

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

2

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

209179

FUTURO REPRODUCTIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. J. ROBERTO AHUED AHUED

DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
GINECOOBSTETRA

PRESENTA:

DR. RICARDO ADAME PINACHO

DIRECTOR DE TESIS

DR. GONZALO MÁRQUEZ



INPer

MÉXICO D.F.

AGOSTO DEL 2001



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.

DEDICATORIA

a Dios

quien sin nada podría

a mis Padres

Por haberme dado las bases para lograr mis sueños

a Itzel

Quien con su amor y compañía me ha permitido continuar a pesar de las dificultades. Te Amo Itzel.

a Demi y Keny

Por ser mi inspiracion y mi esperanza

a mis Maestros (en particular al Dr. Jorge Beltran)

Los que me han enseñado lo que se debe hacer y lo que no se debe hacer incluso mas alla de la ginecologia y la obstetricia.

a las pacientes y sus bebes

Ofreciendoles una disculpa por lo que se pudo haber hecho y no se hizo.

A todos

GRACIAS

RICARDO

INDICE

INTRODUCCION	1
DEFINICION	1
FORMAS	1
EPIDEMIOLOGIA	2
FACTORES DE RIESGO	2
PATOLOGIA Y GENETICA	4
DIAGNOSTICO	6
ENFERMEDAD TROFOBlastica PERSISTENTE	9
CLASIFICACION DEL NIVEL DE RIESGO	14
TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ETG	17
SEGUIMIENTO	19
MATERIAL Y METODOS	21
RESULTADOS	21
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34

FUTURO REPRODUCTIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INTRODUCCION

La fertilidad en la pareja y en particular en la mujer juega un papel muy importante en la sociedad mexicana; principalmente por el contexto de marginación al que se tiene sometida a la mujer aun en nuestros días, en donde si la mujer no es capaz de producir hijos entonces es practicamente un producto de consumo el cual es susceptible de cambiarse por encontrarse descompuesto.

En este contexto, la fertilidad posterior a un embarazo molar cobra particular importancia por tratarse de una patología poco comprensible para la mujer por su origen placentario y mas aun por el varón quien no se considera responsable por el origen de la neoplasia. La información documentada y clara sobre el futuro reproductivo en este tipo de pacientes se convierte así en una necesidad de vital importancia que puede ayudar a un apego al tratamiento y seguimiento por parte de las pacientes y sus familiares.

DEFINICION

La norma numero 19 del Instituto Nacional de Perinatología en su edición de 1998 define a la Enfermedad Trofoblastica Gestacional (ETG) como un grupo de alteraciones de la gestación benignas y malignas, caracterizadas por la proliferación, en grados variables, de las células sinciciales y de Langhans del trofoblasto, por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de la hormona gonadotrofina coriónica (hGC), acompañadas o no de embrión o feto(27).

FORMAS

Existen cuatro formas de la ETG desde el punto de vista clinicopatológico:

- 1) Mola Hidatidiforme con dos sindromes:
 - a) Mola hidatidiforme completa o clásica.
 - b) Mola hidatidiforme parcial o incompleta.
- 2) Mola invasora.

FUTURO REPRODUCTIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INTRODUCCION

La fertilidad en la pareja y en particular en la mujer juega un papel muy importante en la sociedad mexicana; principalmente por el contexto de marginación al que se tiene sometida a la mujer aun en nuestros días, en donde si la mujer no es capaz de producir hijos entonces es prácticamente un producto de consumo el cual es susceptible de cambiarse por encontrarse descompuesto.

En este contexto, la fertilidad posterior a un embarazo molar cobra particular importancia por tratarse de una patología poco comprensible para la mujer por su origen placentario y mas aun por el varón quien no se considera responsable por el origen de la neoplasia. La información documentada y clara sobre el futuro reproductivo en este tipo de pacientes se convierte así en una necesidad de vital importancia que puede ayudar a un apego al tratamiento y seguimiento por parte de las pacientes y sus familiares.

