Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2026; 94: e11246.

https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

Factores de riesgo de ruptura del embarazo ectópico tubárico posterior al tratamiento con metotrexato sistémico

Risk factors for rupture of tubal ectopic pregnancy after medical treatment with systemic methotrexate.

Alan Francis Miranda Flores

Resumen

OBJETIVO: Identificar factores sociodemográficos, obstétricos, ecográficos y de laboratorio asociados con la ruptura del embarazo ectópico tubárico posterior al tratamiento médico con metotrexato sistémico.
MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, analítico, de casos y controles efectuado en el Instituto Nacional Materno Perinatal, Perú, entre 2021 y 2024. Se incluyeron pacientes con embarazo ectópico tubárico tratadas con metotrexato sistémico. Se compararon variables sociodemográficas, obstétricas, ecográficas y de laboratorio entre pacientes con con ruptura tubárica y sin ruptura. Se calcularon *odd ratio* y se aplicó regresión logística binaria. El rendimiento predictivo de la relación neutrófilos-linfocitos se evaluó mediante curva ROC.
RESULTADOS: De 84 pacientes tratadas inicialmente con metotrexato 18 tuvieron ruptura tubárica (21.43%). El análisis final incluyó 53 pacientes: 18 casos y 35 controles. Las pacientes con ruptura tuvieron fueron las de mayor grado de escolaridad superior (66.7% en comparación con 28.6%; p = 0.01) y una relación neutrófilos-linfocitos más elevada (mediana: 2.66 *vs*. 2.07; p = 0.01). En el análisis multivariado, la escolaridad de grado superior (OR ajustado = 5.186; p = 0.023) y una relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3 (OR ajustado = 4.444; p = 0.031) se asociaron de manera independiente con ruptura tubárica. La relación neutrófilos-linfocitos mostró capacidad predictiva moderada (AUC = 0.721; p = 0.003), con sensibilidad de 72.2% y especificidad de 31.4% para un punto de corte ≥ 2.29.
CONCLUSIONES: El grado de escolaridad superior y una relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3 se asociaron independientemente con ruptura tubárica posterior al tratamiento con metotrexato sistémico. La relación neutrófilos-linfocitos podría aportar información complementaria al método para identificar pacientes que requieren vigilancia clínica más estrecha.

PALABRAS CLAVES: Embarazo ectópico; metotrexato; ruptura tubárica; relación neutrófilos-linfocitos.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the sociodemographic, obstetric, ultrasonographic, and laboratory factors associated with rupture of tubal ectopic pregnancy following medical treatment with systemic methotrexate.
METHODS: A retrospective, analytical case-control study was conducted at the National

Ginecoobstetra, ginecólogo oncólogo, Departamento de Ginecología, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú. Docente auxiliar, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

ORCID
https://orcid.org/0000-0002-9640-4418

Recibido: febrero 2026
Aceptado: mayo 2026

Correspondencia
alanmiranda04@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Miranda-Flores AF. Factores de riesgo de ruptura del embarazo ectópico tubárico posterior al tratamiento con metotrexato sistémico. Ginecol Obstet Mex 2026; 3: e11246. https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

Maternal Perinatal Institute of Peru between 2021 and 2024. Patients with tubal ectopic pregnancy treated with systemic methotrexate were included. Sociodemographic, obstetric, ultrasonographic, and laboratory variables were compared between patients with tubal rupture and those without rupture. Odds ratios were calculated, and binary logistic regression was performed. The predictive performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio was assessed using a receiver operating characteristic curve.
RESULTS: Among the 84 patients initially treated with methotrexate, 18 experienced tubal rupture (21.43%). The final analysis included 53 patients: 18 cases and 35 controls. Patients who experienced rupture had a higher educational level (66.7% vs. 28.6%; p = 0.01) and a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (median: 2.66 vs. 2.07; p = 0.01). In the multivariate analysis, higher educational level (adjusted odds ratio [aOR] = 5.186; p = 0.023) and a neutrophil-to-lymphocyte ratio of 2.3 or higher (aOR = 4.444; p = 0.031) were independently associated with tubal rupture. The neutrophil-to-lymphocyte ratio demonstrated moderate predictive performance (AUC = 0.721; p = 0.003), with a sensitivity of 72.2% and a specificity of 31.4% at a cutoff value of ≥ 2.29.
CONCLUSIONS: Higher educational level and a neutrophil-to-lymphocyte ratio of 2.3 or higher were independently associated with tubal rupture after treatment with systemic methotrexate. The neutrophil-to-lymphocyte ratio may provide additional information to identify patients who require closer clinical follow-up.

KEYWORDS: Ectopic pregnancy; Methotrexate; Tubal rupture; Neutrophil-to-lymphocyte ratio.

