



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

EXPERIENCIA DEL MANEJO MÉDICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO
TUBÁRICO CON METOTREXATO.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

PRESENTA

DRA. ANAHÍ AYALA FREGOSO.

ASESORA:

DRA. KARLA LETICIA RAMÍREZ VALENZUELA.



CIUDAD DE MÉXICO



TITULACIÓN OPORTUNA: AGOSTO 2021

GRADUACIÓN: FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Carta de aceptación del trabajo de tesis	3-4
Agradecimientos	5
Resumen	7
Antecedentes científicos	8-15
Planteamiento del problema	16
Justificación	16
Objetivos	16-17
Material y métodos	17
Resultados	18-19
Discusión	20-21
Conclusión	22
Bibliografía	23-25
Anexos	26-33
Declaración de Autenticidad y no plagio	34



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3606.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 010 024

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 026 2016121

FECHA Lunes, 12 de abril de 2021

M.C. KARLA LETICIA RAMÍREZ VALENZUELA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Experiencia del manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3606-017

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

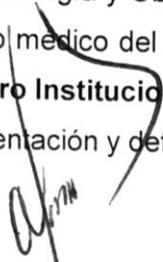
Dr. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS.

Por el medio de la presente informamos que la **Dra. Anahí Ayala Fregoso**, médico residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis: "Experiencia del manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato", con **número de registro Institucional: R-2021-3606-017**, por lo que otorgamos autorización para la presentación y defensa de la misma.



Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Juan Carlos Martínez Chequer
Director de Educación e Investigación en Salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Sebastián Carranza Lira
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dra. Karla Leticia Ramírez Valenzuela.
Asesora
Médico adscrito al servicio de embarazo del primer trimestre.
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS.

A MIS PADRES.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato puede tener un resultado satisfactorio o no satisfactorio.

OBJETIVOS: Valorar la experiencia del manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se evaluó de forma retrospectiva la experiencia del tratamiento médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato, incluyéndose 10 pacientes de enero 2020, a enero 2021.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 10 pacientes, de las cuales, el tratamiento se consideró satisfactorio en 7 pacientes y no satisfactorio en 3; dos por ectópico roto, una por ectópico no roto, pero con persistencia de β -hCG elevada, aumento de volumen del saco gestacional y presencia de saco vitelino. El estudio histopatológico confirmó en los 3 casos embarazo ectópico.

CONCLUSIONES: El manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato es satisfactorio en pacientes bien seleccionadas, que cumplan con los criterios de inclusión y predictores de buen pronóstico, de lo contrario, aumenta el riesgo de procedimiento quirúrgico.

Palabras clave: ectópico, metotrexato, gonadotropina coriónica humana fracción β (β -hCG).

ABSTRACT

INTRODUCTION: The medical management of tubal ectopic pregnancy with methotrexate can have a satisfactory or unsatisfactory result.

OBJECTIVES: To assess the experience of medical management of tubal ectopic pregnancy with methotrexate.

MATERIAL AND METHODS: The experience of medical treatment of tubal ectopic pregnancy with methotrexate was retrospectively evaluated, including 10 patients from January 2020 to January 2021.

RESULTS: A total of 10 patients were analyzed, in whom the treatment was considered satisfactory in 7 patients and unsatisfactory in 3; two due to ruptured ectopic, one due to unruptured ectopic, but with persistence of elevated β -hCG, increased volume of the gestational sac, and presence of yolk sac. The histopathological study confirmed ectopic pregnancy in all 3 cases.

CONCLUSIONS: Medical management of tubal ectopic pregnancy with methotrexate is satisfactory in well selected patients, who meet the inclusion criteria, and predictors of good prognosis, otherwise, the risk of surgical procedure increases.

Keywords: Ectopic, methotrexate, β subunit of human chorionic gonadotrophin (β -hCG).

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El embarazo ectópico se define como la implantación del blastocito fuera del endometrio. La importancia de esta patología radica en que constituye aproximadamente del 9-13% de muertes maternas del primer trimestre. La incidencia ha aumentado, presentándose de 0.8 a 2 % de todos los embarazo. El lugar más común de implantación es en las trompas de Falopio en un 95% (ámpula 70%, istmo 12.0 %, fimbria 11.1%, intersticial 2.4%). (1)

Los principales factores de riesgo son cualquier daño a la trompa de Falopio: cirugía tubárica previa, cirugía pélvica, cirugía intestinal (apendicetomía); enfermedad inflamatoria pélvica, relacionándose Chlamydia trachomatis en un 30-50%. Técnicas de reproducción asistida. Anticonceptivos como dispositivo intrauterino y algunos progestágenos, uso de pastilla del día siguiente. Tabaquismo. Edad materna mayor 35 años. Embarazo ectópico previo, 12.5 después de uno previo y 76.6 después de dos ectópicos previos. (1)

Los signos y síntomas de un embarazo ectópico se enfocan en la siguiente triada: amenorrea, dolor abdominal o pélvico y sangrado vaginal. Otros síntomas que pudieran presentarse son: síntomas gastrointestinales, sensibilidad mamaria, fatiga, síncope, mareos, síntomas urinarios, dolor a la defecación o presión rectal. Los signos más comunes a la exploración son: sensibilidad pélvica, abdominal o anexial, dolor a la movilización cervical, irritación peritoneal o rebote positivo, distensión abdominal, hipotensión, taquicardia. El cuadro clínico varía según cada paciente y las condiciones en cada una de ellas (ejemplo: roto, no roto). (2)

El diagnóstico del embarazo ectópico tubárico se realiza de diversas maneras; la herramienta de elección es el ultrasonido endovaginal, visualizando un tumor anexial separado del ovario. El ultrasonido endovaginal tiene una sensibilidad de 87.0-99.0% y especificidad de 94.0-99.9%. Se puede encontrar un tumor anexial homogéneo, no quístico en un 50-60% de los casos. Un saco gestacional vacío se presenta en 20-40% y en 15-20% puede encontrarse un saco vitelino o embrión con o sin actividad cardiaca. No existe una apariencia específica del endometrio. En ocasiones puede encontrarse una colección en la cavidad uterina, referido como

pseudosaco. Algunos casos presentan líquido libre (en caso de ectópico roto) sin embargo, no es diagnóstico. (3)

