que la cirugía radical, desapareciendo esta diferencia en el segundo grupo.

Al contrario que el trabajo anterior, el realizado por Olofsson et al, es el que incluye a un menor número de pacientes, 89. En este estudio, también se tomó en consideración el manejo expectante, pero solo en aquellos casos en los que se sospechase embarazo ectópico en fase reabsortiva, de manera que de los 89 sujetos iniciales, 17 fueron sometidos a dicho manejo, 26 fueron tratados con MTX y 46 fueron intervenidos quirúrgicamente (salpingostomía o salpingectomía, por vía laparoscópica o mediante laparotomía). De estas 89 pacientes incluidas en el estudio, solo 70 reconocieron buscar un nuevo embarazo. Tras un periodo de seguimiento de dos años y medio las tasas de embarazo intrauterino espontáneo no difirieron de forma significativa en función del abordaje empleado.

El estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo por Asgari et al. es el tercero de esta sección con un mayor número de sujetos estudiados, 194. Todas aquellas pacientes con un embarazo extratubárico, aquellas perdidas durante el seguimiento o que fueron sometidas tanto a tratamiento médico como a tratamiento médico como a tratamiento quirúrgico fueron excluidas del estudio. Las 194 mujeres estudiadas fueron divididas en tres grupos en función del procedimiento al que se sometieron: 64 fueron tratadas con MTX, 52 con cirugía radical (salpingectomía) y 78 con cirugía conservadora. En este caso tampoco se tuvo en consideración la posibilidad de manejo expectante. Los sujetos de estudio presentaron una media de edad de 31.9 ± 5.6 años, variando esta desde los 18 hasta los 50 años. Ni en lo referido a la edad, ni a otras características también recogidas por los investigadores (tales como antecedentes de EIP, IMC, antecedentes quirúrgicos o gineco-obstétricos), estas variaban significativamente entre los distintos grupos. Tras un periodo de seguimiento de 18 meses no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazos intrauterinos entre los tres grupos.

En lo referente a la edad es particular el estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo por Turan pues este solo tuvo en cuenta a mujeres jóvenes, de hasta 28 años. Tras excluir del análisis todas aquellas pacientes con antecedentes de cirugía pélvica previa, de empleo de fecundación in vitro y todas aquellas que no buscasen un nuevo embarazo fueron analizadas 133 pacientes. Estas fueron divididas en tres grupos: 34 fueron tratadas con MTX, 62 mediante salpingectomía (39 con un abordaje laparoscópico y 23 con un abordaje laparotómico) y 37 mediante salpingostomía (22 con laparoscopia y 15 con laparotomía). A pesar de que a la hora de la presentación de los datos se distingue en cada técnica quirúrgica en función de la vía de acceso, esto no fue tenido en cuenta en el momento del análisis. De manera que, tras 24 meses de seguimiento, y tras perder el contacto con 5 pacientes del grupo del MTX, 2 pacientes del grupo de salpingostomía, y 7 pacientes del grupo de salpingectomía, ni las tasas de embarazo intrauterino espontáneo ni el tiempo necesario para concebir variaron significativamente entre los grupos.

El estudio de cohortes retrospectivo realizado por Düz incluyó a 101 mujeres tratadas de embarazo ectópico tubárico, de entre 18 y 45 años, y que afirmaron buscar nuevamente un embarazo. El enfoque del presente trabajo fue distinto de todos los anteriores, pues aquí no se compara en función de la técnica, si no que en un primer momento se comparan dos grupos de pacientes en función de si recibieron tratamiento con MTX (55) o no (46) y a continuación se vuelven a comparar dos grupos en función de si habían recibido (53) o no (48) algún tratamiento quirúrgico. En cualquiera de los dos casos no se advirtieron diferencias estadísticamente significativas ni en la fertilidad alcanzada, ni en el intervalo hasta la consecución del nuevo embarazo. Si desglosamos los datos, vemos que 5 pacientes fueron manejados de forma expectante, 42 de forma exclusivamente médica, 40 de forma exclusivamente quirúrgica y 13 fueron en primer lugar tratados con MTX para a continuación ser operados. En el abordaje quirúrgico no se especifica la técnica empleada, del mismo modo, a diferencia también de todos los trabajos anteriores, en los que eran excluidos del estudio, aquí sí se valoran los pacientes que requirieron ambas intervenciones, tanto médica como quirúrgica.