ANTECEDENTES

El embarazo ectópico corresponde a la implantación del blastocisto fuera de la cavidad uterina, complicación que afecta, aproximadamente, al 2% de los embarazos. La localización tubárica es la más frecuente y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad materna durante el primer trimestre, sobre todo cuando ocurre ruptura tubárica. En los embarazos ectópicos tubáricos en general, la frecuencia de ruptura varía ampliamente entre estudios, con reportes entre 18% y 64.5%.[1-6]

El tratamiento del embarazo ectópico tubárico tradicionalmente ha sido quirúrgico pero en pacientes hemodinámicamente estables y seleccionadas de manera adecuada, el tratamiento médico con metotrexato sistémico constituye una alternativa conservadora ampliamente utilizada.[7-10] El esquema de dosis única de 50 mg/m^2 es uno de los protocolos más utilizados y alcanza tasas de éxito variables, entre 65% y 95%. A pesar de ello, persiste el riesgo de ruptura posterior al tratamiento, descrito entre 7% y 14%, con reportes de hasta 20%.[1,3-13]

La predicción de la ruptura tubárica posterior al tratamiento con metotrexato sigue siendo un desafío clínico. Durante el seguimiento, algunas pacientes pueden experimentar dolor abdominal relacionado con la finalización del embarazo ectópico, mientras que otras resultan con una ruptura inminente o establecida, lo que dificulta la toma de decisiones oportunas.[3,7-10,14,15] Por ello es necesario identificar factores sociodemográfi-

https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

cos, clínicos, ecográficos y de laboratorio que permitan reconocer a las pacientes con mayor riesgo.

En la bibliografía, los factores asociados con ruptura tubárica se han descrito más que nada en embarazos ectópicos complicados tratados mediante intervención quirúrgica e incluyen: antecedente de embarazo ectópico, edad de la madre mayor de 35 años, daño tubárico, inducción de la ovulación, tamaño de la tumoración ectópica y concentraciones elevadas de fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β-hCG). En pacientes tratadas con metotrexato sistémico, los estudios disponibles son menos numerosos. Dudley y colaboradores[8] y Cohen y su grupo[16] señalaron que la elevación de la β-hCG antes o después del tratamiento puede asociarse con ruptura tubárica, mientras que Aiob y coautores[7] reportaron que un incremento mayor del 14% entre los días 0 y 4 posterior al tratamiento se relacionó significativamente con esta complicación.

Además de la β-hCG y de las características clínicas o ecográficas, se ha propuesto la identificación de marcadores inflamatorios sistémicos derivados del hemograma completo para estimar el riesgo de ruptura. Entre ellos, la relación neutrófilos-linfocitos destaca por ser un parámetro accesible y de bajo costo. Si bien algunos estudios han informado valores significativamente mayores de relación neutrófilos-linfocitos en pacientes con embarazo ectópico tubárico complicado por ruptura,[5,6] su aplicación clínica aún es motivo de discusión y requiere mayor evaluación.

En este contexto, el objetivo del estudio fue: identificar factores sociodemográficos, obstétricos, ecográficos y de laboratorio asociados con la ruptura del embarazo ectópico tubárico posterior al tratamiento médico con metotrexato sistémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y analítico de casos y controles. La población estuvo conformada por todas las pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico tubárico tratadas con metotrexato sistémico en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, Perú, durante el periodo 2021-2024. Los casos correspondieron a pacientes con ruptura tubárica confirmada quirúrgicamente después de la administración de metotrexato. Los controles fueron pacientes con embarazo ectópico tubárico tratadas exitosamente con metotrexato sistémico, sin evidencia clínica ni quirúrgica de ruptura tubárica. *Criterios de inclusión*: pacientes con historia clínica completa. *Criterios de exclusión:* pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico no tubárico (ovárico, abdominal, cornual o en cicatriz de cesárea), que recibieron una segunda dosis de metotrexato, que tuvieron embarazo heterotópico y las tratadas mediante cirugía, sin evidencia de ruptura tubárica.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia; se incluyeron todas las pacientes elegibles durante el periodo de estudio. No se hizo el cálculo del tamaño de muestra *a priori* debido al diseño retrospectivo del estudio y a la inclusión de la totalidad de casos disponibles. En cambio, sí se efectuó un análisis de potencia *post hoc* para la principal variable asociada (relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3), obteniéndose una potencia estadística aproximada del 82.6% con un nivel de significación de 0.05.

El proceso de reclutamiento consistió en la revisión de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico tubárico tratadas con metotrexato sistémico entre enero de 2021 y diciembre de 2024. Posteriormente, se identificaron las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Para el desenlace principal, el seguimiento clínico se

consideró desde la administración del metotrexato hasta la ocurrencia de ruptura tubárica confirmada quirúrgicamente o hasta los 14 días posteriores al tratamiento. En las pacientes sin complicaciones, el seguimiento continuó de forma semanal hasta la negativización de la β-hCG, de acuerdo con el protocolo institucional.