DEFINICION

La norma numero 19 del Instituto Nacional de Perinatología en su edición de 1998 define a la Enfermedad Trofoblastica Gestacional (ETG) como un grupo de alteraciones de la gestación benignas y malignas, caracterizadas por la proliferación, en grados variables, de las células sincitiales y de Langhans del trofoblasto, por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de la hormona gonadotrofina coriónica (hGC), acompañadas o no de embrión o feto(27).

FORMAS

Existen cuatro formas de la ETG desde el punto de vista clinicopatológico:

- 1) Mola Hidatidiforme con dos síndromes:
 - a) Mola hidatidiforme completa o clásica.
 - b) Mola hidatidiforme parcial o incompleta.
- 2) Mola invasora.

FUTURO REPRODUCTIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INTRODUCCION

La fertilidad en la pareja y en particular en la mujer juega un papel muy importante en la sociedad mexicana; principalmente por el contexto de marginación al que se tiene sometida a la mujer aun en nuestros días, en donde si la mujer no es capaz de producir hijos entonces es practicamente un producto de consumo el cual es susceptible de cambiarse por encontrarse descompuesto.

En este contexto, la fertilidad posterior a un embarazo molar cobra particular importancia por tratarse de una patología poco comprensible para la mujer por su origen placentario y mas aun por el varón quien no se considera responsable por el origen de la neoplasia. La información documentada y clara sobre el futuro reproductivo en este tipo de pacientes se convierte asi en una necesidad de vital importancia que puede ayudar a un apego al tratamiento y seguimiento por parte de las pacientes y sus familiares.

DEFINICION

La norma numero 19 del Instituto Nacional de Perinatología en su edición de 1998 define a la Enfermedad Trofoblastica Gestacional (ETG) como un grupo de alteraciones de la gestación benignas y malignas, caracterizadas por la proliferación, en grados variables, de las células sincitiales y de Langhans del trofoblasto, por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de la hormona gonadotrofina coriónica (hGC), acompañadas o no de embrión o feto(27).

FORMAS

Existen cuatro formas de la ETG desde el punto de vista clinicopatológico:

- 1) Mola Hidatidiforme con dos sindromes:
 - a) Mola hidatidiforme completa o clásica.
 - b) Mola hidatidiforme parcial o incompleta.
- 2) Mola invasora.

- 3) Coriocarcinoma gestacional.
- 4) Tumor trofoblástico del sitio placentario

Estos cuatro tipos presentan algunas características en común como son la elaboración de un marcador tumoral (hGC), una sensibilidad inherente a la quimioterapia, la relación inmunológica entre la enfermedad y su huésped y el hecho de generarse del corion fetal que es genéticamente diferente al de la madre(1).

EPIDEMIOLOGIA

La mala definición de la enfermedad en cuanto a su origen y su manejo estadístico ha generado que la epidemiología de esta patología no sea bien definida. Se maneja que en los Estados Unidos la ETG contribuye con el 1% de los cánceres ginecológicos(4)), en Asia se considera su frecuencia como 1 cada 500 nacimientos(5).

En México se presentan múltiples problemas metodológicos para corroborar una incidencia real del padecimiento como son la gran cantidad de nacimientos sin atención médica, la falta de conocimiento del personal de salud para el reporte estadístico, la valoración de la incidencia según hospitales de concentración que no son equiparables a los cálculos de población abierta entre otros.

Se han publicado diferentes reportes(7, 8) que van desde 1 en 144 nacimientos en el Hospital Universitario de Puebla, hasta incidencias de 1 en cada 681 casos en el Centro Médico de Torreón(6) encontrándose una media de 1 caso en cada 414 nacimientos, esta media concuerda con la incidencia encontrada en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en donde la incidencia para este año es de 1 en cada 406 casos.

No se sabe en realidad el porque de fluctuaciones tan importantes comparativamente entre diferentes naciones suponiéndose una mezcla entre las deficiencias metodológicas y diferentes factores ambientales o genéticos aun no identificados.

