

Embarazo tubario: Revisión actualizada de Factores de Riesgo y diagnóstico.

Marco Puga, Fernando Reyes, Verónica Larrea, Rubén Marchant, Ricardo Díaz, Daniela Cisternas, Pablo González⁽¹⁾.

Resumen

Debido a diversas variaciones epidemiológicas, la incidencia del embarazo ectópico ha aumentado significativamente llegando a convertirse en prácticamente el 2% de todas las gestaciones. Si a esto le agregamos su elevada mortalidad entendemos por qué esta patología debe ser manejada tanto por el médico general, como por el especialista.

El curso de la enfermedad no complicada es indolente por lo que debemos tener presente un alto índice de sospecha en las pacientes que presentan factores de riesgo, como son: el antecedente de cirugía tubaria, de EE previo y la presencia de un embarazo producto de TRA. Cuando la enfermedad debuta por su complicación el diagnóstico debe establecerse a la brevedad y debe considerarse a una paciente en edad fértil con un abdomen agudo, portadora de EE hasta demostrar lo contrario.

Además de la sospecha clínica, los 2 elementos más importante en el diagnóstico de la enfermedad son la determinación de β -HCG y la USTV. La mayor disponibilidad de estas dos herramientas en los servicios de urgencia, ha permitido establecer un diagnóstico precoz del EE agilizando su tratamiento, el que clásicamente ha sido quirúrgico.

Actualmente la laparoscopia es la pieza clave del manejo quirúrgico de la enfermedad, sea este radical o conservador. Sin embargo dada la precocidad de los diagnósticos, hemos visto como el tratamiento farmacológico es actualmente una alternativa segura y eficaz en grupos seleccionados. De esta manera el EE inicial no complicado, en algunos centros, es considerado una patología de tratamiento médico.

Departamento Obstetricia y
Ginecología Hospital Clínico
Universidad de Chile

Summary

Due to many epidemiologic variations, the incidence of the ectopic pregnancy has increased its significance to become practically 2% of all the gestations. Its high mortality allows us to understand why this pathology must be handled by general doctor, and by the specialist. The course of the noncomplicated disease is indolent so we must strongly suspect in the patients who present risk factors: the antecedent of surgery, previous ectopic pregnancy and fertility treatment due pregnancy. When the disease starts with its complication, the diagnosis must be quickly done and must be considered to all female in fertile age presenting an acute abdomen, until discarding. In addition to the clinical suspicion, the 2 elements more important in the diagnosis of the disease are the determination of β -HCG and ultrasound. The greater availability of these two tools in the urgency services, has allowed to establish a precocious diagnosis of EE facilitating its treatment, the one that classically has been surgical. At the moment, laparoscopy is the key piece of the surgical handling of the disease, radical or conservative. Nevertheless, given the precocity of the diagnoses, pharmacologic treatment may be a safe and effective alternative in selected groups. Initial, noncomplicated EE, in some centers, is considered a medical treatment pathology.

Introducción

El blastocisto se implanta normalmente en el endometrio de revestimiento de la cavidad uterina. Su implantación en cualquier lugar distinto, se considera un embarazo Ectópico (EE), ocurriendo más del 97% de los casos en la trompa⁽¹⁾. La incidencia del EE se ha duplicado en los últimos 20 años⁽²⁾, convirtiéndose en aproximadamente el 2% del total de gestaciones. Sin embargo, a pesar de que su mortalidad ha disminuido notablemente, el EE sigue siendo la segunda causa de muerte materna en el primer trimestre de embarazo, generalmente debido a hemorragia⁽³⁾.

Los principales avances en la disminución de la mortalidad, han sido los enfocados a su diagnóstico precoz en base a su sospecha, a la determinación cuantitativa de sub-unidad de la gonadotrofina coriónica humana (-HCG) y a la ultrasonografía transvaginal (USTV)⁽⁴⁾. Es-

tos tres elementos han permitido el manejo oportuno, previo a la complicación, siendo el tratamiento quirúrgico laparoscópico, la pieza fundamental en la resolución de esta patología⁽⁵⁾.

La orientación actual del manejo del EE se ha enfocado no sólo en salvar la vida de la paciente, si no también, en preservar su fertilidad. Es así como el tratamiento quirúrgico conservador y el farmacológico han encontrado su indicación⁽⁵⁾.

Epidemiología

El EE es una enfermedad de gran relevancia debido a su alta incidencia, elevada mortalidad y altos costos⁽⁶⁾.