Un saco gestacional se vuelve visible mediante un ultrasonido endovaginal entre las semanas 5.5 a 6.0 de gestación, posteriormente estructuras como saco vitelino, polo fetal e incluso latido cardiaco. (4)

Cuando la edad gestacional se desconoce, la cuantificación de la hormona gonadotropina coriónica humana ayuda al diagnóstico. Niveles entre 1,500 – 2,000 IU/L se correlacionan con un embarazo intrauterino, por lo que niveles por arriba de este margen sin evidenciarse embarazo intrauterino, nos obligan a descartar un embarazo ectópico. Cuantificaciones seriadas son necesarias para descartar embarazo viable de un embarazo no viable, o extrauterino. (4)

Para considerar un embarazo viable debe existir un aumento de 53% cada dos días en la curva de la cuantificación de β -hCG; cuando los niveles sobrepasan 1,500-2,000 IU/L, el ultrasonido puede evidenciar la ausencia de saco gestacional intrauterino y sospechase embarazo extrauterino. En caso de que la cuantificación disminuyera su valor, nos encontramos con embarazo fallido o un aborto. Los niveles de β -hCG disminuyen de 21%-35% cada 2 días. (4)

Una vez diagnosticado un embarazo ectópico tubárico, el manejo y tratamiento son indispensables, por lo que debe de definirse según las condiciones clínicas de la paciente el abordaje terapéutico con manejo quirúrgico o médico con metotrexato.

El uso de metotrexato en obstetricia inicio en 1956 con la enfermedad trofoblásticas gestacional y en 1982 se utilizó por primera vez para embarazo ectópico. Es un antagonista de los folatos, que se une al sitio catabólico de la dehidrofolato reductasa, que interrumpe la síntesis de purinas y de aminoácidos, inhibiendo la síntesis y reparación del DNA. Afecta principalmente a los tejidos proliferativos, como medula ósea, mucosa bucal e intestinal, epitelio del aparato respiratorio, células malignas y tejido trofoblástico. (5)

El manejo médico con metotrexato puede ofrecerse a las pacientes que se tenga el diagnóstico de embarazo ectópico, estabilidad hemodinámica, tumor no roto,

sangrado vaginal leve, sin dolor abdominal o muy leve, ausencia de hemoperitoneo, hormona gonadotropina coriónica humana menor de 5,000 UI/L, tumor anexial menor de 4 cm, ausencia de enfermedad hematológica, hepática o renal, paciente sin contraindicación para su administración. (5)

Contraindicaciones para terapia con metotrexato pueden ser relativas y absolutas. Las absolutas son: embarazo intrauterino, inmunodeficiencia, anemia moderada – severa, leucopenia, trombocitopenia, alergia o sensibilidad a metotrexato, enfermedad pulmonar activa, ulcera péptica activa, enfermedad hepática, enfermedad renal, lactancia, embarazo ectópico roto, paciente termodinámicamente inestable, incapacidad de seguimiento. Las contraindicaciones relativas son: frecuencia cardíaca fetal detectable, alta concentración inicial de β -hCG, tamaño mayor de 4 cm, rechazo a aceptar transfusión de hemoderivados. (5)

A pesar de que en los criterios de selección existe un punto de cohorte para la cuantificación de β -hCG (5,000 IU/L), un artículo publicado en el 2017, estudio los niveles séricos previos al tratamiento y determino un punto de referencia para establecer tratamiento médico con metotrexato de forma satisfactoria en grupos tratados con una dosis o régimen de múltiples dosis. Incluyeron un total de 85 pacientes del 2003 a 2005. 53 pacientes recibieron el esquema de una dosis y 32 el régimen de múltiples dosis. Se definió como fallo al tratamiento a las pacientes que ameritaron tratamiento quirúrgico. El tratamiento satisfactorio se logró en 64.2% pacientes en esquema de una dosis y 71.9% en esquema con régimen de múltiples dosis. El punto de referencia de cuantificación β -hCG previo al inicio del tratamiento fue de 3,026 IU/L en el esquema de una dosis y 3, 711 UI/L en el régimen de múltiples dosis. Esto nos muestra que ante ambos esquemas, el punto de referencia previo al inicio del metotrexato es similar en ambos esquemas de tratamiento y que entre menor se encuentre la cuantificación, mayor el porcentaje de tratamiento exitoso. (6)

Los predictores de falla al tratamiento con metotrexato son: actividad cardíaca embrionaria, el tamaño y volumen del saco gestacional mayor de 4 cm, una cuantificación de hormona gonadotropina coriónica humana mayor de 5,000

mUI/mL, presencia de hemorragia/líquido libre en cavidad peritoneal, un incremento rápido de cuantificación de β -hCG previo al metotrexato (50% en 48 horas), un rápido incremento en los títulos de la cuantificación β -hCG durante el tratamiento con metotrexato. (7)

Un artículo publicado en 2019, donde se trataron 152 pacientes con metotrexato, 27 (17.8%) requirieron tratamiento quirúrgico, 17 (11.2%) tuvieron ruptura en evaluación quirúrgica y 2 (1.3%) se desconoce el resultado. En las pacientes en las que se evidenció el fracaso al tratamiento, 20 pacientes (13.1%) tuvieron al menos una contraindicación relativa para recibir metotrexato, por ejemplo: nivel de β -hCG por arriba de 5,000 mIU/ml, presencia de frecuencia cardíaca fetal y tamaño mayor de 4 cm. De las 20 pacientes con falla al tratamiento, 5 (25.05%) tuvieron ruptura del embarazo ectópico, 3 (15.0%) requirieron tratamiento quirúrgico no urgente y 12 (60.0%) fueron satisfactoriamente manejadas con el metotrexato. (8)

De lo anterior podemos concluir que en los casos en los que no se cuentan con todas las indicaciones elegibles para el tratamiento médico (como cuantificación menos de 5,000 mU/L, ausencia de latido cardíaco, o tamaño menor de 4 cm), puede intentarse el tratamiento con metotrexato sabiendo que existe aproximadamente un 40% de fallo al tratamiento, siempre y cuando no se tenga una contraindicación absoluta para tratamiento médico.