FACTORES DE RIESGO

Entre los principales factores vinculados al origen de la ETG se encuentran(9):

3) Coriocarcinoma gestacional.

4) Tumor trofoblastico del sitio placentario

Estos cuatro tipos presentan algunas características en común como son la elaboración de un marcador tumoral (hGC), una sensibilidad inherente a la quimioterapia, la relación inmunológica entre la enfermedad y su huesped y el hecho de generarse del corion fetal que es genéticamente diferente al de la madre(1).

EPIDEMIOLOGIA

La mala definición de la enfermedad en cuanto a su origen y su manejo estadístico ha generado que la epidemiología de esta patología no sea bien definida. Se maneja que en los Estados Unidos la ETG contribuye con el 1% de los canceres ginecológicos(4)), en Asia se considera su frecuencia como 1 cada 500 nacimientos(5).

En México se presentan múltiples problemas metodológicos para corroborar una incidencia real del padecimiento como son la gran cantidad de nacimientos sin atención médica, la falta de conocimiento del personal de salud para el reporte estadístico, la valoración de la incidencia según hospitales de concentración que no son equiparables a los cálculos de población abierta entre otros.

Se han publicado diferentes reportes(7, 8) que van desde 1 en 144 nacimientos en el Hospital Universitario de Puebla, hasta incidencias de 1 en cada 681 casos en el Centro Médico de Torreón(6) encontrándose una media de 1 caso en cada 414 nacimientos, esta media concuerda con la incidencia encontrada en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en donde la incidencia para este año es de 1 en cada 406 casos.

No se sabe en realidad el porque de fluctuaciones tan importantes comparativamente entre diferentes naciones suponiéndose una mezcla entre las deficiencias metodológicas y diferentes factores ambientales o genéticos aun no identificados.

FACTORES DE RIESGO

Entre los principales factores vinculados al origen de la ETG se encuentran(9):

1)Edad: La edad materna mayor a 35 años de edad se encuentra relacionada con un incremento importante en la presentación de la ETG llegando a ser hasta 5 veces mayor la incidencia en pacientes mayores de 40 años de edad. Algunos estudios han referido un incremento de 1.5 a 2 veces en pacientes menores de 20 años.

Algunos autores han referido un incremento en la incidencia de ETG en casos en donde la edad paterna es mayor a los 45 años aunque esta relacion no ha sido bien determinada(10).

2)Grupo Etnico: Diversos estudios han demostrado diferencias en cuanto a la presentacion en grupos raciales, sin embargo algunos datos son tan poco especificos como aquellos en donde se observa que la raza negra puede tener incidencias mayores, menores o iguales que la raza blanca. Los datos mas confiables demuestran que la incidencia en pacientes asiaticas son hasta 3 veces mayores que en el resto del mundo(11).

3)Algunos estudios han mencionado una disminucion de la presentación de ETG en pacientes con alta ingesta de vitamina A o en pacientes con baja ingesta de grasas de origen animal(12).

4)Antecedentes de ETG: Este antecedente se ha vinculado de manera muy importante con la presencia de coriocarcinoma encontrandose reportes que van desde 29 hasta 83% de antecedentes de ETG en casos de coriocarcinoma(13).

5)Antecedentes obstetricos: La ETG se presenta asociada hasta en un 200% con casos de perdida gestacional recurrente del primer trimestre y se presenta hasta en un 70% de los casos en pacientes nuliparas(14).

6)Grupo Sanguineo: Se menciona que aquellas pacientes con grupo sanguineo A que tienen como pareja varones con grupo sanguineo O presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar Coriocarcinoma que aquellas pacientes con grupo sanguineo A relacionada con varones con grupo A(15).

7)Tabaquismo: Se ha demostrado que el antecedente de tabaquismo se encuentra relacionado hasta el doble de los casos en comparacion con mujeres que nunca han fumado incrementandose la frecuencia en pacienes que han fumando mayor cantidad de cigarros y en las que han fumado mayor tiempo.

