

## Trabajos Originales

# ROL DE LA CIRUGÍA ENDOSCÓPICA EN EL MANEJO ACTUAL DEL EMBARAZO ECTÓPICO TUBÁRICO

Miguel Álvarez G.<sup>1</sup>, Claudia Nannig P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Juan Morey Flaquer, La Unión.

### RESUMEN

Se presenta una experiencia local de cirugía laparoscópica en el embarazo ectópico tubárico, y basado en la literatura, se discute su rol actual entre diferentes tipos de tratamiento: el quirúrgico, el médico, y la conducta expectante. Se analizan los efectos de estos regímenes en función del éxito del tratamiento, la necesidad de reintervención, la permeabilidad tubárica y fertilidad futura.

PALABRAS CLAVE: *Embarazo ectópico tubárico*

### SUMMARY

We report our experience in laparoscopy surgery in the treatment of tubal pregnancy. Various types of treatments are available: surgical, medical and expectant management. In this review the effects of various treatment are summarized in terms of treatment success, need for reinterventions, tubal patency and future fertility.

KEY WORDS: *Ectopic tubal pregnancy*

### INTRODUCCIÓN

La incidencia del embarazo ectópico tubárico (EET) ha ido en aumento durante las últimas décadas. Esto es debido al advenimiento de los métodos anticonceptivos y la liberación sexual de la mujer que, juntos, llevaron a un incremento en los casos de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y trajo como una de sus consecuencias el EET. Además del incremento de la EIP, las cirugías de trompas y otros procedimientos para tratar la infertilidad contribuyeron sobremanera con este aumento (1).

En la actualidad el médico cuenta con muchas opciones terapéuticas para el EET: el tratamiento quirúrgico, que puede ser radical o conservador, por laparoscopia o mediante laparotomía; tratamiento médico, con diversos fármacos, que se

pueden administrar por vía sistémica o local, y la conducta expectante.

El diagnóstico de embarazo ectópico se puede hacer con métodos no invasivos, como las pruebas de embarazo en suero, con cuantificación de subunidad beta de gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG), desde 1500 UI/l, y con ultrasonido transvaginal de alta resolución. Por consiguiente, la presentación clínica del embarazo ectópico ha dejado de ser una amenaza para la vida de la mujer, para convertirse en una patología más benigna; esto a su vez, ha dado como resultado cambios importantes en las opciones disponibles para su manejo terapéutico (2-4).

La cirugía conservadora es el procedimiento de elección para pacientes que deseen una fertilidad futura, definida como el tiempo transcurrido desde el EET hasta un embarazo intrauterino

espontáneo o un embarazo ectópico repetido (5, 6). La finalidad de preservar la integridad tubárica es a costa de un mayor riesgo de trofoblasto persistente, definido como concentraciones séricas de  $\beta$ -HCG en aumento o estables después del tratamiento conservador inicial, para el cual se requiere un tratamiento adicional (quirúrgico o médico) (7-11).

Los avances de la cirugía laparoscópica han permitido abordar la mayoría de las pacientes con embarazos tubáricos, pero cuando es conservadora resulta menos exitosa que el método de cirugía a cielo abierto en la eliminación del embarazo tubárico, debido a la tasa más elevada de trofoblasto persistente (12, 13).

En el manejo conservador no quirúrgico se debe tener una conducta expectante sin riesgo para la paciente (14, 15). Inicialmente, el embarazo ectópico se trataba con metotrexato por vía sistémica en dosis múltiples (16). En años más recientes, se introdujo la dosis única minimizando efectos secundarios y costos (17, 18). Existen varias publicaciones de protocolos experimentales para el tratamiento local, administrando en el saco gestacional por vía transvaginal bajo guía ecográfica o laparoscópica, metotrexato (19, 20), prostaglandinas (21, 22) o glucosa hiperosmolar (23).

La conducta expectante ha sido defendida y promovida sobre la base del conocimiento de que la evolución natural de muchos embarazos ectópicos tempranos derivará en la reabsorción o en un aborto tubario (24-26). Este manejo se considera como una alternativa para pacientes con embarazos ectópicos pequeños y con concentraciones de HCG en descenso.

El objetivo de esta información es mantener presente el diagnóstico temprano y preciso del EET, con la opción de ofrecer el tratamiento más adecuado, para preservar la permeabilidad tubárica, y fertilidad futura en pacientes que deseen conservar la capacidad reproductiva, así como evitar llegar a una situación clínica crítica del EET.