Finalmente, para concluir con esta sección, el estudio de Gervaise et al. rompe con el estilo de todos los trabajos anteriores, pues en este estudio de seguimiento de una sola cohorte solo son analizados pacientes tratados con MTX, aunque no todos de la misma

manera. Del total de 158 mujeres participantes en el estudio, con una edad media de 30 años, a 80 se le administró MTX (1mg/kg) directamente in situ, en el hematosalpinx, mediante control ecográfico, mientras que a las restantes 78 se les administró el tradicional MTX IM. De las 158 pacientes analizadas, 32 se perdieron durante el seguimiento y de las restantes 126 solo 93 reconocieron buscar un nuevo embarazo, de estas 45 habían recibido MTX in situ y 48 MTX IM. De las 93, 76 consiguieron finalmente el embarazo, excluyéndose 12 del análisis de fertilidad por haber sido sometidas a IVF, de los restantes 64 embarazos alcanzados solo 58 fueron espontáneos debiéndose los otros 6 a la realización de técnicas de hiperestimulación ovárica e inseminación artificial. En resumen, de las 81 pacientes que buscaron quedarse embarazadas (una vez excluidas las sometidas a IVF) 64 lo consiguieron, de manera que tras un periodo de seguimiento medio de 48 meses la tasa de embarazos alcanzados fue del 63.1% al año, y del 74.2% a los dos años, sin embargo, en esta se incluyen también 12 abortos. Este estudio no ofrece datos comparativos, solo tasas brutas, sin embargo, los datos que ofrece son consecuentes con los estudios anteriores.

5.2 Artículos comparativos exclusivamente entre las distintas opciones quirúrgicas

Tabla 4 Variables comparadas y resultados de los artículos de la tabla 2

Autor del estudio	Variables comparadas	Resultado
Li et al.	Salpingectomía vs salpingostomía vs anastomosis tubárica	Menor tasa de IUP con anastomosis tubárica frente a salpingectomía. No diferencias entre esta última y salpingostomía.
Mol et al.	Salpingectomía vs salpingostomía	No diferencias estadísticamente significativas en la tasa de IUP
Bangsgaard et al.	Salpingectomía vs salpingostomía	Mayor tasa de IUP espontáneos en las pacientes tratadas con la técnica quirúrgica conservadora frente a su contraparte radical.
Chen et al.	Salpingectomía vs salpingostomía	No diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos
Poordast et al.	Solo salpingostomía	Tasa de IUP del 53.6%
Lasagnà et al.	Salpingectomía vs salpingostomía	No diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos
Chourinard et al.	Salpingectomía vs salpingostomía	Menor tasa de IUP en las pacientes tratadas con salpingectomía respecto a salpingostomía.

En esta sección abordaremos los 7 trabajos que estudian la fertilidad alcanzada tras el tratamiento del embarazo ectópico tubárico comprando exclusivamente las distintas opciones quirúrgicas entre sí. Estos estudios presentaran un amplio abanico en cuanto al número de pacientes analizados en cada estudio, desde los 95 de Chen et al. hasta los 15823 de Chouinard et al.

De los seis estudios aquí presentados, solo aquellos tres realizados por Li et al., por Bangsgaard et al. y por Chouinard et al. hallarán alguna diferencia estadísticamente significativa, el primero mostrando como inferiores los resultados alcanzados con la anastomosis tubárica frente a la salpingectomía y el segundo y tercero mostrando como superior la técnica quirúrgica conservadora frente a la radical.

