



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

PREDICCIÓN DEL MODELO M6 EN EMBARAZO DE
LOCALIZACIÓN DESCONOCIDO EN PACIENTES DEL
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DEL PERIODO DE 2017
AL 2021

PREDICTION OF THE M6 MODEL IN PREGNANCY OF
UNKNOWN LOCATION IN PATIENTS OF THE
GYNECOLOGY AND OBSTETRICS SERVICE OF THE
CAYETANO HEREDIA HOSPITAL FROM THE PERIOD OF
2017 TO 2021.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTOR

Bruno Williams Chacaliaza López

ASESOR

Alexander Thomas Galindo La Matta

LIMA - PERÚ

2022

Resumen: El diagnóstico de embarazo de localización desconocido (PUL) es la presencia de gonadotropina coriónica humana β sérica positiva (β hCG) y no evidencia de embarazo intrauterino o embarazo ectópico en ecografía transvaginal (1). El embarazo de localización desconocido no es una enfermedad, o patología, cuando nos referimos a un embarazo de localización desconocido, describimos una entidad clínica que puede desencadenar en un embarazo intrauterino, un embarazo fallido (aborto), embarazo ectópico (1,4).

Objetivo: Determinar la validez del uso del modelo matemático M6 en el centro hospitalario Cayetano Heredia en pacientes con diagnóstico de embarazo de localización desconocido del año 2017 al 2021.

Diseño de investigación: observacional analítico casos y controles retrospectivo

Población: Todas las pacientes diagnosticadas de embarazo de localización desconocido desde el año 2017 a 2021 del hospital Cayetano Heredia.

Recolección de datos: Revisión de historias clínicas, reporte operatorio y resultado de anatomía patológica, ingreso de los datos a Microsoft Excel Worksheet y generación de tablas con mismo programa, los valores de BhCG y progesterona se ingresaron al aplicativo M6.

Análisis de datos: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se calculan usando la fórmula estándar para cada prueba índice y los datos continuos se presentarán como medianas.

Palabras claves: modelo M6, embarazo de localización desconocido, embarazo ectópico.

Introducción:

La definición para embarazo ectópico (EP), embarazo intrauterino (IU) y embarazo de localización desconocido (PUL) según el Consenso 2010 - Embarazo de ubicación desconocido: una declaración de consenso de nomenclatura, definiciones y resultado¹. Clasifica en cinco definiciones, según hallazgos ecográficos y la presencia de bhcg positiva en todos los casos¹.

Los diagnósticos podrán ser definitivos o probables de una gestación intrauterina o embarazo ectópico, la ausencia de todo hallazgo ecográfico de gestación intrauterina o embarazo ectópico se define como embarazo de localización desconocido¹, obteniendo los siguientes resultados

Embarazo ectópico definitivo EPD: saco gestacional extrauterino con saco vitelino y / o embrión (con o sin actividad cardíaca).

Embarazo ectópico probable EPP: masa anexial no homogénea o forma de saco gestacional (signo de bagel, signo de gota).

Embarazo de localización desconocido PUL: sin signos de embarazo ectópico EP o embarazo intrauterino IUP.

Embarazo intrauterino Probable IUP: estructura en forma de saco ecogénico intrauterino.

Embarazo intrauterino Definitivo PUI definida: saco gestacional intrauterino con saco vitelino y / o embrión (con o sin actividad cardíaca)

Actualmente no se cuentan con datos sobre su incidencia en Perú (2), la incidencia en España es 2.1% (84 de 3,889 gestaciones) en embarazo sometidos a técnicas de reproducción asistida (3).