PATOLOGIA Y GENETICA

Desde el punto de vista histopatológico la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en sus cuatro presentaciones comparte dos características:

1) Degeneración quística o hidropica de las vellosidades coriales: Esta característica en muchas ocasiones puede ser observada desde el examen macroscópico.

2) Hiperplasia del trofoblasto: en donde se requiere que el sincitiotrofoblasto solo o con el citotrofoblasto se encuentren en exceso rodeando la total circunferencia de la vellosidad.

A la degeneración quística de las vellosidades coriales sin hiperplasia del trofoblasto se le debe considerar como aborto hidropico.

Cada uno de los cuatro tipos de Enfermedad Trofoblástica Gestacional cuenta con características histopatológicas independientes que se describen a continuación:

a) **MOLA HIDATIDIFORME:** Se caracteriza por edema vesicular de las vellosidades placentarias y en general ausencia de feto. Se observa proliferación microscópica del trofoblasto con diversos grados de hiperplasia y displasia. Las vellosidades corionicas están llenas de líquido y distendidas, con escasos vasos sanguíneos. Existen dos síndromes de mola hidatidiforme en base a criterios citogenéticos y morfológicos (16, 17, 18).

Mola Hidatidiforme Completa o Clásica

Proliferación trofoblástica anormal, benigna, sin embrión genéticamente constituida por un complemento cromosómico 46XX, con haploides paternos idénticos, sin cromosoma materno, es decir es de origen androgénico. Existiendo diferentes mecanismos como la **Endorreplicación** en donde el desarrollo ocurre después de la fertilización de un óvulo por un espermatozoide haploide. La duplicación de los cromosomas espermáticos ocurren con el núcleo del huevo ausente o inactivado teniendo el cariotipo 46XX (completamente homocigoto) o 46YY, aunque este último no es viable y no logra implantarse. El 75 al 85% de las molas completas se producen por este mecanismo. Otro mecanismo sería la **Dispermia** consistente en la fertilización de un óvulo vacío o anucleado por dos

espermatozoides haploides, resultando una mola heterocigota, ya sea 46XX o 46XY presentandose este mecanismo en el 15 al 25% de los casos. Otro mecanismo es la **Diplospermia** en donde la fertilización de un óvulo anucleado se realiza por un espermatozoide diploide, el cual es producto de una falla en la primera o segunda división meiótica siendo este el mecanismo menos frecuente. Cerca del 18% de las molas clásicas llegan a malignizarse.

Las molas completas generan aglomerados trofoblasticos intervellosos. Existen dos características diagnosticas importantes en estos casos, por un lado los espacios en forma de hendidura o cisterna, que preceden la franca cavitación de las vellosidades y la proliferación circunferencial del trofoblasto solo en algunas vellosidades terminales aisladas.

Mola Hidatidiforme Parcial (19)

Concepción anormal benigna que contiene elementos embrionarios o fetales en cuya placenta se encuentran vellosidades anormales una de vellosidades grandes quísticas y otra de vellosidades pequeñas y fibroticas. Genéticamente es consecuencia de la fecundación de un óvulo aparentemente normal (23X) por dos espermatozoides (23X y 23Y) o por un solo espermatozoide que duplicara su información posteriormente o fertilización por un espermatozoide diploide, conformandose un cariotipo de 69 cromosomas (69XXX, 69XXY o 69XYY) denominandose Triploidia diantrica. Cerca del 2% de las molas parciales llegan a sufrir cambios de malignidad.