Las pacientes se trataron de acuerdo con el protocolo institucional, basado en las *Guías de Práctica Clínica y de Procedimientos en Ginecología 2020*.[17] De acuerdo con ese protocolo, el tratamiento con metotrexato sistémico está indicado en pacientes con embarazo ectópico no complicado, hemodinámicamente estables, con concentraciones iniciales de β-hCG menores de 10,000 mU/mL y ausencia de latido cardiaco embrionario. Se administró una dosis única de 50 mg/m^2 de metotrexato por vía intramuscular. Las concentraciones de β-hCG se midieron el día de la administración (día 1) y posteriormente en los días 4 y 7. El tratamiento se consideró exitoso si se observó un descenso más o menos mayor de 15% de las concentraciones de β-hCG entre los días 4 y 7, sin necesidad de intervención quirúrgica de urgencia. Posteriormente, se dio un seguimiento semanal hasta alcanzar concentraciones indetectables de β-hCG.[17]

Las variables del estudio incluyeron: características sociodemográficas (edad de la paciente, años de escolaridad e índice de masa corporal), obstétricas (paridad, antecedente de embarazo ectópico y semanas de embarazo), de laboratorio (concentraciones de β-hCG en el día 1, en el día 4, entre los días 1 y 4, y elevación de la relación neutrófilos-linfocitos obtenida del hemograma completo al momento de la hospitalización), ecográficas (trompa de Falopio afectada, tamaño de la tumoración ectópica, saco gestacional y grosor endometrial) y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la ruptura tubárica. La elevación de la β-hCG entre los días 1 y 4 se evaluó en el análisis descriptivo y bivariado; sin embargo, no se consideró predictor principal en el modelo multivariado debido a su posible relación con la respuesta inicial del tejido trofoblástico al metotrexato.

La recolección de datos se efectuó mediante observación documental de las historias clínicas y se utilizó un formulario de registro. La información obtenida se ingresó a una base de datos en Stata versión 16. El análisis estadístico descriptivo y analítico se llevó a cabo con el mismo paquete estadístico. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según la distribución de los datos, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Para comparar variables cuantitativas entre grupos, se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Para variables categóricas, se aplicó la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Para estimar el riesgo de ruptura del embarazo ectópico tubárico posterior al tratamiento con metotrexato sistémico se calcularon los *odds ratios* con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Posteriormente, se hizo un análisis multivariado mediante regresión logística binaria, que incluyó las variables con asociación significativa en el análisis bivariado y las consideradas clínicamente relevantes según la bibliografía científica. Los datos se presentan en cuadros y figuras.

El punto de corte óptimo de los valores de la relación neutrófilos-linfocitos, a partir del que puede predecirse la ruptura tubárica posterior al tratamiento con metotrexato, se determinó mediante el análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), considerándose estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.
La investigación fue aprobada por el Comité de Evaluación Metodológica y Estadística en Investigación, así como por el Comité de Ética

https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

en Investigación del Instituto Nacional Materno Perinatal, con número de expediente 24-2242-1. Se garantizó el uso adecuado de los datos y ética en la investigación, resguardando la integridad y confidencialidad de las historias clínicas de las pacientes del estudio. Puesto que se trató de un estudio retrospectivo, no se generó ningún riesgo adicional para las participantes.

RESULTADOS

Se analizaron 84 pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico tubárico que recibieron tratamiento con metotrexato sistémico. De este grupo, 18 tuvieron ruptura tubárica, lo que representó una frecuencia de 21.43% respecto del total inicialmente tratado. Luego de aplicar los criterios de elegibilidad, se incluyeron 53 historias clínicas en el análisis final: 18 casos con ruptura tubárica y 35 controles sin ruptura (**Figura 1**). En las pacientes con ruptura, el tiempo promedio entre la administración del metotrexato sistémico y la ruptura tubárica fue de 5.78 ± 4.34 días, con un rango de 1 a 14 días.

Las características sociodemográficas y obstétricas de ambos grupos se muestran en el **Cuadro 1**. El grado de escolaridad superior fue más frecuente en las pacientes con ruptura tubárica que en las sin ruptura (66.7% *vs* 28.6%; p = 0.01). En cambio, la escolaridad secundaria predominó en el grupo sin ruptura (68.6% *vs* 27.8%; p = 0.03). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en edad, índice de masa corporal, paridad, antecedente de embarazo ectópico ni semanas de gestación.

Las características de laboratorio y ecográficas se encuentran en el **Cuadro 2**. La mediana de la relación neutrófilos-linfocitos fue mayor en el grupo con ruptura tubárica que en el grupo sin ruptura (2.66 [RIC: 2.21-3.40] *vs*. 2.07 [RIC:

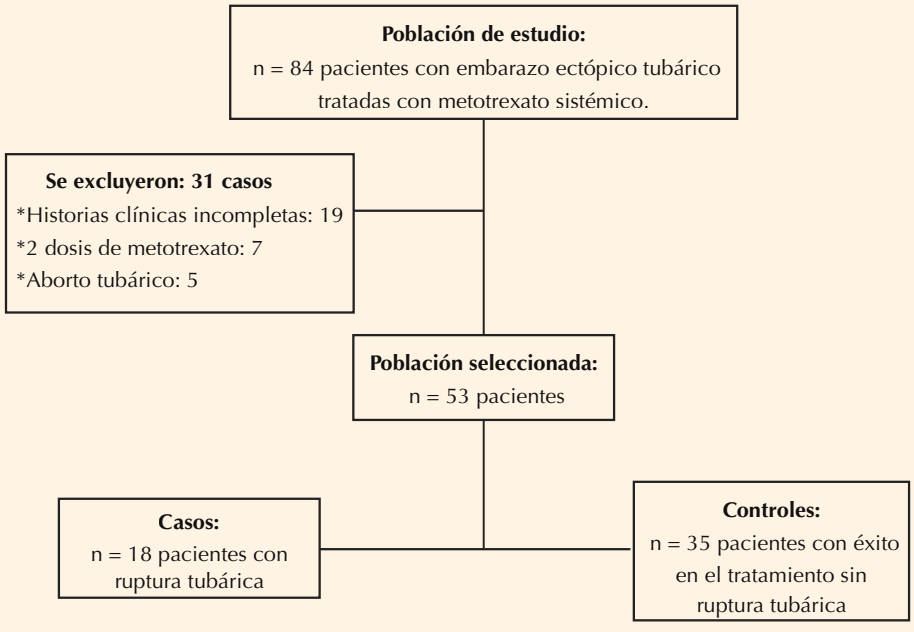


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes con embarazo ectópico tubárico tratadas con metotrexato sistémico.
Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 1. Comparación de las características sociodemográficas y obstétricas entre los grupos con y sin ruptura tubárica.

Características		Casos (n = 18)	Controles (n = 35)	Valor p
Características sociodemográficas				
Edad (años)				
	Mediana (RIC)	30(29-32)	30(25-35)	0.90*
	< 35 años	17(94.4%)	26(74.3%)	
	≥35 años	1(5.6%)	9(25.7%)	0.14†
Escolaridad	Primaria	1(5.6%)	1(2.9%)	1.00†
	Secundaria	5(27.8%)	24(68.6%)	0.03‡
	Superior	12(66.7%)	10(28.6%)	0.01‡
IMC (kg/m²)				
	Mediana			
	(RIC)	25.86		
	(20.8-29.34)	25.78		
	(22.83-28.04)	0.88*		
	Bajo peso	0(0%)	1(2.9%)	1.00†
	Normal	8(44.4%)	15(42.9%)	0.91‡
	Sobrepeso	6(33.3%)	13(37.1%)	0.78‡
	Obesidad	4(22.2%)	6(17.1%)	0.72†
Características obstétricas				
Paridad				
	Nulípara	9(50%)	17(48.57%)	0.92‡
	Primípara	8(44.44%)	10(28.57%)	0.25‡
	Multípara	1(5.56%)	8(22.86%)	0.14†
Embarazo ectópico previo				
	Sí	4(22.22%)	5(14.29%)	0.47†
	No	14(77.78%)	30(85.71%)	
Semanas de gestación				
	Mediana (RIC)	7(5-8)	7(6-8)	0.78*
	<7 ss	8(44.44%)	14(40%)	
	≥7 ss	10(55.56%)	21(60%)	0.76‡

Abreviaturas: RIC = rango intercuartílico; IMC = índice de masa corporal; * prueba de Mann-Whitney; † prueba exacta de Fisher; ‡ prueba de la χ^2.
Fuente: Elaboración propia.

1.76-2.64]; p = 0.01). De igual modo, una relación neutrófilos-linfocitos más o menos mayor de 2.3 fue más frecuente entre las pacientes con ruptura (72.22% *vs* 31.43%; p = 0.01). No se identificaron diferencias significativas entre los grupos en las concentraciones de β-hCG de los días 1 y 4, la elevación de β-hCG entre los días 1 y 4, la trompa de Falopio afectada, el tamaño de la masa ectópica, saco gestacional ni el grosor endometrial.

https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

Cuadro 2. Comparación de las características de laboratorio y ecográficas entre los grupos con y sin ruptura tubárica.

Características		Casos (n = 18)	Controles (n =35)	Valor p
Características de laboratorio				
β-hCG día 1 (mUI/mL)				
	Media ± DE	3291.93 ± 2175.51	3733.18 ± 2605.39	0.54*
	≤ 1500	5(27.78%)	7(20%)	0.73†
	1501-5000	9(50%)	17(48.57%)	0.92‡
	>5000	4(22.22%)	11(31.43%)	0.48‡
β-hCG día 4 (mUI/mL)				
	Mediana (RIC)	4263 (1896.5-5228.5)	2779 (1138-4369)	0.25 §
	≤ 1500	3/12(25%)	11/35(31.43%)	1.00†
	1501-5000	6/12(50%)	18/35(51.43%)	0.93‡
	>5000	3/12(25%)	6/35 (17.14%)	0.67†
Elevación de la β-hCG entre el día 1-4	Sí	7/12(58.33%)	15/35(42.86%)	0.35‡
	No	5/12(41.67%)	20/35(57.14%)	
Relación neutrófilos-linfocitos				
	Mediana (RIC)	2.66(2.21-3.4)	2.07(1.76-2.64)	0.01§
	<2.3	5(27.78%)	24(68.57%)	
	≥2.3	13(72.22%)	11(31.43%)	0.01‡
Características ecográficas				
Trompa de Falopio afectada				
	Derecha	9(50%)	17(48.57%)	0.92‡
	Izquierda	9(50%)	18(51.43%)	
Tamaño de la tumoración ectópica (mm)				
	Mediana (RIC)	24(20-30)	26(23-37)	0.15§
	<25mm	9(50%)	13(37.14%)	0.37‡
	25-30mm	5(27.78%)	8(22.86%)	0.74†
	>30mm	4(22.22%)	14(40%)	0.19‡
Saco gestacional				
	Si	6(33.33%)	9(25.71%)	0.56‡
	No	12(66.67%)	26(74.29%)	
Grosor endometrial (mm)				
	Mediana (RIC)	7.4(4-11)	8(5-14)	0.24§
	<10mm	10(55.56%)	18(51.43%)	
	≥10mm	8(44.44%)	17(48.57%)	0.78‡

Abreviaturas: β-hCG = fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; DE = desviación estándar; RIC = rango intercuartílico; mm = milímetros; * prueba t de Student; † prueba exacta de Fisher; ‡ prueba de la χ^2; § prueba de Mann-Whitney. Para β-hCG del día 4, el denominador corresponde a las pacientes con dato disponible.
Fuente: Elaboración propia.