En el primer trabajo aquí expuesto, Li et al. proponen un estudio de cohortes retrospectivo con 618 pacientes con indicación quirúrgica en el contexto de un embarazo ectópico, siendo estas indicaciones la inestabilidad hemodinámica, la posibilidad de ruptura o el fallo o contraindicación para el manejo médico a base de MTX. Del mismo modo todas aquellas pacientes que no se dispusiesen a buscar activamente un nuevo embarazo, así como todas aquellas con histerectomía o exéresis bilateral de las trompas fueron excluidas de estudio. Además, todas las pacientes que al diagnóstico tuviesen 45 o más años, así como aquellas perdidas durante el seguimiento fueron excluidas del estudio. Por lo tanto, las 618 pacientes estudiadas fueron divididas en tres grupos, siendo la mayoría, 434 sometidas a salpingectomía, 112 a salpingostomía y 72 a anastomosis tubárica. Esta última técnica será valorada exclusivamente en este estudio, y consistirá en la exéresis del tejido anormal presente en la Trompa de Falopio con la posterior reaproximación y anastomosis de los segmentos sanos del tubo. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edades entre los distintos grupos. Tras un periodo de seguimiento de dos años, tanto el análisis univariante como el multivariante evidenció una tasa de embarazos intrauterinos significativamente menor en aquellas pacientes tratadas mediante anastomosis tubárica frente a aquellas tratadas mediante salpingectomía, por el contrario, entre dicha técnica y el grupo tratado mediante salpingostomía no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

El siguiente estudio valorado, realizado por Mol et al. y denominado ESEP, solo tendrá en consideración la posibilidad de realizar salpingectomía o salpingostomía, y contará 446 pacientes. Este consiste en un ensayo controlado aleatorizado abierto y multicéntrico en el que 446 mujeres de 18 años o más y embarazo ectópico tubárico confirmado por vía laparoscópica (procedimiento mediante el cual también se confirma la integridad y salubridad de la trompa contralateral) serán aleatoriamente asignadas al manejo mediante salpingectomía o mediante salpingostomía. Se excluyeron todas aquellas pacientes en situación de inestabilidad hemodinámica, que manifestasen no tener deseos genésicos o cuyo embarazo fuese fruto de la IVF. Además, aquellos sujetos con una sola trompa o con la trompa contralateral enferma también fueron excluidos. De esta forma 215 fueron las pacientes sometidas al tratamiento quirúrgico más conservador y 231 al manejo quirúrgico más radical, si bien es cierto que por distintas circunstancias, 51 de las pacientes inicialmente asignadas al manejo conservador debieron ser reconvertidas a salpingectomía, las cuales serán eliminadas el análisis final. En este trabajo, a diferencia de otros estudios no se tiene en cuenta simplemente la consecución de un embarazo intrauterino independientemente del resultado, si no que este ha de ser viable, definiéndose dicha viabilidad como aquellos embarazos intrauterinos que a las 12 semanas o más sean visibles mediante ecografía en los que se detecte actividad cardíaca fetal así como también todos aquellos que resultaran en un nacimiento de niño vivo. Con estas premisas, y tras un periodo de seguimiento de 36 meses no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazos intrauterinos entre ambos grupos.

El siguiente estudio de cohortes retrospectivo a valorar es el realizado por Bangsgaard et al. en el que se estudió a mujeres de entre 17 y 38 años con un primer embarazo ectópico tubárico confirmado histológicamente y que buscasen activamente un nuevo embarazo tras la resolución del presente. Todos aquellos embarazos fruto de técnicas de reproducción asistida fueron excluidos del análisis. Teniendo en cuenta estos criterios y las pérdidas durante el seguimiento (las cuales no difirieron significativamente entre ambos grupos), 276 fueron las pacientes finalmente analizadas: 68 fueron sometidas a un manejo quirúrgico radical y a 208 se les practicó una salpingostomía, el procedimiento quirúrgico más conservador. Tras un periodo de seguimiento mínimo de 18 meses, las pacientes tratadas mediante la técnica conservadora mostraron tasas de embarazos intrauterinos espontáneos significativamente más elevados que sus contrapartes tratadas radicalmente. En este estudio no solo no se excluyeron a aquellas pacientes con patología tubárica contralateral si no que se evidenció de manera estadísticamente significativa que las pacientes sometidas a cirugía radical presentaban mayor tasa de adhesiones y de patología tubárica contralateral que aquellas sometidas a un manejo más conservador. Además, aunque de forma no significativa, las mujeres sometidas al tratamiento radical eran generalmente mayores que su contraparte.