Un patron caracteristico son las proyecciones en forma de espuelas del sinciotrofoblasto, que se alejan de la membrana basal hacia el espacio intervelloso. Se pueden encontrar irregularidades en los contornos de las vellosidades acompañadas de inclusiones trofoblasticas en el estroma de las mismas. Tambien se pueden encontrar celulas del estroma de las vellosidades con nucleos grandes, y un patron vascular fetal caractristico con vasos capilares mas grandes anastomosados, con una capa muscular inapropiada para su localización en las vellosidades terminales.

b)MOLA INVASORA: El trofoblasto penetra al espesor del miometrio y a las venas, lo que favorece su diseminación fuera del utero. En general es benigna porque regresa espontaneamente, pero puede persistir y progresar a la malignidad.

c) **CORIOCARCINOMA GESTACIONAL:** Es la proliferación maligna progresiva y rápidamente metastatizante, del tejido citotrofoblastico consistente en islas de citotrofoblasto rodeadas y separadas por sinciciotrofoblasto multinucleado, demostrando un patron bifasico o plexiforme. El sinciciotrofoblasto generalmente se observa como un laberinto rodeando los espacios vasculares maternos, sin vellosidades coriales.

Se puede originar despues de cualquier tipo de gestacion observandose el antecedente de mola hidatidiforme en un 45% de los casos, el embarazo de termino en el 25% y el embarazo ectopico en el 5%

Macroscopicamente el coriocarcinoma se caracteriza por la presencia macroscopica de nodulos hemorragicos de tamaño variable que invaden y destruyen el miometrio.

El analisis citogenetico de lineas celulares de coriocarcinoma han demostrado alteraciones numericas y estructurales, pero son predominantemente diploides.

d) **TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO:** Es la proliferación anormal de celulas intermediarias citotrofoblasticas del sitio de implantación de la placenta. Es poco frecuente, comportandose en el 90% de los casos en forma benigna mientras que el otro 10% se comporta en forma muy agresiva la cual no responde a quimioterapia siendo en muchos casos mortal por lo que una vez diagnosticada se recomienda realizar histerectomia. El 95% de los casos se presentan posterior a embarazo de termino (20).

Se compone de celulas mononucleares con abundante citoplasma. El citoplasma puede teñirse desde claro hasta eosinofilico. Se ha asociado a la cuenta mitotica mayor de 5 por 10 campos de alto poder, citoplasma claro y necrosis del tumor como características de mal pronostico.

En la mayoría de los casos se reportan como diploides y ocasionalmente tetraploides.

DIAGNOSTICO

PRESENTACION CLINICA (21)

MOLA COMPLETA

Dentro de las principales manifestaciones clinicas de esta patologia tenemos:

a) **Hemorragia transvaginal:** Es el mas comun de los signos presentandose hasta en el 97% de los casos. Esta ocasionado por la separación de la decidua con rompimiento

de vasos maternos generandose con esto retencion de volúmenes sanguíneos considerables que provocan distension de la cavidad uterina. Es frecuente encontrar en estas pacientes anemia.

b)Crecimiento uterino excesivo: En aproximadamente la mitad de los casos se encuentra un crecimiento uterino discordante con respecto a la edad gestacional encontrandose mayor para la amenorrea. Este dato se presenta por una expansion de la cavidad uterina por tejido corionico y la retencion sanguínea. Este signo se asocia generalmente con niveles elevados de hGC.

c)Preeclampsia:Se observa hasta en el 27% de las pacientes con mola completa, presentandose hipertension, proteinuria, hiperreflexia pero con una rara progresion a eclampsia, una de las características principales es la aparicion a edades gestacionales tempranas incluso antes de las 20 semanas de gestacion.

d)Hiperemesis gravidica. Se presenta en el 25% de las pacientes con mola completa, particularmente en aquellas con utero mayor al esperado por la amenorrea y con valores de hGC elevados.

e)Hipertiroidismo: aunque poco frecuente (7% de los casos) se debe considerar esta posibilidad en aquellas pacientes que presenten taquicardia, piel caliente, temblor fino distal, y se confirma el diagnostico detectando niveles sericos de triyodotironina y tiroxina. El hipertiroidismo se observa casi exclusivamente en pacientes con niveles sericos muy elevados de hGC. Algunos investigadores sugieren que la hGC es un estimulante de tiroides. Otros especulan sobre la presencia de una tirotropina corionica, la cual no se ha aislado todavia.