Los factores asociados con la ruptura del embarazo ectópico tubárico tratado con metotrexato sistémico se detallan en el **Cuadro 3**. En el análisis crudo, la escolaridad superior se asoció significativamente con ruptura tubárica (OR = 5.000; IC95%: 1.267-20.646; p = 0.008), al igual que una relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3 (OR = 5.673; IC95%: 1.401-24.879; p = 0.005). En el análisis multivariado mediante regresión logística binaria, ambos factores conservaron significación

Cuadro 3. Factores de riesgo para ruptura del embarazo ectópico tubárico en pacientes tratadas con metotrexato sistémico.

Factores de riesgo		Casos (n = 18)	Controles (n = 35)		Análisis crudo	
				OR	IC95%	Valor p*
Edad (años)	<35	17(94.4%)	26(74.3%)	Ref.		
	≥35	1(5.6%)	9(25.7%)	0.169	0.004-1.465	0.076
Escolaridad superior	Sí	12(66.7%)	10(28.6%)	5.000	1.267-20.646	0.008
	No	6(33.3%)	25(71.4%)	Ref.		
Obesidad	Si	4(22.2%)	6(17.1%)	1.333	0.235-6.699	0.690
	No	14(77.8%)	29(82.9%)	Ref.		
Multiparidad	Si	1(5.56%)	8(22.86%)	0.199	0.004-1.753	0.112
	No	17(94.44%)	27(77.14%)	Ref.		
Embarazo ectópico previo	Si	4(22.22%)	5(14.29%)	1.714	0.289-9.302	0.466
	No	14(77.78%)	30(85.71%)	Ref.		
Semanas de gestación	<7 ss	8(44.44%)	14(40%)	Ref.		
	≥7 ss	10(55.56%)	21(60%)	0.833	0.229-3.104	0.756
β-hCG día 1 (mUI/mL)	≤ 5000	14(77.78%)	24(68.57%)	Ref.		
	>5000	4(22.22%)	11(31.43%)	0.623	0.122-2.676	0.481
Relación neutrófilos-linfocitos	<2.3	5(27.78%)	24(68.57%)	Ref.		
	≥2.3	13(72.22%)	11(31.43%)	5.673	1.401-24.879	0.005
Tamaño de la tumoración ectópica	≤30mm	14(77.78%)	21(60%)	Ref.		
	>30mm	4(22.22%)	14(40%)	0.429	0.086-1.788	0.196
Saco gestacional	Si	6(33.33%)	9(25.71%)	1.444	0.338-5.819	0.559
	No	12(66.67%)	26(74.29%)	Ref.		
Grosor endometrial (mm)	<10mm	10(55.56%)	18(51.43%)	Ref.		
	≥10mm	8(44.44%)	17(48.57%)	0.847	0.230-3.067	0.776

Fuente: Elaboración propia.

https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

estadística: escolaridad superior (OR ajustado = 5.186; IC95%: 1.248-21.544; p = 0.023) y relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3 (OR ajustado = 4.444; IC95%: 1.149-17.189; p = 0.031), como se muestra en el **Cuadro 4**.

El análisis de la curva ROC mostró que la relación neutrófilos-linfocitos tuvo una capacidad predictiva moderada para ruptura tubárica posterior al tratamiento con metotrexato sistémico, con un área bajo la curva de 0.721 (IC95%: 0.571-0.869; p = 0.003). El punto de corte óptimo fue una relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.29, con una sensibilidad del 72.2% y una especificidad del 31.4%. **Figura 2**

DISCUSIÓN

El metotrexato sistémico constituye una alternativa conservadora para tratar pacientes con embarazo ectópico tubárico no complicado. Sin embargo, la ruptura tubárica posterior al tratamiento sigue siendo una complicación clínicamente relevante por su repercusión en la morbilidad y mortalidad materna.[18,19,20] Por ello, identificar los factores asociados con esta complicación puede facilitar la selección de pacientes que requieren vigilancia más estrecha y una intervención oportuna. A pesar de su importancia, la evidencia disponible de predictores de ruptura después del metotrexato aún es limitada.[8,10]

En esta serie, la frecuencia de ruptura tubárica fue del 21.43%, valor ligeramente superior al intervalo de 7 a 20% descrito en estudios previos.[3,5-7,10,16] Esta diferencia podría relacionarse con las características de la población atendida y con la selección de pacientes idóneas para tratamiento médico. Dudley y su grupo[8] reportaron una frecuencia similar; observaron una tasa de ruptura del 23% luego de la administración del metotrexato.