Se describe el caso de una paciente con una concentración de 4,664 UI/L, con eco medio endometrial de 20 mm de grosor, sin visualizarse saco intrauterino. En el anexo izquierdo se identificó tumor de contenido heterogéneo sin polo fetal ni saco vitelino, sin identificarse líquido libre. Se realizó una nueva cuantificación de β -hCG a las 48 horas con elevación de la concentración a 4,992 UI/L, resto de estudios bioquímicos reportados como estables. Recibió dosis única intramuscular de metotrexato de 50 mg por metro cuadrado de superficie. La concentración β -hCG a los 6 días fue de 8,544 UI/L, se le realizó un nuevo ultrasonido que reveló un tumor anexial de 60 x 42 mm con un saco gestacional y dos embriones.

Ante esta situación, se observa clínicamente una paciente quien cumplía con criterios de elección para tratamiento médico, con niveles de cuantificación menores

de 5,000 UI/L, tamaño menor de 4 cm y ausencia de polo embrionario y actividad cardiaca, sin embargo, presento falla al tratamiento médico por tratarse de un caso excepcional de gestación tubárica gemelar (lo cual es infrecuente), pero puede asociarse una falla en el tratamiento. (9)

Los casos en los que se ha documentado un fallo al metotrexato por situaciones no obstétricas, como en artritis reumatoide o en linfoma linfoblástico en niños, se ha establecido que el fallo es debido a un cambio de nucleótido en el gen MTHFR, afectando la respuesta clínica a este tratamiento. En un artículo publicado en el 2018, se evaluó si esta alteración genética repercutía en fallo al tratamiento en caso del trofoblasto en embarazo ectópico. Los autores concluyen que no se encuentra relación en el fallo al tratamiento por el polimorfismo en el gen MTHFR en el trofoblasto. Por lo que el fallo al tratamiento con metotrexato se debe principalmente a los predictores de falla al tratamiento previamente mencionados, en lugar de una asociación a alteraciones genéticas. (10)

Existen varios esquemas de tratamiento, el régimen de una dosis consiste en administrar dosis única de metotrexato de 50 mg/m² intramuscular en el día 1. Posteriormente se realiza una cuantificación de β -hCG en los días 4 y 7 posterior al tratamiento. En caso de que disminuya más de 15%, se debe realizar otra cuantificación cada semana, hasta que se alcancen niveles no gestacionales.

En caso de que disminuya menos del 15%, se debe administrar una nueva dosis de metotrexato de 50 mg/m² intramuscular y repetir la cuantificación. Si no disminuye la cuantificación posterior a dos dosis, se debe considerar tratamiento quirúrgico. Si la cuantificación permanece en meseta o se incrementa durante el seguimiento, se debe considerar administrar tratamiento para embarazo ectópico persistente. (5)

Régimen de dos dosis: administrar metotrexato a dosis de 50 mg/m² intramuscular en el día 1. Posteriormente se administra la segunda dosis de metotrexato 50 mg/m² intramuscular el día 4. Se realiza cuantificación de β -hCG en el día 4 y 7 posterior al tratamiento. En caso de que disminuya más del 15%, se realizan mediciones cada semana hasta alcanzar niveles no gestacionales. En caso de que disminuye

menos del 15%, se vuelve a administrar otra dosis de metotrexato de 50 mg/m² intramuscular el día 7 con una nueva cuantificación el día 11.

Si la cuantificación disminuye más de 15% entre el día 7 y día 11, se continúa monitorizando cada semana las cuantificaciones hasta alcanzar niveles no gestacionales. Si la disminución es menor del 15% entre el día 7 y 11, se vuelve a administrar una nueva dosis de metotrexato de 50 mg/m² intramuscular, el día 11 y realizar una nueva cuantificación β-hCG el día 14. Si la cuantificación no disminuye posterior a 4 dosis, se debe considerar tratamiento quirúrgico. (5)

En el régimen de dosis múltiples se administra metotrexato 1mg/kg intramuscular el día 1, 3, 5, 7, alternado con ácido fólico 0.1 mg/kg intramuscular el día 2, 4, 6, 8. Se realiza cuantificación de β-hCG los días de la aplicación del metotrexato, y se continúa realizando la cuantificación hasta que disminuya 15% de la cuantificación previa. Si disminuye más del 15%, ya no se administra una nueva dosis y se cuantifica la β-hCG semanalmente hasta alcanzar niveles no gestacionales (pueden necesitarse 1, 2, 3 o 4 dosis). En caso de que no disminuya posterior a 4 dosis, considerar tratamiento quirúrgico. (5)

Existen varios artículos publicados sobre cual régimen seguir, se realizan comparaciones del régimen con dosis única a comparación de dosis múltiple. En un artículo publicado en el 2015, se incluyeron 92 pacientes con embarazo ectópico. 46 pacientes al grupo de una dosis y 46 en grupo de dos dosis, determinando como fallo al tratamiento pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico. Los resultados muestran tratamiento exitoso de 82.6% vs 87.0% con riesgo relativo de 0.95, con intervalo de confianza de 0.80-1.13. En los casos donde la cuantificación previa al tratamiento era mayor de 5, 000mIU/ml tuvo mayor éxito el grupo de dos dosis con 80 vs 58.8%. No hubo diferencias en cuanto a efectos secundarios. En el grupo de dos dosis disminuye más rápido la cuantificación a niveles por debajo de 5mIU/ml que en el de una sola dosis. (11)

Otro estudio publicado en 2017, que analizo 6 estudios controlados y aleatorizados publicados en PubMed y en Cochrane entre 1974 y 2016, donde se encontró que el éxito del protocolo de múltiples dosis era similar al de una sola dosis. La diferencia

entre ambos grupos no fue significativa. La incidencia de efectos adversos de la doble dosis fue similar a una sola dosis, sin embargo, son más comunes en múltiples dosis (12).