La tasa de PUL en mujeres que realizan una valoración precoz de la gestación varía entre 7-30%, La Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) sugiere que la incidencia de PUL debe de ser inferior al 15% (4). Actualmente en el Perú no existe un protocolo aceptado para el manejo de embarazo de localización desconocido , tenemos diferentes formas de manejo del embarazo de localización desconocido sin ser validados para nuestra población , siendo una entidad clínica cada vez más frecuentes y un diagnóstico erróneo podría acabar en un embarazo ectópico no diagnosticado , realizar un aspirado intrauterino en gestación intrauterina viable, realizar múltiples procedimientos diagnósticos no justificados como una laparoscopia diagnostica , iniciar tratamiento con metrotexato en una posible gestación intrauterina viable (1,5), hospitalizaciones sin que esto aumente el beneficio de la paciente, generando ansiedad en nuestra paciente. En el embarazo localización desconocido actualmente se recomienda el modelo M6 como predictor de riesgo para guiar el manejo de las pacientes, en la guía Canadá, Barcelona, Australia y Nueva Zelanda se recomiendan su uso del modelo matemático M6 para la predicción de riesgo de embarazo ectópico, guiar el manejo y triaje de embarazos de localización desconocido (4 ,5,6). La sociedad americana de ginecología y obstetricia en su boletín de práctica numero 193 embarazo ectópico tubárico recomienda si la paciente se encuentra clínicamente estable y tiene le deseo de continuar el embarazo debe tener un nuevo examen ecografía transvaginal o medición en serie de la concentración de hcg o ambas para confirmar el diagnóstico y orientar el manejo, sin dar mayor alcance como debería ser el protocolo de manejo (7). La guía de Canadá Directriz No. 414: Manejo del Embarazo de Ubicación Desconocido y Tubarico y Embarazos ectópicos no

tubáricos recomienda el uso de modelo M6 en embarazo de localización desconocido para estratificar el riesgo de embarazo ectópico y guiar las decisiones de tratamiento (6), La guía clínica protocolo: gestación de localización incierta del hospital Clinic Barcelona recomiendan el uso del modelo M6 para el manejo clínico de embarazo de localización desconocido (4). El metaanálisis publicado compara el uso de los diferentes modelos predictores de riesgo de embarazo ectópico en embarazo de localización desconocido (ration de bhcg, M4, uso del valor de progesterona sola <10 nmol/l) concluye que el modelo M4 es el mejor modelo para predecir el riesgo de embarazo ectópico y guiar el manejo(8). Posterior a ello un estudio de corte multicéntrico para validar los diferentes modelos para predecir el riesgo de embarazo ectópico y guiar el manejo concluye que el modelo M6 es el mejor predictor superior al modelo M4(9,10,11). Actualmente se encuentra realizando un ensayo clínico aleatorizado cuádruple ciego con un modelo de intervención paralelo con fecha estimada de finalización de estudio para marzo del 2023 que busca comparar el modelo M4 con los valores de la guía NICE para la toma de decisión por la Universidad de Gotemburgo en Suecia (12).

Con este trabajo buscamos ver el rendimiento del protocolo M6 como predictor de riesgo de embarazo ectópico en pacientes con embarazo de localización desconocido del servicio de ginecología y obstetricia del hospital Cayetano Heredia de Lima, siendo el primer estudio en realizar dicha valoración en nuestro país, esto es muy importante porque el diagnóstico de embarazo de localización desconocido ocasiona gran incertidumbre, para la paciente y un triaje adecuado basado en el riesgo de obtener un resultado de embarazo ectópico facilitaría el manejo de este grupo de pacientes por lo cual nos plantemos la siguiente pregunta ¿Cuál es la

sensibilidad especificidad valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo M6 como predictor de riesgo de embarazo ectópico en el centro hospitalario Cayetano Heredia en pacientes con diagnóstico de embarazo de localización desconocido del año 2017 al 2021

Objetivos

Objetivo Principal:

Determinar la sensibilidad especificidad valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo matemático M6 que utiliza los niveles de progesterona y BhCG como predictor de riesgo de embarazo ectópico en centro hospitalario Cayetano Heredia en pacientes con diagnóstico de embarazo de localización desconocido del año 2017 al 2021.

Objetivo secundario:

Estandarizar el abordaje diagnóstico de embarazo de localización desconocido en el hospital Cayetano Heredia

Guiar el manejo y seguimiento, hospitalización en embarazo de localización desconocido.