El estudio de cohortes retrospectivo realizado por Chen et al. es el que involucra a un menor número de pacientes de todos los analizados en este apartado, con un total de 95 pacientes estudiadas de entre 18 y 35 años, todas ellas diagnosticadas de embarazo ectópico tubárico. Todas aquellas pacientes sin deseos genésicos, con historia previa de otros embarazos ectópicos o con patología tubárica contralateral fueron excluidas. Teniendo en cuenta que 11 fueron pérdidas durante el seguimiento, 95 fueron las finalmente analizadas. De estas, 48 fueron sometidas a salpingectomía y 47 a salpingostomía. Las mujeres del primer grupo se mostraron significativamente mayores respecto a las del segundo grupo, así como también mostraron una tasa de partos previos significativamente mayor. Estas diferencias significativas entre ambos grupos podrían sesgar los resultados. Teniendo todo esto en cuenta, tras un periodo de seguimiento medio de 36 meses, la tasa de embarazos intrauterinos no difirió de forma significativa entre ambos grupos.

El estudio de Poordast et al. rompe con la dinámica de estudios comparativos de este apartado, pues en este caso no se comparan distintas opciones, puesto que solo se evalúan los resultados de la realización de salpingostomía. En este estudio retrospectivo transversal 125 fueron las mujeres aquí estudiadas, teniendo en cuenta que aquellas pacientes sometidas a cualquier otra técnica terapéutica, fuese esta médica o quirúrgica, aquellas que habían necesitado ingreso por causa de una EIP o que durante el periodo de seguimiento cumplieron 45 o más años fueron excluidas del estudio, así como también que el fracaso del tratamiento médico, la estabilidad hemodinámica o la integridad de la trompa se consideraron indicaciones de realización de salpingostomía. Así pues de las 125 mujeres incluidas en el estudio, con una media de edad de 26.496 ± 5.3 años (variando esta desde los 17 hasta los 40) solo 95 buscaron un nuevo embarazo, consiguiéndolo, tras un periodo de seguimiento de entre 1 a 7 años, de estas un 53.6%, dato que va en consonancia con los aportados por los otros estudios en este apartado valorados.

El trabajo de Laganà et al., siguiendo la línea de los trabajos anteriormente expuestos, también compara el abordaje quirúrgico conservador con el abordaje quirúrgico radical.

Las 132 pacientes fueron divididas en dos grupos, el Grupo A que incluía aquellas con un embarazo ectópico no roto y que por lo tanto se someterían a una salpingostomía, a este grupo 75 fueron las mujeres asignadas; y el Grupo B, en el que se incluían las pacientes con embarazo ectópico y rotura tubárica, 57 fueron las mujeres a este grupo asignadas. Con una edad media de 32.3 ± 2.1 años (variando esta desde los 19 a los 42) y tras un periodo de seguimiento de 24 meses, la tasa de embarazos intrauterinos alcanzada fue del 60% y del 56.1% en el manejo conservador y quirúrgico respectivamente, no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Finalmente, el trabajo realizado por Chouinard et al. analizó a 15823 mujeres diagnosticadas de embarazo ectópico. En este trabajo se analizaron múltiples elementos respecto a un grupo de comparación de 1101748 mujeres con un primer embarazo intrauterino, tales como factores de riesgo, riesgo de recurrencias, etc, siendo el análisis de la fertilidad (lo que nos atañe) subsiguiente un resultado secundario. Para el análisis de dicha fertilidad solo se tuvieron en cuenta aquellos embarazos ectópicos tratados mediante cirugía, pues aquellas sometidas a manejo médico no pudieron ser identificadas. Los posibles manejos quirúrgicos fueron o salpingostomía o salpingectomía (o manejo inespecífico, aunque este no fue tenido en cuenta en el análisis, puesto que los datos para este estudio fueron extraídos de una base de datos canadiense en la que es frecuente que no siempre la información sea completa). Para analizar la fertilidad posterior solo se tuvieron en cuenta aquellas pacientes que pudieron ser seguidas hasta los 45 años. No se ajustó en función del empleo de técnicas de reproducción asistida. El análisis estadístico mostró que aquellas pacientes sometidas a un manejo quirúrgico más radical presentaban tasas de embarazo intrauterino inferiores estadísticamente significativas respecto a sus contrapartes tratadas con la opción quirúrgica más conservadora.