f)Embolizacion trofoblastica: el 2% de las pacientes con mola hidatidiforme presentan insuficiencia respiratoria, generalmente asociada a crecimiento uterino excesivo y niveles elevados de hGC. Estas pacientes presentan dolor precordial, disnea, taquipnea, y taquiardia. A la auscultacion se escuchan estertores crepitantes y la placa de torax puede mostrar infiltrados pulmonres bilaterales. Pueden llegar a requerir ventilacion asistida. La insuficiencia respiratoria puede deberse a embolizacion trofoblastica o a complicaciones cardiopulnares de una tormenta tiroidea, preeclampsia o reemplazo hidrico excesivo.

g) Quistes tekaluteinicos: Se presentan en aproximadamente el 50% de las pacientes con mola completa siendo generalmente mayores a 6 cm. Estos se presentan porque los niveles elevados de hGC producen hiperestimulacion ovarica. Son dificiles de palpar, ya que el utero tambien se encuentra aumentado de tamaño. Despues de la evacuacion de la mola, estos quistes desaparecen en 2 a 4 meses.

h) Ausencia de latido cardiaco fetal y partes fetales: evidentemente explicado por la ausencia de tejido fetal.

i) Expulsion de vesiculas: Por la friabilidad del tejido corionico en casi el 50% de los casos se presenta junto con la hemorragia la expulsion de vesiculas caracteristicas (hidatides).

MOLA PARCIAL

La pacientes con mola parcial comparten muchos de los signos de la mola completa pero en menor intensidad.

a) Hemorragia transvaginal: se presenta aproximadamente en el 70% de los casos. Generalmente se realiza diagnostico diferencial con aborto incompleto, huevo muerto y retenido o aborto diferido.

b) Crecimiento uterino excesivo: Se presenta solo en el 4% de las pacientes.

c) Preeclampsia: se presenta solamente en el 2% de los casos iniciando en etapas mas avanzadas del embarazo.

d) Otros: La presencia de quistes tekaluteinicos, hiperemesis gravidica o hipertiroidismo es poco frecuente en estos casos. Los niveles de hGC ocasionalmente (6%) sobrepasan las 100,000 UI/ml.

f) Frecuencia cardiaca fetal y partes fetales: En estos casos si se puede localizar la FCF por presentarse formacion del feto.

MOLA INVASORA Y CORIOCARCINOMA

El cuadro clinico varia considerablemente con respecto a la mola hidatidiforme basandose principalmente en sospechas diagnosticas o diagnosticos de exclusion sospechandose su presencia principalmente en los siguientes casos:

a) Hemorragia uterina continua despues de la evacuacion molar u otro evento obstetrico.

b) Hemorragia por lesiones metastasicas.

c) Perforacion uterina.

d) Utero crecido e irregular.

e) Dolor en hipocondrio derecho por metastasis hepaticas que distienden la capsula de Glisson.

f) Sintomas pulmonares sugestivos de metastasis, embolia trofoblastica y hemorragia.

g) Sintomas de sistema nervioso: por metastasis cerebrales.

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO

El cuadro clinico es inespecifico solo presentandose como dato para la orientacion hemorragia persistente en el puerperio y subinvolucion uterina.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA PERSISTENTE

En la mayoria de los casos la enfermedad trofoblastica gestacional se resuelve con la sola evacuacion de la cavidad uterina sin embargo aproximadamente en el 20% de las pacientes se presenta una persistencia y progreso de la

enfermedad convirtiendose en localmente invasora o metastasica.

Se considera que existe un tumor trofoblastico persistente si despues de 8 semanas de la evacuacion la cuantificacion de la fraccion beta de hGC se mantiene estable, se eleva, o si despues de haberse negativizado, reaparece aun con cifras bajas.