Diagnóstico precoz de embarazo ectópico en el contexto de un embarazo de localización desconocido

Diagnóstico correcto de embarazo fallido e intrauterino en el contexto de embarazo de localización desconocido

Brindar a los médicos un mejor método diagnóstico y manejo según la evidencia científica en beneficio de la salud de nuestras pacientes diagnosticadas de embarazo de localización desconocido.

Material y método

Diseño de estudio: Análisis de Receiver operating characteristic curve (ROC)

b) Población: Todas las pacientes diagnosticadas de embarazo de localización desconocida desde el año 2017 a 2021 del hospital Cayetano Heredia.

Criterios de selección: Todas las pacientes con diagnóstico de embarazo de localización desconocido desde el año 2017 a 2021 que cuenten con valores de bhcg inicial y a las 48 horas con una diferencia menor a 8 horas en la segunda toma, y en la ecografía transvaginal inicial no presenten signos de embarazo intrauterino probable o ectópico probable, si las pacientes estuvieron recibiendo progesterona como tratamiento no se ingresara el valor de progesterona al aplicativo para el cálculo de riesgo de embarazo ectópico, si la paciente no ha recibido progesterona durante el embarazo se ingresara el valor de progesterona al aplicativo.

Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de embarazo de localización desconocido que no cuente con los dos valores de bhcg o los cuales no se obtenga un diagnóstico final o en la ecografía inicial presente signos de gestación intrauterina probable o embarazo ectópico probable.

Definición operacional de variables:

Variables:

Valores de Bhcg inicial y a las 48 horas expresado en Miu/ml, valor de progesterona en nmol/l, resultado obtenido de riesgo de embarazo ectópico usando el modelo M6 expresado alto riesgo y bajo riesgo.

Procedimientos y técnicas:

Revisión de historias clínicas, reporte operatorio y resultado de anatomía patológica, ingreso de los datos a Microsoft Excel Worksheet y generación de tablas

con mismo programa, los valores de bhcg y progesterona se ingresaron al aplicativo M6 que se encuentra disponible (<https://homes.esat.kuleuven.be/~sistawww/biomed/earlypregnancycare/m6/pul/>)

Solo serán validos los valores de Bhcg expresados en las unidades de miu/ml obtenidos al momento del diagnóstico de embarazo de localización desconocido y con el segundo valor entre las 40 y 56 horas del primer valor para tomarse como valido, solo se usaran el valor de progesterona en las unidades nmol/L, como único valor obtenido al momento del diagnóstico de embarazo de localización desconocido siempre que la paciente no se encuentre recibiendo durante el embarazo suplementos de progesterona. Si la paciente se encontraba recibiendo suplementos de progesterona en cualquier momento de este embarazo no será válido el valor de progesterona y este no se ingresará al cálculo del modelo M6 El aplicativo M6 permite obtener un resultado con los niveles de progesterona o sin los valores de progesterona

Estándar de comparación de resultados de embarazo de localización desconocido será definido en el presente trabajo como el diagnostico final de la gestación registrado en la historia clínica que además cumpla cualquiera de los siguientes dos criterios:

- 1) Embarazo ectópico definitivo EPD: Visualización en una ecografía transvaginal saco gestacional extrauterino con saco vitelino y / o embrión (con o sin actividad cardíaca).
- 2) Examen histopatológico del tejido tomado durante la intervención quirúrgica que confirme las vellosidades coriónicas o el tejido embrionario.

El uso del modelo matemático M6 se basa en la medición de progesterona como paso inicial al enfrentarnos a un embarazo de localización desconocido PUL, el valor de progesterona nos divide a la población en dos grupos, el primer grupo las pacientes que tienen un valor menor o igual a 2 nmol/L y las del segundo grupo que tiene un valor mayor a 2 nmol/L, con el primer grupo nuestra actuación es un seguimiento ambulatorio con signos de alarma y citarla para un control ambulatorio en dos semanas donde se le solicite un examen de bhcg en orina. Para el segundo grupo con un valor de progesterona mayor a 2 nmol/L debemos solicitar un bhcg basal y una segunda toma de bhcg a las 48 horas y estos valores juntos con el resultado del valor de progesterona introducirlos en la aplicación del modelo matemático M6 y proceder a actuar según sus resultados que son la predicción de riesgo de un embarazo ectópico, embarazo intrauterino o un embarazo de localización desconocida fallida.