6. Discusión

De los 16 trabajos tenidos en consideración solo 5 ofrecen algún tipo de significación estadística en lo relativo al tema que nos atañe, esto es la fertilidad post tratamiento. Baggio et al. encuentra tasas de IUP significativamente superiores con el manejo expectante respecto a su contraparte quirúrgica, De Bennetot et al. muestra que en pacientes de más de 35 años con historia de infertilidad o patología tubárica previa el tratamiento médico o la realización de salpingostomía ofrecen unas mayores tasas de IUP. La misma inclinación muestra Bangsgaard et al. al presentar una mayor tasa de IUP en aquellas pacientes tratadas con salpingostomía respecto a aquellas sometidas a salpingectomía. Aunque Li et al. no aprecia diferencias entre salpingostomía y salpingectomía, sí las encuentra entre esta última técnica y la realización de una anastomosis tubárica, mostrándose esta última como claramente inferior. Finalmente, también Chouinard et al., en línea con los anteriores hallazgos, muestra una mayor tasa de IUP en las mujeres tratadas con salpingostomía respecto a las sometidas a la cirugía radical. Sin embargo se debe tomar con cautela los resultados obtenidos en estos estudios pues a pesar de que sean significativos, su metodología, desarrollo o posibles sesgos hacen que se deba valorar sus conclusiones teniendo en consideración estos factores.

En primer lugar el trabajo de Baggio et al. es un estudio retrospectivo de 173 pacientes (en consonancia con el número de pacientes incluidas en la mayoría de estudios) en el que las pacientes no fueron aleatorizadas. Si bien es cierto que muestra mayores tasas de embarazo intrauterino en aquellas sometidas a manejo expectante, también lo es que serán estas pacientes las que partan de una mejor situación basal, por ejemplo, en ningún caso ninguna paciente con una $\beta hCG > 2000$ mUI/mL fue sometida a manejo expectante (siendo este el preferido con valores de $\beta hCG < 1000$ mU/mL), límite que no se aplica al resto de opciones terapéuticas, esto puede representar un sesgo de selección de manera que las pacientes con presentaciones más favorables y una mejor evolución fueron tratadas de manera expectante presentando posteriormente una mejor fertilidad. Del mismo modo también se incluyeron en el análisis de fertilidad aquellas pacientes que posteriormente se sometieron a técnicas de FIV, lo cual será motivo de exclusión en la mayoría de los estudios (salvo en el de Chouinard et al). Además en el grupo sometido a manejo quirúrgico, que evidencian como inferior, la mayoría de cirujías optaron por la opción más radical, la salpingectomía, en detrimento de la salpingostomía, lo que también pudo contribuir a sesgar dichos resultados.

En segundo lugar, De Bennetot et al. presenta un estudio poblacional observacional con 1064 mujeres en el que evidencia que en aquellas mujeres de más de 35 años con historia de infertilidad o patología tubárica previa era preferible el abordaje conservador (tanto el quirúrgico como el tratamiento médico) sobre el radical. Teniendo en cuenta que los factores que menciona son conocidos reductores de la fertilidad es razonable que partiendo de una situación basal de fertilidad reducida, un abordaje radical como la extirpación de una trompa cuando la otra también está enferma, reduzca todavía más las posibilidades gestacionales de la mujer, prefiriéndose por lo tanto un abordaje más conservador.

En tercer lugar, Bangsgaard et al. presenta un estudio de cohortes retrospectivo con 276 mujeres en el que a pesar de mostrar como superior la salpingostomía respecto a la salpingectomía incurrió en una serie de importantes sesgos: no se excluyeron a las pacientes con patología tubárica contralateral, como sí hizo Mol et al. o Chen et al., sino que además las sometidas a cirugía radical presentaban significativamente más adhesiones y patología tubárica contralateral, además, aunque esta vez de forma no significativa, una mayor edad; estos sesgos hacen que las pacientes sometidas a cirugía más conservadora partieran con un mayor potencial reproductivo de base, motivo que pudiera ser el responsable subyacente de la mayor tasa de IUP alcanzada y no necesariamente la técnica quirúrgica empleada. Sin embargo, y teniendo en cuenta que Mol et al. no encuentra diferencias al excluir la patología tubárica contralateral mientras Bangsgaard et al. sí las encuentra al incluirlas, no podemos ignorar que, con patología tubárica previa, al reducir el potencial reproductivo de base parece haber indicios que hacen sospechar que se asoció con mejores resultados reproductivos la realización de salpingostomía (resultados concordantes con otros trabajos como el de De Bennetot et al.).