En 1970 el C.D.C. de Estados Unidos mostraba una incidencia de 4.5 x 1000 recién nacidos vivos (RNV), con cifras globales de 17.000 casos por año. Esta cifra aumentó cuatro a cinco a veces en la década de los 90, llegando a valores de 19.7 casos por 1000 RNV con cifras acumuladas anuales de 108.000 casos⁽⁷⁾.

En los últimos años según la opinión de los investigadores del CDC, la estimación de la real incidencia de la enfermedad se ha vuelto más difícil, ya que las cifras disponibles en las bases de datos, no parecen representativas de la realidad nacional. Esto se debe a las modificaciones en el manejo del EE que han alterado el registro de la patología, disminuyendo las estadísticas intrahospitalarias y aumentando el número de consultas ambulatorias, pero por un mismo embarazo ectópico⁽⁸⁾.

Paralelamente al aumento de la incidencia, las tasas de mortalidad materna por E.E. en el mismo período han disminuído cerca de un 90%, de 35 a 3.4 x 10.000 RNV. La mortalidad por gestaciones ectópicas da cuenta de aproximadamente un 10% de las causas de muerte materna, sin embargo, como se mencionó continúa siendo la segunda causa durante el primer trimestre de gestación^(9,10).

Por último cabe destacar, que el EE representa un alto costo para la sociedad. Al respecto podemos mencionar que por esta causa se genera un gasto anual en Estados Unidos de más de un billón de dólares^(3,6).

Clasificación

Los E.E. se clasifican en primarios y secundarios según si la gestación ocurre y continúa en el sitio de implantación original, o si el producto de la gestación se ubica secundariamente en un sitio ectópico distinto del inicial.

La ubicación más frecuente, que sigue a la normal, es la tubaria, que da cuenta de más del 97% de los casos, luego la ubicación abdominal, ovárica y cervical.

De los embarazos tubarios el sitio más frecuentemente afectado es la ampolla (79.6%), le siguen en orden decreciente el istmo (12.3%), la fimbria (6.2%) y el intersticio (1.9%)⁽¹¹⁾.

Una entidad aparte que debemos mencionar, corresponde a una gestación gemelar en que uno de los embriones se ubica fuera de la cavidad endometrial, denominada embarazo heterotópico (un embrión normotópico más uno ectópico). La incidencia tradicionalmente descrita de esta patología por Glasner corresponde a 1 por cada 30.000 nacimientos. Las cifras manejadas actualmente oscilan en 1 de cada 7.000 casos, sin embargo, se incrementa post-inducción de ovulación a 1 en 900, y posterior a la utilización de técnicas de reproducción asistida a 1 en 100 embarazos. La combinación más frecuente corresponde a embarazo intrauterino, asociado a embarazo tubario, en segundo lugar a embarazo ovárico y en tercer lugar a embarazo cervical⁽¹²⁾.

Etiología y factores de riesgo.

Diversos factores de riesgo han sido asociados a una mayor probabilidad de desarrollar un EE.

Dos meta-análisis publicados a fines de la década de los 90, los dividen en alto, moderado y bajo riesgo, según los odds ratio (OR)(ver tabla 1), detallaremos los más relevantes ^(13,14).

Tabla 1

Factores de Riesgo para Embarazo Ectópico.

Factores de Riesgo	Odds Ratio
Alto Riesgo	
Cirugía Tubaria	21,0
Esterilización Tubaria	9,3
Embarazo Ectópico Previo	8,3
Exposición in útero de DES	5,6
DIU	4,2 – 45
Patología Tubaria Documentada	3,8 – 21
Moderado Riesgo	
Infertilidad	2,5 – 21
Infección Genital Previa	2,5 – 3,7
Múltiples Parejas Sexuales	2,1
Bajo Riesgo	
Cirugía Abdomino-Pélvica Previa	0,93 – 3,8
Tabaco	2,3 – 2,5
Duchas Vaginales	1,1 – 3,1

1. Cirugía tubaria

El riesgo es extremadamente elevado en las pacientes sometidas a cirugía directa sobre la trompa, ya sea por un manejo quirúrgico conservador del EE o cirugía tubaria por infertilidad. En ambos casos los OR fluctúan entre 10 y 20. Las otras cirugías pélvicas, que no involucren directamente la trompa, tienen un riesgo bajo, que en general varía entre 1 y 3 veces. Un caso especial lo constituyen las pacientes sometidas a esterilización tubaria que se embarazan, en ellas; entre un tercio y hasta la mitad de las gestaciones serán ectópicas. El riesgo de EE en una mujer esterilizada de todas formas siempre es un 80% menor que en la no esterilizada, pero en las que se embarazan el riesgo relativo es 4 veces mayor en comparación con las usuarias de anticonceptivos orales. ⁽¹³⁻¹⁵⁾

2. Embarazo ectópico previo

Independiente del tratamiento, las pacientes con antecedentes de EE tienen mayor incidencia de esta patología en futuras gestaciones, con un OR mayor de 8. Los tratamientos conservadores, tanto médicos como quirúrgicos, que buscan conservar la trompa tienen incidencias mayores que los excisionales⁽¹⁶⁾.