A continuación se presenta una experiencia local en un grupo de mujeres con embarazo ectópico de trompas seleccionadas para cirugía laparoscópica.

## PACIENTES Y MÉTODO

Desde enero de 1998 a noviembre de 2004, se realizaron 322 laparoscopias operatorias en el servicio de Ginecología del Hospital Dr. Juan Morey Flaquer, el 3,1% de éstas correspondieron

a embarazos ectópicos (11 casos); todos tubáricos y de ubicación ampular. Las pacientes ingresaron con la sospecha del diagnóstico por historia clínica, prueba positiva para embarazo y cuantificación de subunidad beta de gonadotropina corionica humana ( $\beta$ -HCG), sobre 1500 y hasta 9000 UI/l, y ultrasonido transvaginal negativo para embarazo intrauterino.

El promedio de edad de las pacientes fue 28 años (rango: 25-35 años), y fueron seleccionadas con los siguientes criterios; pacientes eutróficas, hemodinámicamente estables, con diagnóstico confirmado de EET, sin antecedentes de cirugía abdominal infraumbilical excepto laparotomía por cesárea, y esterilización tubaria, manejadas quirúrgicamente mediante cirugía laparoscópica.

Para su implementación fue necesario contar con el instrumental adecuado, hook monopolar con aguja fina y pinzas atraumáticas para manipular la trompa, ya que el objetivo es mantener tanto su función como su permeabilidad. La paciente bajo anestesia general con una buena relajación muscular es colocada en posición de litotomía dorsal, con nalgas sobresaliendo del borde de la mesa quirúrgica, vendaje elástico en ambas extremidades inferiores y heparinización profiláctica. Posteriormente se coloca una cánula Zumi 4.5 en el canal cervical para manipular el útero, se realiza vaciamiento vesical, incisión de 1,5 cm en el centro de la región umbilical, 1 ó 2 pinzas because para tomar aponeurosis de los rectos y elevar el abdomen por sobre 10 cm del plano del abdomen en reposo, se introduce la aguja de Veress hasta pesquisar presión positiva pasando después de aponeurosis grasa preperitoneal y peritoneo parietal. Con 4 litros de CO<sub>2</sub> y presión abdominal no mayor de 14 milímetros de mercurio, se pasa trocar de 10 mm, y cámara de 10 mm, frontal 0°, 3 trócares auxiliares 2 de 5 mm, y 1 de 10 mm. Todo el procedimiento es videomonitoreado en un monitor multiparámetro conectado a máquina de anestesia (Datex-Ohmega). Se utilizó un videolaparoscopio, irrigador aspirador, pinza bipolar y hook monopolar, con aguja fina (Storz), coagulador monobipolar, y resto de instrumental con tijeras y pinzas atraumáticas.

Nueve pacientes presentaron hemoperitoneo confirmado por laparoscopia, con volumen de sangre entre 300 y 700 cc, se aspiró la sangre existente en la cavidad, liberamos las adherencias presentes y sólo entonces evaluamos la trompa para decidir el tipo de cirugía a realizar: conservadora o radical. De acuerdo al hallazgo quirúrgico, se realizó salpingectomía total con conservación

de la trompa contralateral (9 casos), o salpingostomía lineal en la cual se utilizó hook monopolar para realizar incisión lineal de 3 a 4 centímetros, en el borde antimesentérico de la trompa afectada y extracción del saco gestacional con irrigador aspirador, sin traccionar el saco gestacional. Posterior a la cirugía conservadora se realizó un seguimiento semanal de  $\beta$ -HCG plasmática, donde en los 2 casos de cirugía conservadora hubo reducción de los niveles séricos hasta negativizarse en la semana 3. No hubo complicaciones del procedimiento y con alta de la paciente al tercer día del tratamiento.

Durante todo el período del seguimiento de la cirugía endoscópica, 3 pacientes se embarazaron con recién nacido sano (1 paciente con salpingectomía y conservación de la trompa contralateral y 2 pacientes con salpingostomía). 5 pacientes no desearon fertilidad futura y 3 pacientes evolucionaron con obstrucción tubárica distal de la trompa contralateral, demostrada por histerosalpingografía (se incluyen las pacientes sometidas a salpingectomía total).

## DISCUSIÓN

Analizando la literatura respecto del manejo conservador del EET numerosos autores con casuísticas de mujeres hemodinámicamente estables, con embarazos ectópicos tubáricos pequeños, sin rotura tubárica, con ausencia de latidos cardioembrionarios, sin sangrado confirmado por laparoscopia, y niveles bajos de  $\beta$ -HCG (menores de 3000 UI/l); concluyeron que, teniendo en cuenta la evidencia disponible, la cirugía laparoscópica conservadora es el tratamiento de elección.