Otra publicación del 2016 incluyó 162 pacientes con embarazo ectópico, donde 114 (70%) fueron tratadas con dosis única y 48 (30%) con dos dosis. Las pacientes tenían cuantificaciones similares previo al inicio del tratamiento, sin embargo la tasa de disminución de la cuantificación del día 0 de tratamiento, al día 7, disminuyó con mayor rapidez en dosis única a comparación de dos dosis. (13)

De los artículos anteriores se concluye que para seleccionar el mejor régimen de tratamiento para una paciente será individualizando su caso y las circunstancias en las que se presenten, ya que algunas pacientes se benefician más de una sola dosis y en casos seleccionados, las dos dosis son ideales para pacientes que no cumplan estrictamente todos los criterios de selección, sin embargo, logran tener un resultado exitoso con tratamiento médico.

Una de las ventajas con el tratamiento médico es en pacientes con deseos de fertilidad, a comparación del tratamiento quirúrgico. Se ha comprobado en varios artículos que existe la posibilidad de embarazo posterior al metotrexato. En el 2012 se analizó el caso de 29 pacientes tratadas con dosis única, donde un embarazo posterior ocurrió en 9 pacientes, a comparación del grupo de régimen de dosis múltiples con 31 pacientes, donde se logró gestación en 3 pacientes. Se mostró infertilidad en 4 pacientes del grupo de una dosis y 8 pacientes en el grupo de régimen de dosis múltiples. (14) por lo que el esquema de dosis única parece tener una mejor respuesta en la fertilidad.

Un meta análisis del 2014 evaluó a mujeres que utilizaron técnicas de reproducción asistida posterior a tratamiento con metotrexato para embarazo ectópico; el número de ovocitos durante el ciclo de estimulación previo y posterior al tratamiento, no tuvo diferencias significativas en el número de ovocitos recolectados.

Tampoco se demostró diferencia significativamente estadística en cuando a la dosis total de gonadotropinas utilizadas, o los niveles de estradiol antes y después del

tratamiento. Las mediciones de FSH se encontraron un poco más elevadas después del metotrexato sin embargo, no fue estadísticamente significativo. (15)

En el 2020 se evaluó a pacientes tratadas con manejo expectante, médico o quirúrgico 12 meses después del embarazo ectópico, donde el embarazo intrauterino se presentó en 63% de las pacientes del manejo expectante, 55.3% del grupo con metotrexato y 39.5% del grupo con tratamiento quirúrgico (16) con lo anterior observamos que al comparar el tratamiento médico vs el quirúrgico, las pacientes tienen mayor probabilidad de embarazo intrauterino posterior con el tratamiento médico, lo que resulta ideal en pacientes con deseos de fertilidad.

Un estudio realizado en 2017, identificó a las pacientes con embarazo ectópico del 2006-2015, comparando a las tratadas con metotrexato, tratamiento quirúrgico y de este, salpingectomía vs salpingostomía. Entre los resultados, se reportan un total 62,588 mujeres diagnosticadas con embarazo ectópico, de las cuales, 49 000 (78.4%) recibieron tratamiento quirúrgico y 13,498 (21.6%) tratamiento con médico. El uso del metotrexato aumentó significativamente del 14.5% en 2006 a 27.3% en el 2015, mientras que el tratamiento quirúrgico disminuyó 85.5% a 72.7% en el mismo periodo de tiempo. De las mujeres que tuvieron tratamiento quirúrgico, la salpingostomía disminuyó de 13.0% en 2006 a 6.0% en 2015 mientras que la salpingectomía aumento de 87.0% a 94%. (17)

Con lo anterior podemos determinar que el tratamiento médico del embarazo ectópico va en aumento a comparación de años anteriores, gracias a que la detección se realiza tempranamente y se selecciona a pacientes candidatas para manejo médico. Este tratamiento es ideal en pacientes con deseos de fertilidad ya que se ha demostrado tener mayor número de gestaciones intrauterinas posteriores a comparación de tratamiento quirúrgico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la experiencia del manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato?

JUSTIFICACIÓN

El embarazo ectópico es una de las complicaciones del primer trimestre de gestación con alta mortalidad, por ello la importancia de un diagnóstico rápido y tratamiento adecuado. Si bien, el tratamiento más frecuente hoy en día es el quirúrgico, se cuenta con la opción del manejo médico con metotrexato.

El manejo médico comenzó a utilizarse con mayor frecuencia en el hospital desde el 2020 hasta la fecha, por lo que se considera como una opción terapéutica nueva dentro de nuestro hospital. Debido a lo anterior, el análisis retrospectivo de los casos manejados con metotrexato, nos ayudará a determinar el número de casos satisfactorios y no satisfactorios (necesidad de tratamiento quirúrgico posterior a uso de metotrexato), así como las características que influyeron para dichos resultados (tamaño del tumor, cuantificación previa de hormona gonadotropina coriónica humana, ausencia o presencia de frecuencia cardíaca fetal etc) y el tipo de régimen terapéutico utilizado (dosis única o múltiples dosis).

La finalidad de conocer lo anterior, nos ayudara en el futuro para discontinuar dicho tratamiento o alentar a su uso en pacientes candidatas al mismo, así como mejorar o individualizar el tipo de régimen a utilizar, evitando así procedimientos quirúrgicos invasivos de rutina a las pacientes y siendo una excelente opción terapéutica en mujeres con deseos de fertilidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la experiencia del manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Cuantificar el número de pacientes que han sido manejadas con tratamiento médico del embarazo ectópico tubárico de enero 2020 a marzo 2021.
- Conocer cual fue esquema o régimen terapéutico más utilizado (dosis única o múltiples dosis)
- Determinar si el tratamiento con metotrexato en embarazo ectópico fue satisfactorio, o amerito tratamiento quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo, abierto, no controlado, realizado en UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS, servicio complicaciones del primer trimestre.

Se identificaron pacientes que recibieron metotrexato como parte del tratamiento médico del embarazo ectópico tubárico de enero 2020 hasta enero 2021, incluyéndose un total de 10 pacientes.