3. Enfermedad Inflamatoria pélvica (EIP)

Las pacientes con diagnóstico de EIP tienen un riesgo hasta 4 veces mayor de presentar gestaciones ectópicas. Cuando se aísla *Chlamydia Trachomatis* el riesgo es aún mayor. Estudios en población general de países con prevalencias de *C. Trachomatis* que llegan a 20%, revelan determinaciones positivas para este agente entre 50 y 70% en las pacientes portadoras de EE. Los episodios reiterados de salpingitis producen un daño tubario severo, que termina en la obstrucción tubaria progresiva, como ha sido demostrado en los estudios clásicos de Westrom⁽¹⁷⁾.

4. Anticoncepción

El número total de EE disminuye con los anticonceptivos. Clásicamente se asume que el DIU es un factor de riesgo para EE, sin embargo los estudios muestran que al corregir los factores confundentes, como las infecciones y las conductas promiscuas, la presencia del DIU no genera un aumento significativo de riesgo relativo.

La OMS, en un estudio multicéntrico en 1987 demostró, que la probabilidad de embarazo ectópico en las usuarias de DIU era un 50% menor que en las no usuarias. Sin embargo, cuando una usuaria de DIU se embaraza, la probabilidad que esta gestación sea ectópica, es 3 veces mayor que la de la población general. En este estudio las tasas más bajas de EE eran las de pacientes usuarias de DIUs

más efectivos, por ejemplo, las portadoras de T de Cobre 380A, en que la incidencia era un 90% menor que la población general⁽¹⁸⁾.

Los DIU que liberan progesterona han aumentado el riesgo relativo en algunas publicaciones, sin embargo, los que liberan levonorgestrel lo disminuyen, probablemente por algún efecto anovulatorio asociado. Con los anticonceptivos orales combinados el riesgo relativo es menor.

5. Infertilidad

Por sí sola, aumenta moderadamente el riesgo relativo, sin embargo, depende de algunos factores, los tres principales son: la patología de base que generó la infertilidad, el antecedente de cirugía tubaria y la utilización de técnicas de reproducción asistida (TRA)⁽⁹⁾.

Diagnóstico

Uno de los principales factores asociados a la disminución de la mortalidad del EE es el diagnóstico precoz. El objetivo es sospechar y buscar dirigidamente a las pacientes con factores de riesgo realizando el diagnóstico previo a la complicación. Son pilares del diagnóstico en la actualidad: la sospecha clínica, la medición de la -HCG cuantitativa y la ultrasonografía transvaginal (USTV). La laparoscopia es el punto final del diagnóstico, útil en los casos dudosos y la herramienta terapéutica principal en el tratamiento de la patología. Revisaremos a continuación los detalles más importantes de cada una de ellos.

1. Clínica

Los síntomas y signos característicos dependen del momento de la evolución clínica. En el embarazo tubario en evolución, el curso es silencioso, la sintomatología y el examen físico pueden ser similares a una gestación normotópica, el útero puede parecer de tamaño nor-

mal o algo menor para la edad gestacional, con ausencia del signo de Hegar y en algunos casos palpase un tumor anexial pequeño, que puede ser confundido con el cuerpo lúteo.

La sintomatología del embarazo ectópico complicado es mucho más llamativa. La complicación puede ser en forma de un *aborto tubario* o de *rotura tubaria*.