En cuarto lugar, el estudio de cohortes retrospectivo presentado por Li et al. que incorpora a 618 mujeres (el tercer mayor estudio por número de participantes), además de las técnicas quirúrgicas habituales (salpingostomía y salpingectomía), para las que no encuentra diferencias, también analiza, y será el único en hacerlo, el papel de la anastomosis tubárica, la cual se evidencia como claramente inferior. Sin embargo en los resultados obtenidos por este autor hay que tener en cuenta que mientras que la mayoría de estudios entiende la fertilidad como la consecución de un embarazo intrauterino espontáneo, esto no es suficiente para Mol et al., para el que además ha de ser viable, es decir, ha de haber nacido vivo o a las 12 semanas o más detectarse mediante ecografía actividad cardíaca fetal, esto ciertamente puede sesgar o infravalorar la fertilidad resultante, pues para valorarla se establecen unos criterios ciertamente más exigentes que en el resto de estudios.

Finalmente, el quinto y último estudio que arroja algún resultado significativo es el realizado por Chouinard et al, consistente en un estudio de cohortes retrospectivo que incluye al mayor número de pacientes de todos los estudios incluidos en dicha revisión: 15823 mujeres. Los autores siguen con la tendencia ofrecida por trabajos anteriores de mostrar como superior la salpingostomía respecto a la salpingectomía, sin embargo hay que tener en cuenta que a pesar de ser un estudio de cohortes retrospectivo al igual que muchos otros incluidos en esta revisión, en este caso las cohortes están constituidas por pacientes extraídas de bases de datos masivas y con diagnósticos basados en sistemas de clasificación de enfermedades, sin especificar en ningún caso dichos criterios diagnósticos, lo cual podría llevar a numerosas imprecisiones y sesgos de selección. Además, aunque no se especifique que dichos embarazos sean tubáricos (lo mismo ocurre también en Olofsson et al.), puesto que estadísticamente estos son la inmensa mayoría y que las técnicas quirúrgicas comparadas son las empleadas para el manejo del embarazo ectópico tubárico, se aceptan los resultados de dicho estudio. Así mismo, en el análisis de resultados, los autores de este estudio tampoco (al igual que Baggio et al.) excluyeron a las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. Del mismo modo, debemos tener en cuenta que este es un estudio masivo sobre el embarazo ectópico y la futura fertilidad intrauterina en el que la fertilidad en función del tratamiento elegido no

constituye un objetivo principal del estudio, sino un resultado secundario, hecho que se debe valorar al tratar sus resultados.

Como se ha expuesto, muchas son las limitaciones que a esta revisión constriñen, desde la disparidad entre los criterios de inclusión/ exclusión, hasta la misma valoración de la fertilidad, sin embargo, en aquellos estudios que sí parecen arrojar resultados significativos sí parece observarse una cierta tendencia en favor de una aproximación más conservadora, teniendo en cuenta por supuesto todas las posibles sesgos y limitaciones que se han expuesto. En cualquier caso lo que está claro es que más estudios son necesarios si verdaderamente se desea clarificar el tema que nos atañe, y sobre todo estudios de mayor calidad y con criterios más unificados.

En este trabajo se analizaron 16 estudios, pero no todos pueden ser tenidos en consideración de la misma manera ni asignárseles el mismo peso a la hora de sacar conclusiones de ellos, pues tanto el número de pacientes, su calidad técnica, así como el nivel de evidencia científica que por su propio diseño pueden aportar difiere sustancialmente entre ellos.

En primer lugar, y atendiendo al tipo de diseño del estudio, los de mayor calidad serían los ensayos clínicos, siendo estos principalmente el realizado por Moeller et al., el de Fernandez et al. y el de Mol et al.; la mayoría del resto de artículos consistirán en estudios de cohortes retrospectivos que se verán limitados a ofrecer un menor nivel de evidencia científica que los primeros. Además, precisamente en ninguno de los ensayos clínicos fue donde se hallaron resultados significativos, siendo todos estos frutos de estudios que por su diseño solo permiten arrojar un menor nivel de evidencia.