Se investigó en cada paciente: edad, índice de masa corporal, superficie corporal, semanas de gestación por fecha de última menstruación, motivo de atención, ultrasonido previo aplicación de metotrexato (localización, dimensiones, saco vitelino, embrión, frecuencia cardiaca fetal), β -hCG previo tratamiento, régimen de tratamiento (dosis única o múltiple) y dosis administrada.

Se analizó en todos los casos el seguimiento de β -hCG posterior al tratamiento, especificando si hubo una disminución mayor del 15% en dichos niveles. Con la información recabada, se determinó en cada paciente si tuvo un tratamiento satisfactorio o no satisfactorio (quirúrgico), si cumplió criterios para manejo médico y si llevó un seguimiento adecuado.

El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Investigación en Salud, número de registro institucional: R-2021-3606-017.

RESULTADOS

Los resultados se expresan en mediana y rango, la edad fue 29 (22-40) años, índice de masa corporal: 28.5 (21.5-37.8) kg/m², superficie corporal: 1.83 (1.48-2.25) m².

Las semanas de gestación por fecha de última menstruación fueron 7.1 (3.6 - 10) semanas de gestación. El principal motivo de atención médica fue en 5 de 10 pacientes por sangrado vía vaginal, 3 de 10 por dolor abdominal y en 2 de 10 por sangrado vía vaginal y dolor abdominal.

El ultrasonido previo a la aplicación de metotrexato reportó en 5 de 10 pacientes embarazo ectópico izquierdo y en 5 de 10 embarazo ectópico derecho.

En 8 de 10 saco gestacional con diámetro máximo < 4 cm, en 1 de 10 saco gestacional > 4 cm y en 1 de 10 saco gestacional con embrión sin frecuencia cardiaca fetal.

La cuantificación de β -hCG previa al tratamiento con metotrexato fue en 6 de 10 pacientes < 5,000 mIU/mL y en 4 de 10 > 5,000 mIU/mL (figura 1). La primera dosis de metotrexato aplicada fue de 100 mg intramuscular en 8 de 10 pacientes y 50 mg intramuscular en 2 de 10.

El tratamiento fue satisfactorio en 7 pacientes y no satisfactorio en 3. De estos 3 casos, 2 no cumplían con criterios para tratamiento médico y una cumplió con los criterios:

Paciente #7, cumplió con criterios para tratamiento médico, β -hCG previa a tratamiento de 3,853.0 mIU/mL, con disminución > 15% posterior a primera dosis, saco gestacional previo a tratamiento de 20 x 18 x 18 mm; acude a urgencias con dolor abdominal, saco gestacional de 31 x 31 x 28 mm y líquido libre, programándose para laparotomía exploradora, con hallazgos quirúrgicos: tumor anexial derecho de 3 x 3 cm, hemoperitoneo 50 cc (cuadro 2 y 3).

Paciente #8, β -hCG previa al tratamiento de 5,046.0 mIU/mL, β -hCG el día 5 en 9,984.0 mIU/mL y el día 8 en 7,756.0 mIU/mL; ultrasonido previo al tratamiento reportaba saco gestacional de 18 x 16 x 17 mm. Acude a urgencias con dolor

abdominal, saco gestacional de 42 x 29 x 39 mm, escaso líquido libre; se programó para laparotomía, con hallazgo quirúrgico: hemoperitoneo 100 cc (cuadro 2 y 3).

Paciente #10 no cumplía con criterios sugeridos por β -hCG de 11,194.00 mIU/mL; posterior a primera dosis disminuyó 13%, ameritó segunda dosis, mostrando disminución de β -hCG (figura 2).

El ultrasonido previo a primera dosis reportaba saco gestacional de 21 x 20 x 18 mm, posterior a segunda dosis de 24 x 22 x 19 mm con saco vitelino; se programó para laparotomía exploradora, con hallazgo quirúrgico: tumor anexial izquierdo de 4x3 cm (cuadro 2 y 3).

En 7 de 10 pacientes que tuvieron tratamiento satisfactorio, 2 no cumplían con criterios para manejo médico:

Paciente #1, β -hCG inicial: 7,767.00 mIU/mL, sin disminución posterior a primera dosis (aumentó 38%); ameritó segunda dosis, con la que mostró disminución paulatina de β -hCG (figura 2). Saco gestacional previo al tratamiento de 49 x 42 x 38 mm, posterior a las dos dosis aplicadas, se reportó salpinge sin alteraciones.

No cumplía con criterio ni por β -hCG, ni por dimensiones de saco gestacional, sin embargo tuvo resultado satisfactorio, incluso logró gestación 3 meses posteriores al tratamiento (cuadro 1).

Paciente #4, contaba con β -hCG inicial de 6,522.0 mIU/mL, con disminución > 15% el día 4 y disminución progresiva de β -hCG. Saco gestacional con dimensión mayor de 27 mm, esbozo embrionario presente con LCC de 3 mm, sin frecuencia cardiaca fetal; a pesar de esbozo embrionario (predictor de resultado negativo), tuvo un resultado satisfactorio (cuadro 1).

De 10 pacientes estudiadas, 7 tuvieron tratamiento satisfactorio (cuadro 1), 3 tratamiento no satisfactorio (cuadro 2), ameritando tratamiento quirúrgico; 2 por ectópico roto, una por ectópico no roto, pero con persistencia de β -hCG elevada, aumento de volumen del saco gestacional y saco vitelino presente cuando previamente no era visible. El estudio histopatológico confirmó en los 3 casos embarazo ectópico (cuadro 3).

DISCUSIÓN

Se evaluó de forma retrospectiva la experiencia del tratamiento médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato, incluyéndose 10 pacientes de enero 2020, a enero 2021. El tratamiento se consideró satisfactorio en 7 pacientes y no satisfactorio en 3 pacientes.