En el caso del *aborto tubario* los síntomas más importantes son la amenorrea y el dolor. Este último presente entre el 80 al 96% de los casos es el signo más orientador de complicación. Es de carácter cólico, progresivo y localizado en la región anexial correspondiente. Puede observarse distintos grados de hemorragia uterina anormal, que incluso pueden llegar a la expulsión de moldes de decidua. En estos casos es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la amenaza de aborto de una gestación normotópica. El aborto tubario puede acompañarse además de signos de irritación peritoneal y lipotimia. Al examen físico destaca una paciente pálida, quejumbrosa, que refiere dolor a la palpación abdominal, con resistencia muscular y distensión abdominal. Al tacto vaginal se podrá apreciar sensibilidad en la región anexial correspondiente, siendo o no factible el delimitar una masa. El aborto tubario tiene la posibilidad de evolucionar hacia la reabsorción espontánea, la formación de un hematocele pelviano crónico, a un hematosálpinx, al desprendimiento del huevo y su eventual reimplantación en la cavidad abdominal, situación infrecuente que podría seguir su curso como un embarazo abdominal. Finalmente el desprendimiento puede llevar a un cuadro severo denominado por algunos hematocele cataclísmico.

En la *rotura tubaria* es posible distinguir la tríada diagnóstica de dolor, irritación peritoneal y signos de hipovolemia. El cuadro es se-

vero y de instalación brusca. Al examen físico destaca una paciente muy pálida, quejumbrosa, con tendencia al shock, que relata intenso dolor a la palpación abdominal y en ocasiones omalgia de preferencia a derecha. El examen ginecológico es categórico al provocar dolor, dada la extrema sensibilidad del fondo de saco posterior a la palpación, lo cual ha sido denominado como "Grito del Douglas". Habitualmente no es posible precisar la región anexial comprometida inicialmente.⁽¹⁹⁾

Excepcionalmente la gestación puede alcanzar el segundo o tercer trimestre, situación que generalmente se trata de un embarazo abdominal, los cuales muchas veces presentan escasa sintomatología asociada. No es el objetivo de esta revisión el profundizar en este tópico.

2. HCG

Los niveles de β -HCG aumentan progresivamente en el primer trimestre, alcanzando valores máximos que fluctúan entre 50.000 y 100.000 UI/Litro entre las 8 y 10 semanas.

El umbral de detección de los ensayos en orina es 25 UI/Litro, en sangre 1 a 2 UI/Litro. Existen disponibles actualmente determinaciones ultrasensibles en sangre, que detectan desde 0.1 a 0.3 UI/Litro.

Aunque una determinación cuantitativa de β -HCG nos permite confirmar embarazo por sí solo, no nos permite diferenciar su ubicación. Es por esto que habitualmente utilizamos determinaciones seriadas con intervalos conocidos, para ver la progresión de los valores.

En 1981 investigadores de Yale comunicaron que los niveles de β -HCG en embarazos normales se duplicaban cada 48 hrs entre las 2 y 4 semanas, y que entre las 4 y 8 semanas los valores se duplicaban cada 2,7 días. El incremento de los valores de β -HCG es diferente en el EE respecto a la gestación intrauterina

normal. Romero y col⁽²⁰⁾ encontraron que el mínimo incremento cada 48 hrs en embarazos normales era de 66% en contraposición en el 49% de los EE los niveles disminuían y en un 44 % se mantenían o aumentaban, pero en un valor inferior al 66%. De esta manera en sólo un 7% de los casos el incremento era normal. Sin embargo un patrón de incremento anormal de β -HCG no puede ser diferenciado del que expresa un embarazo intrauterino con mal pronóstico.

Las aplicaciones clínicas de las determinaciones de β -HCG consisten en:

- Confirmación de embarazo
- Evaluación de la viabilidad de la gestación.
- Correlación de valores absolutos con hallazgos ultrasonográficos normales, según edad gestacional.
- Evaluación del resultado y seguimiento del tratamiento conservador.

3. Ultrasonido Transvaginal (USTV)

El ultrasonido es una herramienta diagnóstica cada vez más disponible en las unidades de emergencia. El uso de USTV con transductores de alta frecuencia ha permitido mejorar sustancialmente la resolución de la imagen. A pesar de las variaciones entre los niveles de experiencia de los operadores, existen conceptos básicos que deben ser dominados por el profesional que está interpretando o realizando la ecografía.

Ultrasonografía del Embarazo Normotópico

El diagnóstico de gestación intrauterina se realiza con la visualización del saco gestacional en el espesor de la cavidad endometrial. Este hallazgo vía USTV se correlaciona con un embarazo de 4.5 semanas de amenorrea. El saco gestacional se ve como una imagen anecogénica simple, excéntrica (es decir,

no medial) con un halo ecogénico que lo rodea, correspondiente a la doble refringencia que le forma el corion y la decidua. Se ubica en el espesor de una de las dos láminas de la decidua rodeado por una línea hipoeecóica, que corresponde a la cavidad endometrial.