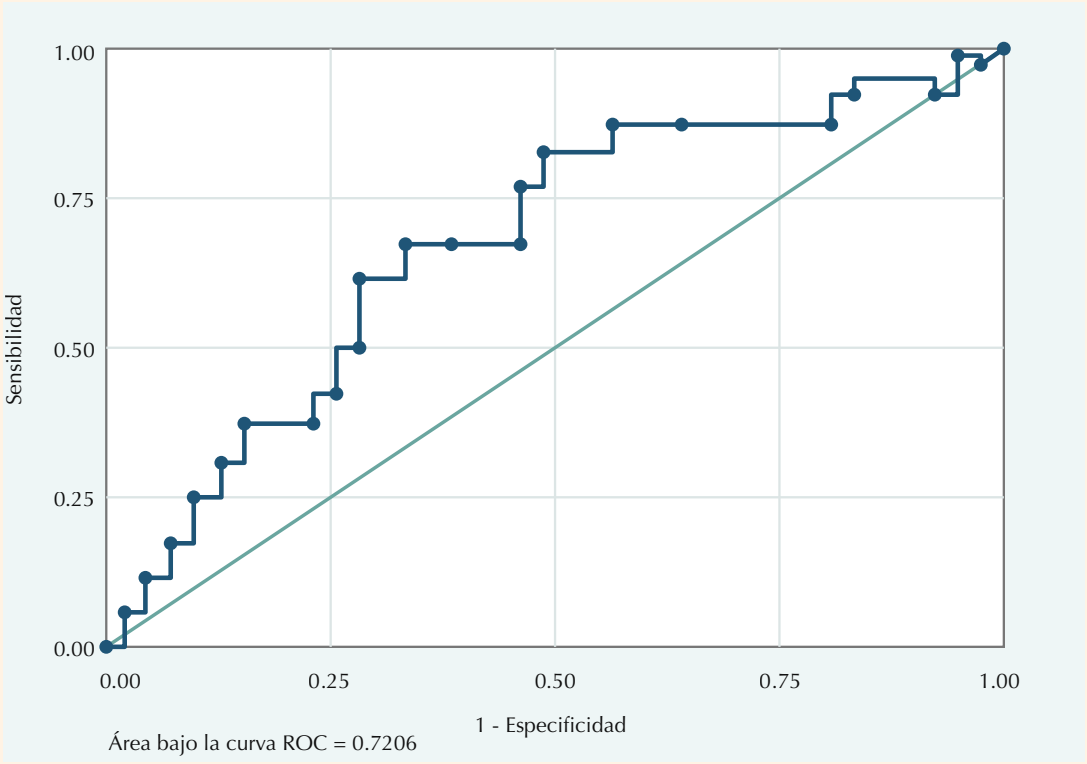
El intervalo entre la administración del metotrexato y la ruptura tubárica fue variable. En este estudio, el tiempo promedio fue de 5.78 días, con un rango de 1 a 14 días, y en cuatro casos la ruptura ocurrió después del séptimo día. Este comportamiento coincide con reportes previos que describen rupturas tardías, incluso dos semanas o más después del inicio del tratamiento.[3,7,10,16] Estos hallazgos respaldan la necesidad de mantener un seguimiento clínico sostenido aun después de los primeros controles.

En la bibliografía actual, numerosos estudios han investigado factores asociados con el fracaso del tratamiento con metotrexato sistémico, como las concentraciones de β-hCG antes y después del tratamiento, el tamaño de la masa ectópica, las semanas de gestación, el antecedente de embarazo ectópico, la edad de la madre más o menos mayor de 35 años y algunos marcadores

Cuadro 4. Análisis multivariado para determinar el riesgo de ruptura del embarazo ectópico tubárico tratado con metotrexato sistémico

Factores de riesgo		Análisis ajustado	
	OR	IC95%	Valor p*
Escolaridad superior	5.186	1.248-21.544	0.023
Obesidad	0.608	0.102-3.621	0.585
Embarazo ectópico previo	2.679	0.392-18.318	0.315
Relación neutrófilos-linfocitos ≥2.3	4.444	1.149-17.189	0.031
Saco gestacional	1.699	0.363-7.952	0.500

Fuente: Elaboración propia.



Área	Desv. Error	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.721	0.076	0.003	0.571	0.869

Figura 2. Curva ROC de la relación neutrófilos-linfocitos para la predicción de ruptura tubárica en embarazos ectópicos tubáricos tratados con metotrexato sistémico.
Fuente: Elaboración propia.

inflamatorios derivados del hemograma completo. No obstante, son pocos los estudios que han evaluado específicamente estos factores en relación con la ruptura tubárica posterior a la administración de metotrexato sistémico.[3,5-8]

En este contexto, el ensayo aquí publicado identificó dos factores asociados de manera independiente con la ruptura tubárica: la escolaridad superior y una relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3. La escolaridad superior se asoció con una probabilidad 5.186 veces mayor de ruptura tubárica; este hallazgo no ha sido descrito de forma consistente en estudios previos y debe interpretarse con cautela porque no implica, necesariamente, una relación causal. Es posible que refleje factores no medidos, como diferencias en el acceso oportuno a los servicios de

https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

salud, demoras en la búsqueda de atención médica o variaciones en el apego al seguimiento clínico.