Tener un resultado con un riesgo elevado para embarazo ectópico (es decir un riesgo mayor o igual a un 5% de un embarazo ectópico), nos indica realizar un nuevo control de bhcg a las 48 hora más una ecografía transvaginal en busca del diagnóstico definitivo o probable de IUP, EP, PULF (según la clasificación inicialmente descrita podemos obtener la confirmación de un embarazo intrauterino o un embarazo ectópico, definitivos o probables) y actuar según cada protocolo específico de estos nuevos diagnósticos.

Si el resultado es de un riesgo bajo de embarazo ectópico (menor a 5%) debemos analizar cuál es la probabilidad de tener un embarazo intrauterino o un embarazo de localización desconocido fallido, si el resultado de probabilidad es mayor a un embarazo intrauterino debemos citar a la paciente en una semana para repetir una

ecografía transvaginal , si el riesgo es mayor a un embarazo de localización desconocido fallido debemos citar a la paciente de dos semanas para realizar un examen de bhcg en orina .

Aspectos éticos del estudio: Es un estudio retrospectivo que se revisarán las historias clínicas no entrando en contacto con pacientes, por lo que no es necesario un consentimiento informado. Se registrará solo el número de la historia clínica para mantener la confidencialidad y anonimato de los datos obtenido.

Además, se solicitará los permisos necesarios del comité de ética para la realización del presente estudio, el investigador y asesor respetarán las Normas Institucionales y Éticas del Hospital Cayetano Heredia, siendo certificadas y verificadas en la Carta de Compromiso del Investigador y Tutor/Asesor entregadas al Hospital Cayetano Heredia, únicamente el investigador y asesor tendrán acceso a la base de datos de esta manera se resguardara la información obtenida.

Plan de análisis: Se utilizará estadística descriptiva para las características demográficas de la población y analítica para evaluar la capacidad predictiva del modelo M6. Las variables cualitativas se analizarán según la distribución de frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas se analizarán de acuerdo con la medida de tendencia central media. Las variables no categóricas se expresan como promedio (\pm desviación estándar) (\pm DE). Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del punto de corte seleccionando del modelo M6 para predecir embarazo ectópico.

PRESUPUESTO

N°	Bienes y servicios	Unidad de Medida	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
01	Papel bond	Ciento	01	10.00	10.00
02	Lapiceros	Unidad	20	1.00	20.00
03	Engrapador	Unidad	01	6.00	6.00
04	Folder	Unidad	20	0.60	12.00
05	Impresiones	Unidad	300	0.50	150.00
06	Copias	Unidad	300	0.10	30.00
07	Internet	Mes	03	60.00	180.00
08	Alimentación	Mes	03	20.00	60.00
09	Transporte	Día	30	40.00	1200.00
10	Asesoría estadística	Día	01	750.00	750
Total				888.20	1668.00

El presupuesto estimado para la ejecución de la presente investigación ascenderá a S/. 1668.00 soles. El cual será financiado por el investigador

CRONOGRAMA

Actividad	Meses									
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct
Búsqueda de bibliográficas										
Elaboración del proyecto										
Aprobación del proyecto										
Ejecución del proyecto										
Análisis estadístico										
Elaboración de Informe										
Sustentación del informe final										
Aprobación del informe										