En cuanto al número de pacientes incluido en cada trabajo presentará importantes variaciones, desde los 89 pacientes incluidos por Olofsson et al. hasta los 1064 de De Bennetot et al. Caso particular es el de Chouinard et al., que, siendo el trabajo que mayor volumen de pacientes aporta, presenta a 15823 pacientes diagnosticadas con embarazo ectópico y sometidas a manejo quirúrgico; esto se debe a que en este se revisan las pacientes diagnosticadas de embarazo ectópico en Quebec, Canada entre 1983 y 2023.

El periodo de seguimiento también difiere entre los distintos autores, si bien lo más frecuente fue un periodo de seguimiento de entorno a los dos años, como en Olofsson et al., De Bennetot et al., Fernandez et al. o Li et al., este no es constante entre todos los investigadores, pues en el límite inferior tenemos a Baggio et al. que solo siguió a sus pacientes 12 meses y en el límite superior a autores como Moeller et al. que siguió de media a los suyos 8.6 años, hasta un máximo de 10 años.

Los criterios de inclusión y exclusión también llegan a diferir sustancialmente entre unos estudios y otros, por ejemplo, mientras Baggio et al. y Chouinard et al. incluyen a aquellas mujeres sometidas a IFV, el resto de los estudios las excluye; o la presencia de inestabilidad hemodinámica que mientras para unos es criterio de inclusión (Li et al.), para otros lo es de exclusión (Mol et al.). Incluso el diagnóstico mismo del embarazo ectópico responde a distintos criterios en función del autor.

Otra limitación de esta revisión en la variación de un reconocido factor influyente en la fertilidad como es la edad (40). Mientras algunos autores son muy restrictivos con las edades de inclusión, como Turan, que impone un máximo de 28 años (una población de

base más joven implicará un mayor potencial reproductivo basal), otros como Asgari et al. elevan el límite superior hasta los 50, e incluso otros como Li et al., directamente excluyen aquellas mujeres mayores de 45 años. Incluso por el extremo inferior otros como De Bennetot et al. aceptan pacientes de hasta 15 años. Si bien es cierto que en la mayoría de trabajos los márgenes etarios suelen ser similares como en Bangsgaard et al. con pacientes de entre 17-38 años, Chen et al. 18-35 años o De Bennetot et al. con márgenes de entre 15 y 44 años. Como hemos dicho, la fertilidad de una mujer varía de forma significativa con la edad (41) por lo que estas variaciones dificultan comparar los distintos estudios y suponen una importante limitación.

7. Conclusiones

- En mujeres mayores de 35 años, con historia de infertilidad o de patología tubárica previa, la evidencia muestra que la realización de salpingostomía respecto a salpingectomía en lo relativo a la preservación de la fertilidad parece obtener mejores resultados.
- Si se comparan las distintas modalidades de manejo quirúrgico, algunos estudios encuentran mejores resultados cuando la técnica quirúrgica empleada es la salpingostomía en comparación con la salpingectomía, si bien las evidencias a este respecto son limitadas.
- La anastomosis tubárica, en los estudios revisados, parece ofrecer peores resultados que el resto de las opciones.
- Es preciso la realización de más estudios, con un mayor número de pacientes involucradas y que permitan arrojar un mayor nivel de evidencia científica.
- Es necesaria la estandarización de criterios de inclusión y exclusión para futuros estudios con el objetivo de hacer estos más fácilmente comparables entre sí.
- No hay evidencia suficiente que muestre diferencias entre el manejo expectante del embarazo ectópico y el resto de las opciones en lo relativo a la fertilidad posterior.
- Ante los casos de gestación ectópica tubárica en los que ambos tratamientos, tanto médico como quirúrgico, son opciones terapéuticas aplicables, y en base a los hallazgos de esta revisión, no existen diferencias en cuanto a la fertilidad posterior entre ambas opciones.