Aunque resultó menos exitosa que la cirugía de cielo abierto en cuanto a la eliminación de un embarazo tubárico, debido a la tasa más elevada de trofoblasto persistente, esta técnica que fue factible en casi todas las pacientes, ha demostrado ser más segura y menos costosa. El seguimiento a largo plazo mostró una tasa comparable de embarazos intrauterinos y una tasa más baja de repetición de embarazo ectópico (27-33).

La salpingectomía total es el tratamiento de elección para el embarazo ectópico cuando la preservación de la fertilidad no es el objetivo o cuando la trompa es dañada en forma considerable por el EET y, en este caso un tratamiento conservador no es posible ni recomendable (34, 35).

El metotrexato es el fármaco de elección en el tratamiento médico conservador del embarazo

ectópico, pero este tratamiento presenta más efectos colaterales, es más costoso, e implica un mayor tiempo de control para obtener resultados post intervención debido a la necesidad de hacer seguimiento con títulos cuantificados de  $\beta$ -HCG en forma periódica. Este fármaco es el más conocido y se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica. Esta modalidad de administración (36-40), resulta menos efectiva que la salpingostomía laparoscópica en la eliminación del embarazo tubárico. La dosis única intramuscular de metotrexato no lo es suficientemente efectivo como para recomendar su uso de rutina en la eliminación del embarazo tubárico. Frecuentemente, es necesario aplicar inyecciones adicionales por la inadecuada disminución de las concentraciones séricas de  $\beta$ -HCG (41).

Varios protocolos experimentales de tratamiento local del EET, no han demostrado ser más eficientes que la salpingostomía laparoscópica, como por ejemplo el uso de metotrexato local bajo guía ecográfica (42), o bajo guía laparoscópica (43-45). También se ha utilizado glucosa hiperosmolar local (46, 47) y prostaglandinas (48).

En un estudio en el que se comparó el metotrexato sistémico administrado en un régimen intramuscular de dosis múltiple versus salpingostomía laparoscópica, no se encontraron diferencias significativas en medidas de resultado clínico a corto y largo plazo. La calidad de vida se vio afectada más seriamente después del uso de metotrexato sistémico, debido a los efectos citotóxicos colaterales. Sin embargo, las pacientes estuvieron dispuestas a soportar la mayor carga que suponía el tratamiento con metotrexato sistémico a cambio del beneficio de someterse a un manejo no invasivo del embarazo tubárico (49). En dicho marco hipotético de tratamiento, se calculó que el metotrexato sistémico sería menos costoso únicamente en pacientes con una concentración sérica inicial de  $\beta$ -HCG de entre 1500 y 3000 UI/l; los costos serían más elevados en pacientes con una concentración sérica inicial de  $\beta$ -HCG mayor a 3000 UI/l.

Respecto de la conducta expectante, a la fecha no se ha logrado una evaluación adecuada de este tratamiento conservador en el EET, con altas tasas de reintervención aún con niveles promedios de  $\beta$ -HCG en 211 UI/l (50).

Cuando el embarazo tubárico se presenta con hemoperitoneo y compromiso hemodinámico de la paciente, la alternativa del abordaje laparoscópico a sido apropiada tanto en la precisión diagnóstica como en el control del sangrado activo, requiriendo

do monitorización y compensación cardiovascular estricta, y ha sido defendida dado el éxito obtenido por varios autores (51, 52).

## CONCLUSIÓN

La cirugía laparoscópica es hoy la primera opción en el tratamiento del EET, ya sea realizando cirugía conservadora o radical. Los parámetros de duración de la cirugía, pérdidas sanguíneas, requerimientos de anestesia y analgesia, estadía hospitalaria y el período de convalecencia fueron significativamente menores respecto de la cirugía de abdomen abierto. Esta técnica es factible en prácticamente todas las pacientes y ha demostrado ser segura y menos costosa que el abordaje por laparotomía. Incluso en pacientes hemodinámicamente inestables, el abordaje laparoscópico es considerado como una alternativa con más ventajas respecto de la cirugía a cielo abierto.