Referencias bibliográficas

1. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, Chung K, Condous G, Goldstein S, Hajenius PJ, Mol BW, Molinaro T, O'Flynn O'Brien KL, Husicka R, Sammel M, Timmerman D. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):857-66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.006. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20947073; PMCID: PMC3032825.
2. Naranjo Cáceres María Mónica, Lazo Porras María de los Ángeles, Flores Noriega Mónica, Saona Ugarte Luis Arturo Pedro. Tratamiento médico del embarazo ectópico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 2007 - 2008. *Rev Per Ginecol obstet*. [Internet]. 2013 [citado 2021 Mayo 07] ; 59(1): 49-53. Disponible en:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322013000100008&lng=es
3. Manejo expectante de las gestaciones de localización desconocida después de una técnica de reproducción asistida: Manejo clínico, pronóstico y complicaciones asociadas. Puente JSerna JMartínez MMuñoz JPacheco AGarcía-Velasco JA *Reproducción*, 27(3):126-33 2012.
4. M Larroya, A Goncé, M Muñoz, S Ferrero, M Palacio , protocolo: gestación de localización incierta (pul) , centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. 2021. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/glipul.pdf>

5. Ooi S, De Vries B, Ludlow J. How do the M4 and M6 models perform in an Australian pregnancy of unknown location population? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021 Feb;61(1):100-105. doi: 10.1111/ajo.13252. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32985693.
6. Po L, Thomas J, Mills K, Zakhari A, Tulandi T, Shuman M, Page A. Guideline No. 414: Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021 May;43(5):614-630.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2021.01.002. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453378.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):e91-e103. doi: 10.1097/AOG.0000000000002560. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2019 May;133(5):1059. PMID: 29470343.
8. Bobdiwala S, Saso S, Verbakel JY, Al-Memar M, Van Calster B, Timmerman D, Bourne T. Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):190-198. doi: 10.1111/1471-0528.15442. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30129999.
9. Bobdiwala S, Christodoulou E, Farren J, Mitchell-Jones N, Kyriacou C, Al-Memar M, Ayim F, Chohan B, Kirk E, Abughazza O, Guruwadahyarhalli B, Guha S, Vathanan V, Bottomley C, Gould D, Stalder C, Timmerman D, van Calster B, Bourne T. Triaging women with pregnancy of unknown location using two-step protocol including M6 model: clinical implementation study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jan;55(1):105-114. doi: 10.1002/uog.20420. PMID: 31385381.

10. Christodoulou E, Bobdiwala S, Kyriacou C, Farren J, Mitchell-Jones N, Ayim F, Chohan B, Abughazza O, Guruwadahyarhalli B, Al-Memar M, Guha S, Vathanan V, Gould D, Stalder C, Wynants L, Timmerman D, Bourne T, Van Calster B. External validation of models to predict the outcome of pregnancies of unknown location: a multicentre cohort study. *BJOG*. 2021 Feb;128(3):552-562. doi: 10.1111/1471-0528.16497. Epub 2020 Oct 7. PMID: 32931087; PMCID: PMC7821217.
11. Van Calster B, Bobdiwala S, Guha S, Van Hoorde K, Al-Memar M, Harvey R, Farren J, Kirk E, Condous G, Sur S, Stalder C, Timmerman D, Bourne T. Managing pregnancy of unknown location based on initial serum progesterone and serial serum hCG levels: development and validation of a two-step triage protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Nov;48(5):642-649. doi: 10.1002/uog.15864. Epub 2016 Oct 9. PMID: 26776599.
12. Annika Strandell, Ass.prof. Manejo de embarazos de ubicación desconocida (PUL) - un ensayo de control aleatorio de dos modelos de apoyo a la toma de decisiones basadas en hCG. Göteborg University. marzo 2023 Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03461835NCT03461835<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461835?cond=unknown+location+pregnancies&draw=2&rank=9>

ANEXO

Operacionalización de las variables:

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Unidades
Bhcg variable independiente	Numérica	Continua	Hormona glucoproteína	miu/ml
Progesterona variable independiente	Numérica	Continua	Hormona esteroidea	Nmol/L
Embarazo ectópico variable dependiente	Categórica	Dicotómica	1) Embarazo ectópico definitivo EPD: Visualización en una ecografía transvaginal saco gestacional extrauterino con saco vitelino y / o embrión (con o sin actividad cardíaca). 2) Examen histopatológico del tejido tomado durante la	Si No

			intervención quirúrgica que confirme las vellosidades coriónicas o el tejido embrionario	
--	--	--	---	--