8. Bibliografía

1. Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;21(3):565-84.
2. Protocolos SEGO. Embarazo ectópico. *Prog Obstet Ginecol.* 2007;50(6):377-85.
3. Wang J, Su Z, Lu S, Fu W, Liu Z, Jiang X, et al. Diagnosis and management of primary hepatic pregnancy: literature review of 31 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(2):235-42.
4. Fan YY, Liu YN, Mao XT, Fu Y. The prevalence of ectopic gestation: a five-year study of 1273 Cases. *Int J Gen Med.* 2021;14:9657-61.
5. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):376-86.
6. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril.* 2006;86(1):36-43.
7. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1093-9.
8. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):50-4.
9. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 2005;366(9485):583-91.
10. Newbatt E, Beckles Z, Ullman R, Lumsden MA. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;345:e8136.
11. Ranji G, Rani U, Varshini S. Ectopic pregnancy: risk factors, clinical presentation and management. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(6):487-92.
12. Kirk E. Ultrasound in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):395-401.
13. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):599-606.
14. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1443-51.
15. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2013;121(1):65-70.
16. Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, C. Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Women's Health.* 2023;19:1-13.

17. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Can Med Assoc J*. 2005;173(8):905-12.
18. Lloyd ME, Carr M, Mcelhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med*. 1999;92(10):551-63.
19. Wentzell N, Kollhorst B, Reinold J, Haug U. Use of methotrexate in girls and women of childbearing age, occurrence of methotrexate-exposed pregnancies and their outcomes in germany: a claims data analysis. *Clin Drug Investig*. 2023;43(2):109-17.
20. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A, et al. Ectopic pregnancy: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):747-57.
21. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(41):693-704.
22. Cohen A, Almog B, Satel A, Lessing JB, Tsafir Z, Levin I. Laparoscopy versus laparotomy in the management of ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123(2):139-41.
23. Akhan SE, Baysal B. Laparotomy or laparoscopic surgery? Factors affecting the surgeons choice for the treatment of ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(2):79-82.
24. Baggio S, Garzon S, Russo A, Ianniciello CQ, Santi L, Laganà AS, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):259-68.
25. Düz SA. Fertility outcomes after medical and surgical management of tubal ectopic pregnancy. *Acta Clin Croat*. 2021;60(3):347-53.
26. Asgari Z, Chegini V, Hosseini R, Mohajeri M, Ansari I. Fertility outcomes subsequent to medical and surgical treatment for ectopic pregnancy: a retrospective cohort study in Iran. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(10):881-8.
27. Olofsson JI, Poromaa IS, Ottander U, Kjellberg L, Damber MG. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(8):744-9.
28. Moeller LKB, Moeller C, Thomsen SG, Andersen LF, Lundvall L, Lidegaard Ø, et al. Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(12):1331-7.
29. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J, et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1247-53.
30. De Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1271-1276.e3.
31. Turan V. Fertility outcomes subsequent to treatment of tubal ectopic pregnancy in younger turkish women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(5):251-5.

32. Gervaise A, Masson L, De Tayrac R, Frydman R, Fernandez H. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril*. 2004;82(2):304-8.
33. Li J, Jiang K, Zhao F. Fertility outcome analysis after surgical management of tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e007339.
34. Mol F, Van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9927):1483-9.
35. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG*. 2003;110(8):765-70.
36. Chen L, Zhu D, Wu Q, Yu Y. Fertility outcomes after laparoscopic salpingectomy or salpingotomy for tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study of 95 patients. *Int J Surg*. 2017;48:59-63.
37. Poordast T, Naghmehsanj Z, Vahdani R, Moradi Alamdarloo S, Ashraf MA, Samsami A, et al. Evaluation of the recurrence and fertility rate following salpingostomy in patients with tubal ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):2.
38. Laganà AS, Vitale SG, Dominici R, Padula F, Rapisarda A, Biondi A, et al. Fertility outcome after laparoscopic salpingostomy or salpingectomy for tubal ectopic pregnancy. A 12-years retrospective cohort study. *Ann Ital Chir*. 2016;87(5):461-7.
39. Chouinard M, Mayrand MH, Ayoub A, Healy-Profitts J, Auger N. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 2019;112(1):112-9.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-4.
41. George K, Kamath M. Fertility and age. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(3):121.