Todas las pacientes contaban con β -hCG inicial (predicador pronóstico más importante de falla al tratamiento), realizada el día de aplicación de metotrexato (día 0). Lo ideal es realizar β -hCG el día 4 posterior a la aplicación; como se observa en el cuadro 4, solo en 3 de 10 pacientes se realizó β -hCG el día 4, en 2 casos el día 3, en 3 de 10 el día 5, una paciente el día 6 y otra el día 7. Esto debido a no contar con β -hCG sábado y domingo y no acudir la paciente el día establecido a su cita para β -hCG.

Lo anterior genera variaciones en seguimiento, conducta y resultados. Seguir el protocolo terapéutico es importante para detectar casos de posible falla, los que se podrían beneficiar de segunda dosis y los que tienen posibilidad de éxito terapéutico; lo ideal sería contar con β -hCG el día 4 posterior al tratamiento en todos los casos y concientizar a las pacientes de acudir a sus citas.

No se reportó ningún efecto adverso al metotrexato; se considera tratamiento seguro si no existe contraindicación para su uso, comorbilidades previas, dosis adecuada y sin alteraciones bioquímicas (6 de 10 pacientes no contaban con pruebas de función hepática y renal).

Una gran ventaja del tratamiento médico es el futuro reproductivo, ya que disminuye la morbimortalidad del procedimiento quirúrgico y puede preservar la fertilidad, evitando salpingectomía; se ha demostrado que el uso de metotrexato no tiene efectos adversos sobre la reserva ovárica, se ha cuantificado el número de ovocitos en pacientes que recibieron tratamientos de fertilidad antes y después del tratamiento con metotrexato, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el conteo de ovocitos.

De 10 pacientes, 6 tenían antecedente de gestación previa a término, 3 contaban solamente con antecedente de aborto y una era primigesta. El tiempo del estudio (1 año) es muy corto para evaluar fertilidad posterior al tratamiento en pacientes sin paridad satisfecha, sin embargo, una paciente con deseo de gestación, logró de forma espontánea embarazo 3 meses posteriores al tratamiento, por lo que es excelente opción para pacientes sin paridad satisfecha, pérdida gestacional recurrente, o primigestas.

Debido al poco tiempo de instalarse en nuestro hospital este tratamiento, no se cumplió en todas las pacientes el protocolo establecido según bibliografía revisada, esta investigación analiza las características de las pacientes, aspectos positivos y negativos del tratamiento, conducta médica empleada, haciendo énfasis en errores y abriendo un área de oportunidad para mejorarlos.

Es de vital importancia difundir la información de esta opción terapéutica y ponerla en práctica más seguido en pacientes bien seleccionadas.

CONCLUSIONES.

El manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato es satisfactorio en pacientes bien seleccionadas, que cumplan criterios de selección y predictores de buen pronóstico, de lo contrario, aumenta el riesgo de procedimiento quirúrgico. Debe individualizarse cada caso y seleccionar pacientes posterior a una evaluación completa, ya que algunas pacientes que no cumplen con los criterios, pueden tener tratamiento satisfactorio.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Diagnóstico y tratamiento del embarazo ectópico en mujeres de edad reproductiva en segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaria de Salud; 3 de octubre del 2013. [GER681.pdf](#) (salud.gob.mx)
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/ISSSTE_681_1_3_Embarazo_ectopico/GER681.pdf
- 2.- Webster K, Eadon H, Fishburn S, et al. Guideline Committee. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019 Nov 13;367:l6283. doi: 10.1136/bmj.l6283. PMID: 31722871.
- 3.- Elson CJ, Salim R, Potdar N, et al. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016;123:e15–e55.
- 4.- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(3):638-644.
- 5.- 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. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2019 May;133(5):1059.
- 6.- Kim J, Jung YM, Lee DY, et al. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Jan;60(1):79-86. doi: 10.5468/ogs.2017.60.1.79.
- 7.- Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(3):417-423.
- 8.- Hawrylyshyn K, McLeod SL, Thomas J, et al. Methotrexate for the treatment of unruptured tubal ectopic pregnancy. *CJEM*. 2019;(3):391-394

- 9.- Pérez-Martín L, De León Luis J, Gámez-Alderete F, et al. Tratamiento laparoscópico de una gestación ectópica tubárica gemelar monocorial monoamniótica espontánea. Caso clínico. *Ginecol Obstet Mex.* 2013;(10):612-615.
- 10.- Zafer E, Kahraman Cetin N, Turan OD, et al. Common Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms (A1298C & C677T) in Ectopic Trophoblasts and Methotrexate Treatment Failure in Tubal Pregnancies. *Ginekol Pol.* 2018;89(10):536-540.
- 11.- Song T, Kim MK, Kim ML, et al. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2016;(2):332-338.
- 12.- Yang C, Cai J, Geng Y, et al. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):383-391.
- 13.- Mergenthal MC, Senapati S, Zee J, et al. Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Nov;215(5):590.e1-590.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.040.
- 14.- Tabatabaai Bafghi A, Zaretezerjani F, Sekhavat L, et al. Fertility outcome after treatment of unruptured ectopic pregnancy with two different methotrexate protocols. *Int J Fertil Steril.* 2012;6(3):189-194.
- 15.- Baggio S, Garzon S, Russo A, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(1):259-268.
- 16.- Ohannessian A, Loundou A, Courbière B, et al. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014 Sep;29(9):1949-56. doi: 10.1093/humrep/deu174.

17.- Hsu JY, Chen L, Gumer AR, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):49.e1-49.e10.

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

EXPERIENCIA DEL MANEJO MÉDICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO TUBÁRICO CON METOTREXATO.