Respecto de la relación neutrófilos-linfocitos, las pacientes con ruptura tubárica reportaron valores más altos que las que tuvieron un tratamiento exitoso sin ruptura (2.66 *vs* 2.07; p = 0.01). Además, una relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3 fue más frecuente en el grupo con ruptura (72.22% *vs* 31.43%; p = 0.01) y se mantuvo asociada de forma independiente con esta complicación, con una probabilidad 4.444 veces mayor. Estos resultados concuerdan con los estudios de Reis y coautores[5] y Seyfettinoglu y su grupo[6] que también describieron valores más elevados de relación neutrófilos-linfocitos en pacientes con ruptura tubárica, aunque esos estudios no estimaron la razón de probabilidades para este marcador.

Dudley y colaboradores[8] y Aiob y su equipo[7] identificaron que la elevación de las concentraciones de la β-hCG después del tratamiento con metotrexato sistémico constituye un factor de riesgo asociado con la ruptura tubárica (OR: 37.70; IC95%: 4.50-317.9; p < 0.01 y OR: 6.4; IC95%: 2.90-14.10; p < 0.001, respectivamente). No obstante, en el estudio que aquí se reporta no se consideró esa variable como factor de riesgo en el análisis porque podría estar influida por la interacción del metotrexato con el tejido trofoblástico. Asimismo, Dudley colaboradores[8] y Cohen y su grupo[16] hallaron que un incremento en las concentraciones de β-hCG en las 48 horas previas al tratamiento constituye un factor de riesgo de ruptura tubárica; sin embargo, en la institución donde se llevó a cabo el estudio no se hizo ese control de la β-hCG como parte del protocolo institucional.

Hasta la fecha, son pocos los estudios que han evaluado el rendimiento diagnóstico de los parámetros del hemograma completo mediante el análisis de la curva ROC para predecir la ruptura tubárica posterior al tratamiento con metotrexato sistémico. Uno de los índices más investigados es la relación neutrófilos-linfocitos.[5,6] Reis y coautores[5] reportaron un área bajo la curva ROC (AUC-ROC) de 0.800 (IC95%: 0.733-0.867; p = 0.000), con un punto de corte óptimo de 2.3, lo que sugiere una capacidad discriminatoria aceptable para predecir ruptura. Por el contrario, Seyfettinoglu y colaboradores[6] informaron un AUC-ROC de 0.624 (IC95%: 0.510-0.738; *p* = 0.03), con un punto de corte óptimo de 2.974, evidenciando una utilidad diagnóstica limitada. En el estudio aquí publicado el AUC-ROC fue de 0.721 (IC95%: 0.571-0.869; p = 0.003), con un punto de corte óptimo de 2.29, lo que refleja una capacidad predictiva moderada de la relación neutrófilos-linfocitos para identificar pacientes con mayor riesgo de ruptura tubárica. Si bien estos hallazgos son prometedores, su aplicación como método clínico aún es limitada y discutible.

En conjunto, los resultados sugieren que la relación neutrófilos-linfocitos puede aportar información adicional a la valoración inicial de pacientes idóneas para recibir metotrexato sistémico. Su utilidad clínica radica en que se obtiene de un hemograma completo, es accesible y podría apoyar la estratificación del riesgo; sin embargo, su baja especificidad obliga a interpretarla junto con la evolución clínica, los hallazgos ecográficos y las concentraciones seriadas de β-hCG.

Las principales limitaciones del estudio radican en su diseño retrospectivo, el muestreo no probabilístico por conveniencia y el tamaño de muestra pequeño, factores que pueden limitar la generalización de los resultados. Aun así, el análisis *post hoc* mostró una potencia estadística aproximada del 82.6% para la asociación principal identificada. Se requieren estudios prospectivos y multicéntricos para confirmar estos hallazgos y definir con mayor precisión el valor clínico de la relación neutrófilos-linfocitos.

CONCLUSIÓN

El grado de escolaridad superior y una relación neutrófilos-linfocitos ≥ 2.3 se asociaron de manera independiente con la ruptura del embarazo ectópico tubárico posterior al tratamiento con metotrexato sistémico. La relación neutrófilos-linfocitos mostró una capacidad predictiva moderada y, por su disponibilidad en el hemograma completo, podría aportar información complementaria para identificar pacientes que requieren vigilancia clínica más estrecha. Sin embargo, debido a su baja especificidad, debe interpretarse junto con la evolución clínica, los hallazgos ecográficos y las concentraciones seriadas de β-hCG. Estos resultados deben considerarse con cautela por el diseño retrospectivo y el tamaño de muestra, y requieren confirmación en estudios prospectivos.

DECLARACIONES

Conflictos de intereses: el autor expresa no tener algún conflicto de interés.

Financiamiento: no se recibió financiamiento comercial ni institucional para llevar a cabo el estudio.

Uso de IA: no se recurrió al uso de inteligencia artificial.

Contribución de los autores: Alan Francis Miranda Flores: concepción del estudio, redacción y diseño del manuscrito, adquisición de datos e información, análisis e interpretación de los datos, y planificación del artículo.