A las 5 semanas ya se visualiza el saco vitelino como una formación anular intrasacular. A las 5.5 semanas es el primer momento en que se puede visualizar una pequeña porción hiperrefringente en la periferia del saco vitelino, que corresponde al embrión, el que, habitualmente sobre los 2 mm. de longitud, hace evidente su actividad cardíaca. Estos hallazgos se retrasan una semana en la evaluación transabdominal.

En 1994 Kadar⁽²¹⁾ publicó los intervalos discriminatorios de β -HCG que se correlacionan con la visualización de sacos gestacionales intrauterinos a la ultrasonografía. De esta manera se ha definido, lo que se denomina intervalo de confianza de β -HCG, que corresponde al rango de gonadotrofina en el cual debe verse el saco gestacional intrauterino. Este rango puede variar entre los diversos equipos de ultrasonido, pero actualmente en general oscila entre 1000 y 1500 UI/Litro para la USTV y 3.500 a 6.000 UI/Litro para la transabdominal.

Ultrasonografía del Embarazo Ectópico

Los hallazgos posibles de encontrar a la USTV en un EE son:

- **Cavidad uterina vacía:** En el 90% de los EE se observa la cavidad uterina vacía. La visualización de saco gestacional intrauterino hace extremadamente improbable la presencia de un E.E. ya que esto sólo podría corresponder a un gestación heterotópica.
- **Pseudosaco:** En el 10% de los EE, se puede ver el denominado pseudosaco que se observa como una imagen anecogénica simple de

disposición central, sin halo hiperecogénico, ubicado en el lumen y no en el espesor de la decidua y que en general corresponde a líquido intracavitario⁽²²⁾.

- **Líquido libre:** El 96% de las pacientes sintomáticas muestra líquido libre en la cavidad pelviana, el porcentaje es variable en los embarazos que carecen de sintomatología y es un hallazgo no infrecuente en gestaciones normotópicas normales⁽²³⁾.

- **Tumor anexial:** El 80% de las pacientes sintomáticas y entre el 30 y 70% de las asintomáticas presentarán una lesión anexial al momento del diagnóstico. La presentación es variable según el momento de evolución de la gestación. Se puede visualizar la imagen de saco gestacional con saco vitelino y embrión con actividad cardíaca fuera de la cavidad uterina (menos 5% de los casos), o sólo visualizar la imagen de anillo característica de un EE no complicado, o por último, ver una imagen mixta anexial determinada por una trompa engrosada o rota con coágulos que la rodean.

Es importante tener presente, que la mayoría de las veces se puede ver el cuerpo lúteo, como una imagen anecogénica simple, sin tabiques ni incrementos de contenido habitualmente homogéneo, en algunos casos de bordes irregulares. Evidentemente, lo importante es que esta imagen es intraovárica y, por lo tanto, no debemos confundirla con una gestación ectópica.

- **Otros:** El grosor endometrial es un factor más a tener en cuenta. No existe un valor de corte discriminatorio entre EE y gestación intrauterina normal. Sin embargo, se han encontrado diferencias significativas entre ellos, asociándose al EE a un grosor endometrial inferior a 8 mm. En una serie clínica Spandorfer hace hincapié en que ninguna paciente con grosor endometrial mayor de 13 mm tuvo un EE en el seguimiento⁽²⁴⁾.

En suma, las utilidades de la USTV son:

- Confirmación de gestación intrauterina y evaluación de su viabilidad.
- Sospecha y en algunos casos certificación de EE.
- Determinación de tamaño, localización y tipo de evolución del EE
- Evaluación del tratamiento conservador.

4. Progesterona

Los niveles son sumamente variables y se superponen entre gestaciones viables y no viables. En general su rol en el diagnóstico es netamente complementario; valores inferiores a 5 mg/ml. se correlacionan con embarazos no viables, independientes de su ubicación. Por otro lado, embarazos con progesterona mayor a 25 g/ml, usualmente corresponden a embarazos intrauterinos de buen pronóstico. El problema radica en que, la mayor parte de los ensayos clínicos fluctúan entre 5 y 25 mg/ml. y, por lo tanto, su utilidad es discreta. Además, muchas de las pacientes están intervenidas con suplementación de progesterona, lo que dificulta aún más la utilización práctica de los ensayos.

5. Legrado uterino

El objetivo del legrado es determinar la presencia o ausencia de vellosidades coriales en el interior de la cavidad uterina. En general, como se mencionó previamente, en el diagnóstico de EE utilizamos Clínica, USTV y -HCG, reservando el legrado uterino para los casos en los cuales no se cuente con alguna de esas herramientas o frente a metrorragias severas del primer trimestre.