Fecha:	Número de registro:				
Edad	Peso	Talla	IMC		
Gesta	Partos	Cesáreas	Abortos	Ectópico	Mola
Ectópicos previos					
FUM		Ritmo	Tipo: I	Tipo II	
MPF		Desde cuándo:			
Antecedente de píldora del día después:		Cuantas y cuando:			
Antecedente de DIU		Cuando:			
Cirugías abdominales/pélvicas previas:		Cuales:			
Tabaquismo	Alcoholismo	Drogas:			

Ultrasonido previo al tratamiento, embarazo ectópico tubárico no roto confirmado:

Fecha	Salpinge: Derecha/ izquierda	Dimensiones	Embrión (Si/No)	FCF (si/no)	Doppler (si/no)	Dimensiones Uterinas	EME en mm

Ultrasonido de seguimiento posterior al tratamiento:

Fecha	Salpinge: Derecha/ izquierda	Dimensiones	Embrión (Si/No)	FCF (si/no)	Doppler (si/no)	Dimensiones Uterinas	EME en mm

Fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana previo al tratamiento

Fecha:	Cuantificación:
--------	-----------------

--	--

Fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana posterior al tratamiento

Fecha:	Día del tratamiento:	Cuantificación:	Disminución en % respecto al anterior:

Administración de metotrexato:

Numero de dosis:	Fecha administrada	Vía de administración	Dosis administrada:
1			
2			
3			
4			

Laboratorios previos al inicio del tratamiento: Fecha de la toma:

Leucocitos:	Neutrófilos:	Linfocitos:
Hemoglobina	Hematocrito:	Plaquetas:
Glucosa	Creatinina	Ácido úrico:
TGO	TGP	DHL
BT0	BI	BD
TP	TTP	INR
Fibrinógeno	Otros:	

Efectos adversos al metotrexato:

Fecha:	Cuales:

Resultado final del tratamiento médico con metotrexate:

Fecha:	Satisfactorio	Quirúrgico.
--------	---------------	-------------

CUADROS.

Cuadro 1.- Características de pacientes tratadas con metotrexato que tuvieron tratamiento satisfactorio.

#	β-hCG previo tratamiento	Ultrasonido previo tratamiento	Dosis	β-hCG posterior a tratamiento	Disminuyo 15%	2da β-hCG	3ra β-hCG	Cumplió criterios
#1	7,767.00	49x42x38mm	50 mg IM	10,474.00	No, 2da dosis 75 mg IM	4,231.00	343.01	No
#2	1,408.96	8x10mm	50 mg IM	96.87	Si	-	-	Si
#3	2,237.00	21x20x17mm	100mg IM	1,103.47	Si	606.61	159.38	Si
#4	6,522.00	LCC 3mm, 5 SDG,no FCF	100mg IM	4,046.00	Si	2,443.00	238.89	No
#5	3,681.00	21x19x12mm	100mg IM	2,395.00	Si	1,208.41	-	Si
#6	2,651.00	15x9x9mm	100mg IM	2,176.00	Si	319.07	0.41	Si
#9	976.84	14x14x12mm	100mg IM	595.26	Si	-	-	Si

β-hCG.- Gonadotropina coriónica humana (mIU/mL)

IM.- Intramuscular

Cuadro 2.- Características de pacientes tratadas con metotrexato que tuvieron tratamiento no satisfactorio.

#	β-hCG previo tratamiento	Ultrasonido previo tratamiento	Dosis	β-hCG posterior a tratamiento	Disminuyó 15%	Ameritó segunda dosis	2da β-hCG	Cumplió criterios
#7	3,853.0	20x18x1 mm	100mgIM	1,17.57	Si	No	No	Si
#8	5,046.00	18x16x1 mm	100mgIM	9,984.00	No	No	7,756.0	No
#10	11,194.00	21x20x1 mm	100mgIM	9,722.00	No, 13%	Si, 100mgIM	6,075.0	No

β-hCG.- Gonadotropina coriónica humana (mIU/mL)

IM.-Intramuscular

Cuadro 3.- Características de pacientes con tratamiento no satisfactorio que ameritaron tratamiento quirúrgico.

Paciente#	Motivo de atención	Ultrasonido	Choque hipovolémico	Hallazgos quirúrgicos	Histopatología
#7	Dolor	31x31x28mm Líquido libre 59cc.	No	Derecho, 3x3cm hemoperitoneo 50cc	Embarazo ectópico tubárico roto
#8	Dolor	42x29x39mm Escaso líquido libre	No	Hemoperitoneo 100cc	Embarazo ectópico tubárico roto
#10	Dolor	24x22x19mm No líquido libre	No	Izquierdo, 4x3cm, No roto.	Embarazo ectópico

Cuadro 4.- Comportamiento de β -hCG posterior a primera dosis de metotrexato.

# / día	0	1	2	3	4	5	6	7
#1	7,767.00	-	-	-	10,474.00 + 38.8%	-	-	-
#2	1,408.96	-	-	-	-	-	-	96.87 - 93.1%
#3	2,237.00	-	-	-	-	1,103.47 - 50.6%	-	-
#4	6,522.00	-	-	-	4,046.00 - 37.9%	-	-	-
#5	3,681.00	-	-	2,395 - 39.4%	-	-	-	-
#6	2,651.00	-	-	-	-	2,176.00 - 17.9%	-	-
#7	3,853.00	-	-	-	-	-	1,177.57 - 64.4%	-
#8	5,046.00	-	-	-	-	9,984.00 + 97.8%	-	-
#9	976.84	-	-	-	595.26 - 39.0%	-	-	-
#10	11,194.00	-	-	9,722.00 - 13.1%	-	-	-	-

β -hCG.- Gonadotropina coriónica humana fracción β (mIU/mL)

Los resultados expresan el valor total de β -hCG y el porcentaje de aumento (+) o disminución (-).

FIGURAS.