El tratamiento médico con metotrexato sistémico en régimen intramuscular de dosis múltiple constituye una opción terapéutica viable que ofrece un manejo ambulatorio no invasivo. Sin embargo, el costo social y económico de este tratamiento implica una mayor selección de las pacientes susceptibles a un tratamiento exitoso; deben ser pacientes hemodinámicamente estables, con embarazos tubáricos pequeños, sin rotura tubárica y sin sangrado activo, con concentraciones séricas iniciales de  $\beta$ -HCG menores de 3000 UI/l, y que acepten los efectos secundarios del medicamento, que tengan conocimiento de las alternativas terapéuticas, y que estén dispuestas a asumir un posible fracaso del tratamiento, en pos de evitar una intervención.

## BIBLIOGRAFÍA

- Correa MD. Embarazo ectópico. En: *Nociones prácticas en Obstetricia*. 12 ed. Río de Janeiro: Medsi; 1999: 290-309. Hallado en: [www.bibliomed.com/reproductiva](http://www.bibliomed.com/reproductiva)
- Romero R, Kadar N, Jeanty P, Copel JA, Chervenak FA, Hobbins JS. Diagnosis of ectopic pregnancy: Value of the discriminatory human chorionic gonadotropin zone. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 357-60.
- Cacciatore B, Stenman UH, Ylöstalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography with a discriminatory serum HCG level of 1000 IU/l (IRP). *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 904-8.
- Ankum WM, Van Der Ven F, Hamerlynck JvH, Lammes FB. Transvaginal sonography and human chorionic gonadotropin measurements in suspected ectopic pregnancy: a detailed analysis of a diagnosis approach. *Hum Reprod* 1993; 8(8): 307-11.
- Decherney AH, Kase N. The conservative surgical management of unruptured ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 451-5.
- Bukovsky I, Langer R, Herman A, Caspi E. Conservative surgery for tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 709-11.
- Billieux MH, Petignat P, Anguenot JL, Campana A, Bischof B. Early and late half-life of human chorionic gonadotropin as a predictor of persistent trophoblast after laparoscopic conservative surgery for tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scandinavica*, 2003; 82(6): 550-5.
- Hajenius PJ, Mol BWJ, Ankum WM, Van der Veen F, Bossuyt PMM, Lammes FB. Clearance curves of serum human chorionic gonadotropin for the diagnosis of persistent trophoblast. *Hum Reprod* 1995; 10: 683-7.
- Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997; 68: 430-4.
- Hajenius PJ, Voigt RR, Engelsbel S, Mol BWJ, Hemrika DJ, Van der Veen F. Serum human chorionic gonadotropin clearance curves in patients with interstitial pregnancy treated with systemic methotrexate. *Fertil Steril* 1996; 66(5): 723-8.
- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BWJ, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PMM, Hemrika DJ, Lammes FB. Systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy: a randomised clinical trial. *Lancet* 1997; 350: 774-9.
- Murphy AA, Nager cW, Wuji J, Kettel LM, Torp VA, Chin HG. Operative laparoscopic versus laparotomic for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992; 57: 1180-5.
- Sultana CJ, Easley K, Collins RL. Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1992; 57: 285-9.
- Tulandi T, Hemmings R, Khalifa F. Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 1991; 56(4): 786-7.
- Hochner-Celniker D, Ron M, GoshenR, Zacut D, Amir G, Yagel S. Rupture of ectopic pregnancy following disappearance of serum beta subunit of HCG. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 826-7.
- Ory SJ, Alelei L, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 154: 1299-306.
- Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 754-7.
- Glock JL, Jhonson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62: 716-21.
- Pansky M, Bukovsky I, Golan A. Local methotrexate