Referencia claves

- Hutchinson AP, Pereira N, Chung ER, Shah NJ, et al. Risk factors and human chorionic gonadotropin trends in patients with ruptured tubal ectopic pregnancies despite methotrexate treatment. Gynecol Endocrinol. 2019;35(1):49-52. https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490406
- Reis YA, Akay A, Diktaş EG, Özkan M, et al. Prediction of rupture by complete blood count in tubal ectopic pregnancies treated with a single-dose methotrexate protocol. Rev Bras Ginecol Obstet. 2023;45(9): e503-e510. https://doi.org/10.1055/s-0043-1772485
- Seyfettinoglu S, Adıguzel FI. Prediction of tubal rupture in ectopic pregnancy using methotrexate treatment protocols and hematological markers. J Clin Med. 2023; 12(20):6459. https://doi.org/10.3390/jcm12206459
- Aiob A, Yousef H, Abu Shqara R, Mustafa Mikhail S, et al. Risk factors and prediction of ectopic pregnancy rupture following methotrexate treatment: A retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023; 285:181-185. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.04.030

Permisos: todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins -Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol 2018; 131 (3): e91-e103. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002560
2. Faraji D, Asgharnia M, Farahmand P, Alipoor A. Predictive value of maternal serum β-hCG concentration in the ruptured tubal ectopic pregnancy. Iran J Reprod Med 2015; 13 (2): 101-6. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4426147/
3. Hutchinson AP, Pereira N, Chung ER, Shah NJ, et al. Risk factors and human chorionic gonadotropin trends in patients with ruptured tubal ectopic pregnancies despite methotrexate treatment. Gynecol Endocrinol 2019; 35 (1): 49-52. https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490406
4. Li PC, Lin WY, Ding DC. Risk factors and clinical characteristics associated with a ruptured ectopic pregnancy: A 19-year retrospective observational study. Medicine (Baltimore) 2022; 101 (24): e29514. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000029514
5. Reis YA, Akay A, Diktaş EG, Özkan M, et al. Prediction of rupture by complete blood count in tubal ectopic pregnancies treated with a single-dose methotrexate protocol. Rev Bras Ginecol Obstet 2023; 45 (9): e503-e510. https://doi.org/10.1055/s-0043-1772485
6. Seyfettinoglu S, Adıguzel FI. Prediction of tubal rupture in ectopic pregnancy using methotrexate treatment protocols and hematological markers. J Clin Med 2023; 12 (20): 6459. https://doi.org/10.3390/jcm12206459
7. Aiob A, Yousef H, Abu Shqara R, Mustafa Mikhail S, et al. Risk factors and prediction of ectopic pregnancy rupture following methotrexate treatment: A retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2023; 285: 181-185. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.04.030
8. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. Fertil Steril 2004; 82 (5): 1374-8. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.066
9. Lipscomb GH. Medical management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2012;55(2):424-432. https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182510a48
10. Heard K, Kendall J, Abbott J. Rupture of ectopic pregnancy after medical therapy with methotrexate: a case series. J Emerg Med 1998; 16 (6): 857-60. https://doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00098-5
11. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet

https://doi.org/10.24245/gom.v3idCC_GOM.11246

Gynecol. 2003; 101(4): 778-84. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03158-7

12. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med. 1999; 341(26): 1974-8. https://doi.org/10.1056/NEJM199912233412604
13. Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. Womens Health (Lond). 2023; 19:17455057231160349. https://doi.org/10.1177/17455057231160349
14. Karadeniz RS, Tasci Y, Altay M, Akkuş M, et al. Tubal rupture in ectopic pregnancy: is it predictable?. Minerva Ginecol 2015; 67 (1): 13-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660430/
15. Xu C, Mao Z, Tan M, Mazhari SA, et al. Prevalence and related factors of rupture among cases with ectopic pregnancy; a systematic review and meta-analysis. Arch Acad Emerg Med.2023; 12 (1): e2. https://doi.org/10.22037/aaem.v11i1.2172
16. Cohen A, Bar-On S, Cohen Y, Sandel O, et al. Ruptured ectopic pregnancies following methotrexate treatment: clinical course and predictors for improving patient counseling. Reprod Sci 2022; 29 (4): 1209-14. https://doi.org/10.1007/s43032-022-00881-7
17. Instituto Nacional Materno Perinatal. Guías de Práctica Clínica y de Procedimientos en Ginecología. Lima: INMP; 2020. https://www.inmp.gob.pe/institucional/guias/1590593033.
18. Darwish A, Avishalom S, Sgayer I, Mikhail SM, et al. Distinguishing tubal rupture from tubal abortion in ectopic pregnancies after methotrexate treatment: a retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet 2025. https://doi.org/10.1007/s00404-025-08069-5
19. Ayar Madenli A, Çalı Öztürk H. The evaluation of success and failure of methotrexate treatment in ectopic pregnancy. Anatolian Curr Med J 2022; 4 (4): 449-54. https://doi.org/10.38053/acmj.1179420.
20. Bibi H, Akhter S, Nasir S, Sadia B. Efficacy of methotrexate treatment, nonsurgical treatment of ectopic pregnancy (EP). Pakistan Journal of Medical & Health Sciences 2022; 16 (08): 161-163. https://doi.org/10.53350/pjmhs22168161.