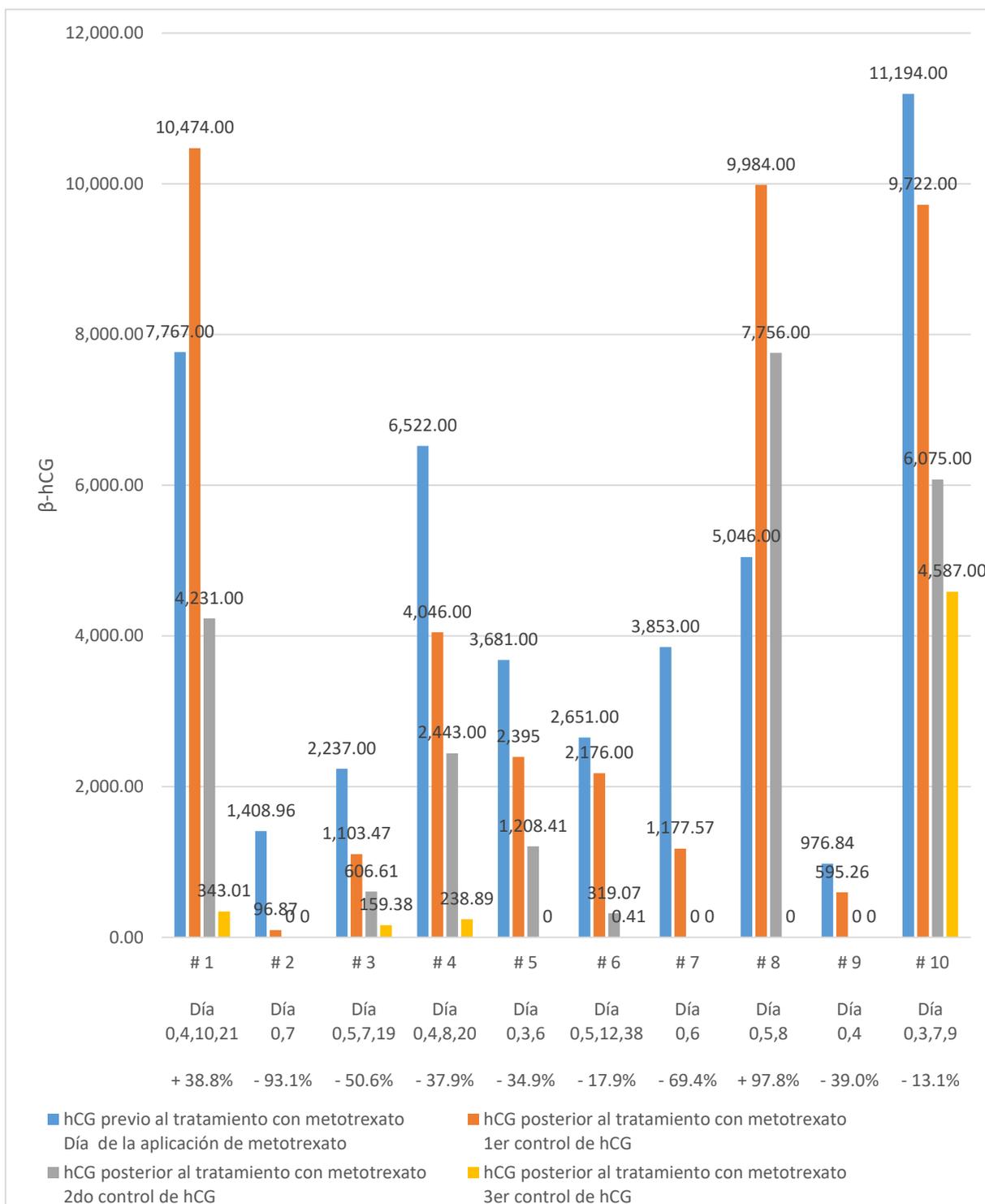


Figura 1.- Comportamiento de β -hCG en pacientes que recibieron tratamiento médico con metotrexato.

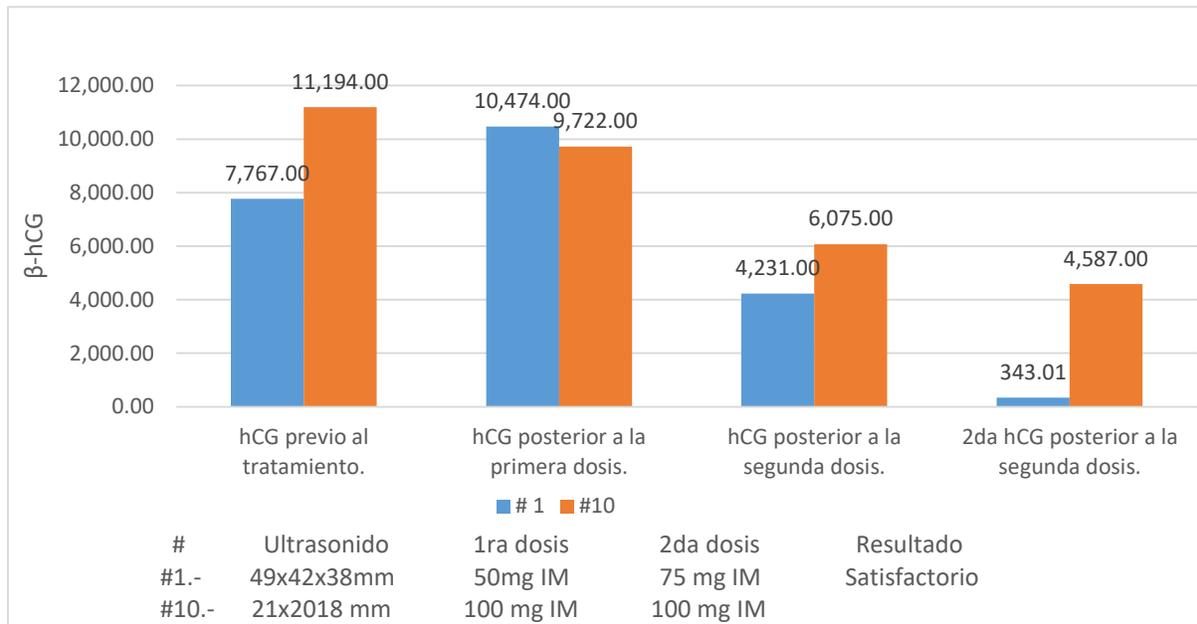


Figura 2.- Pacientes que recibieron segunda dosis de metotrexato.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4
"LUIS CASTELAZO AYALA"



Declaración de Autenticidad y No Plagio

Por el presente documento, yo Anahí Ayala Fregoso alumno de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado "Experiencia del manejo médico del embarazo ectópico tubárico con metotrexato" y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas "strictu sensu", así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

ANAHI AYALA FREGOSO

NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE



Ciudad de México, a 06 de Agosto de 2021.