- injection: A nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 161: 393-6.
20. Fernandez H, Baton C, Beniflan JL, Frydman R, Lelaidier C. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy: 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. *Fertil Steril* 1993; 59: 773-7.
  21. Lindblom B, Hahlin M, Kallfelt B, Hamberger L. Local prostaglandin F2a injection for termination of ectopic pregnancy. *Lancet* 1987; 4: 776-7.
  22. Egarter Ch, Husslein P. Treatment tubal pregnancy by prostaglandins. *Lancet* 1988; 14: 1104-5.
  23. Lang P, Weiss PAM, Mayer HO. Local application of hyperosmolar glucose solution in tubal pregnancy. *Lancet* 1989; 922-3.
  24. Fernandez H, Rainhorn JD, Papiernick E, Bellet D, Frydman R. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 171-3.
  25. García AJ, Aubert JM, Sama J, Josimovich JB. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1987; 48: 395-400.
  26. Korhonen J, Steman UH, Ylostalo P. serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61: 632-6.
  27. Rahimi MA. A new laparoscopic approach for the treatment of interstitial ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6(2): 205-7.
  28. Lundorff P, Thorburn J, Lindblom B. Fertility outcome after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy evaluated in a randomized trial. *Fertil Steril* 1992; 57: 998-1002.
  29. Vermesh M, Presser SC. Reproductive outcome after linear salpingostomy for ectopic gestation: a prospective 3 year follow up. *Fertil Steril* 1992; 57: 682-4.
  30. Gray DT, Thorburn J, Lundorff P, Strandell A, Lindblom B. A cost-effectiveness study of a randomized trial of laparoscopy versus laparotomy for ectopic pregnancy. *Lancet* 1995; 345: 1139-43.
  31. Ugur M, Yesilyurt H, Soysal S, Gokmen O. Prophylactic vasopressin during laparoscopic salpingotomy for ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: 365-8.
  32. Tahsen S, Wyldes M. A comparative case-controlled study of laparoscopic vs laparotomic management of ectopic pregnancy: an evaluation of reproductive performance after radical vs conservative treatment of tubal ectopic pregnancy. *J Obstet Gynecol* 2003; 23(2): 189-90.
  33. Idotta R, Tripodi A, Scopelliti P. Bilateral tubal pregnancy treated with conservative endoscopic surgery. *Clinical & Experimental Obstet Gynecol* 2001; 28(2): 107-8.
  34. Fernandez H, Marchal L, Vincent Y. Fertility after radical surgery for tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1998; 70(4): 680-6.
  35. Goldrath MH, Platt LD. Treatment of ectopic tubal pregnancies by laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(4): 409-13.
  36. Dias Pereira G, Hajenius PJ, Mol BWJ, Ankum WM, Hemrika DJ, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Fertility outcome after systemic methotrexate and laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 724-5.
  37. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BWJ, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PMM, Hemrika DJ, Lammes FB. Systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy: a randomized clinical trial. *Lancet* 1997; 76: 703-5.
  38. Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, Van der Veen F, Wijker W, bossuyt PMM. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy, part I. Impact on patients health related quality of life. *Fertil Steril* 1998; 70: 511-7.
  39. Mol BWJ, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Hemrika DJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. The treatment of tubal pregnancy in the Netherlands: an economic evaluation of systemic methotrexate and laparoscopic salpingostomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 945-51.
  40. Graczykowski JW, Mishell DR. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 118-22.
  41. Saraj AJ, Wilcox JG, Nagmabadi S, Stein SM, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 989-94.
  42. Fernandez H, Pauthiers S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y, Fridman R. Ultrasound guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63: 25-9.
  43. Zilber U, Pansky M, Bukovsky Y, Golan A. Laparoscopic salpingostomy vs laparoscopic local methotrexate injection in the management of unruptured ectopic gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 600-2.
  44. Mottla HL, Rulin MC, Guzick DS. Lack of resolution of ectopic pregnancy by intratubal injection of methotrexate. *Fertil Steril* 1992; 57: 685-7.
  45. Porpora MG, Oliva MM, De Cristofaro A, Montanino G, Cosme EV. Comparison of local methotrexate and linear salpingostomy in the conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: 271-6.
  46. Laatikainen T, Tuomivaara L, Kaar K. Comparison of a local injection of hyperosmolar glucose solution with salpingostomy for the conservative treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60: 80-4.
  47. Gjelland K, Hordnes K, Tjugum J, Augensen K. Treatment of ectopic pregnancy by local injection of hypertonic glucose: a randomized trial comparing administration guided by transvaginal ultrasound or laparoscopic. *Acta Obstet Gynecol* 1997; 74: 629-34.
-

- 
48. Egarter C, Kiss H, Husslein P. Prostaglandin versus expectant management in early tubal pregnancy. *Lancet* 1991; 42: 177-9.
  49. Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Van der Veen F, Ankum WM, Wijker W, Bossuyt PMM. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Part II. Patients preferences for systemic methotrexate. *Fertil Steril* 1998; 7: 518-22.
  50. Korhonen J, Steman U, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 775-8.
  51. Sagiv R, Debby A, Sadan O, Malinger G, Glezerman M, Golan A. laparoscopic surgery for extrauterine pregnancy in hemodynamically unstable patients. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8(4): 529-32.
  52. Soriano D, Yefet Y, Oelsner G, Goldenberg M, Mashiach S, Seidman DS. Operative laparoscopy for management of ectopic pregnancy in patients with hypovolemic shock. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4(3): 363-7.
-