En las pacientes con EE entre un 30 y 50% se puede observar una alteración endometrial caracterizada por el aumento del tamaño celular y nuclear, anisocariosis, hiperchromasia y citoplasma vacuolado, que en 1954 fue descrito como el signo de Arias-Stella.

Una importante limitante del legrado uterino consiste en que se debe esperar el resultado de la biopsia, que muestre la ausencia de vellosidades coriales y en algunos casos la presencia de la reacción de Arias Stella para apoyar el diagnóstico de un EE. Sin embargo en 1996 Spandorfen demostró la utilidad de la biopsia contemporánea, encontrando una muy buena correlación entre ésta y la histología diferida. Se puede así obtener el resultado inmediatamente, y en caso de EE realizar el tratamiento oportuno ⁽²⁵⁾.

6. Culdocentesis

Se incluye esta alternativa sólo para recalcar el hecho de que, en caso de contar con el arsenal diagnóstico analizado previamente, su uso parece innecesario. Además constituye un examen incómodo para la paciente, que permite comprobar la presencia de sangre en la cavidad abdominal, sin embargo, no entrega más información para realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras causas de hemorragia intraabdominal. Por otra parte, puede resultar negativo frente a la presencia de un embarazo ectópico no complicado.

Su utilidad principal está dada en los casos en que, carezcamos de las herramientas básicas (ultrasonido) y sea necesario comprobar la presencia de hemorragia abdominal para apoyar la indicación quirúrgica.

7. Laparoscopia

Ha representado uno de los grandes avances en el manejo de la gestación ectópica al permitir la visualización directa de los órganos pélvicos. Debido a su rol en el diagnóstico y terapia de la patología, la laparoscopia se ha convertido en la pieza clave del manejo actual del EE⁽⁵⁾.

Referencias

1. Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21: 565-84.
2. Gerton GL, Fan XJ, Chittams J, Sammel M, Hummel A, Strauss JF, Barnhart K. A serum proteomics approach to the diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1022: 306-16.
3. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczover E, Fernandez H, Pouly JL. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. *Hum Reprod* 1994; 9: 742-5.
4. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 552-6.
5. Hajenius PJ, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
6. Buster JE, Carson SA. Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 168-76.
7. Ectopic Pregnancy-United States, 1990-1992. *JAMA* 1995; 273: 533.
8. Zane SB, Kieke BA Jr, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United State. *Matern Child Health J.* 2002; 6: 227-36.
9. Pisarska M, Carson S. Incidence and Risk factors for ectopic pregnancy. *Clin Obst Gyn* 1999; 42: 1- 22.
10. Harrison B, Crystal Ch. Imaging modalities in obstetrics and gynecology. *Emerg Med Clin N Am* 2003; 21: 711-35.
11. Cow W, Daling JR, Cates W, Greenbeerg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 70-94.
12. Rojansky N, Schenker JG. Heterotopic Pregnancy and assisted reproduction-An update. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 594-601.
13. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Fert Steril.* 1996; 65: 1093-9.

14. Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Contraception* 1995; 52: 337-41.
15. Mol BW, Hajenius PJ, Ankum WM, Bossuyt PM, van der Venn F. Screening for ectopic pregnancy in symptom-free women with increased risk. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 704-707.
16. Skejeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: A population-based prospective cohort. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 129-35.
17. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 707.
18. WHO. Task Force on intrauterine device for fertility regulation A multinational Case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil.* 1985; 3: 131-43.
19. Weckenstein LN. Current perspective on ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1985; 40: 262.
20. Romero R, Kadar H, Castro D. The value of serial human chorionic gonadotropin testing as a diagnostic tool in ectopic pregnancy. *Am J Obstet gynecol.* 1986; 155: 392.
21. Kadar N, Bohrer M, Kemmann E, Shelden R. The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: A prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 1994; 61: 1016-20.
22. Ahmed AA, Tom BD, Calabrese P. Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac. *Fertil Steril* 2004; 81: 1225-8.
23. Graczykowski J, Seifer D. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gyn* 1999; 42: 9-22.
24. Spandorfer S, Barnhart K. Endometrial thickness as a predictor of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 66: 474-7.
25. Spandorfer SD, Menzin AW, Barnhart KT, LiVosi VA, Pfeifer SM. Efficacy Of Frozen section evaluation of uterine curetting in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 603-5.