El tumor trofoblastico persistente (TTP) se encuentra precedido en el 50% de los casos por mola hidatidiforme, en el 25% de los casos por aborto y en el 25% por embarazos normales. La persistencia de actividad trofoblastica despues de un embarazo normal generalmente se asocia a coriocarcinoma.

Tumor trofoblastico persistente no metastasico

El tumor trofoblastico gestacional localmente invasor generalmente presenta los siguientes sintomas:

1) Hemorragia transvaginal irregular.

2) Quistes tecaluteinicos.

3) Subinvolucion uterina o crecimiento uterino asimetrico.

El tumor trofoblastico puede perforar el miometrio causando hemorragia intraperitoneal, o erosionar los vasos uterinos provocando hemorragia transvaginal. Un tumor voluminoso y necrotico puede ser un buen medio de cultivo para infecciones, produciendo leucorrea fetida y dolor pelvico.

Tumor trofoblastico persistente metastasico

El tumor trofoblastico persistente metastasico se desarrolla en aproximadamente el 4% de las pacientes despues de la evacuacion de un embarazo molar. Las metastasis generalmente se asocian a coriocarcinoma, aunque en la actualidad una vez que se a hecho el diagnostico de tumor trofoblastico persistente metastasico o no metastasico no esta indicado un segundo legrado para la confirmacion histologica por el riesgo de perforacion uterina y porque el tratamiento no varia independientemente del resultado.

Los sintomas de las metastasis pueden ser el resultado de hemorragia del foco metastasico. Los sitios mas frecuentes de metastasis son el pulmon en 80% de los casos, vagina en el 30%, pelvis en el 20%, higado en el 10% y cerebro en el 10%.

DIAGNOSTICO PARACLINICO

En la actualidad la mayoria los casos de ETG son diagnosticados por ultrasonograma incluso antes de iniciar con manifestaciones clinicas(22).

Los hallazgos ultrasonograficos varian dependiendo del tipo e incluso del trimestre en que se realice el estudio.

MOLA COMPLETA

1)Primer trimestre: Se observa generalmente un utero aumentado de tama;o que contiene una masa endometrial predominantemente ecogenica. Esta imagen es inespecifica y puede simular un aborto espontaneo o una formacion de coagulos. Las peque;as vesiculas, que pueden medir menos de 2mm de diametro al examen patologico, frecuentemente no se demuestran ultrasonograficamente.

Con el utrasonograma transvaginal se puede apreciar una masa de forma oval, ecogenica, dentro de un saco gestacional o como una masa heterogenea dentro de un utero aumentado de tama;o. En esta etapa tan temprana, las vesiculas son tan peque;as y con tantas interfases que la resolucio;n se limita mucho.

2)Segundo trimestre: el aspecto clasico de la mola completa en el segudo trimestre es la de un utero aumentado de tama;o que contiene numerosas estructuras quisticas que expanden la cavidad endometrial. Las vesiculas, que en esta etapa pueden medir de 2 a 3 cm de diametro pueden ser visualizadas facilmente con el transductor abdominal con el clasico patron de panal de abeja o tormenta de nieve. Sin embargo es necesario realizar un estudio transvaginal para evaluar la extension de la posible invasion miometrial de la enfermedad.

MOLA PARCIAL

Como se menciona anteriormente los cambios hidatidiformes en la mola parcial tienden a ser focales y menos avanzados que en una mola completa de la misma edad

gestacional. Pueden estar asociados a la presencia de un embrión, membranas amnióticas y circulación vellosa funcionante.

Se han descrito criterios ultrasonográficos para el diagnóstico de mola parcial. Naumoff menciona los siguientes:

a) Placenta excesivamente grande para la cavidad uterina y que contiene numerosos espacios quísticos.

b) Presencia de un saco gestacional, ya sea vacío o conteniendo ecos amorfos.

c) En caso de presencia de feto vivo o muerto su crecimiento es generalmente retardado.

Algunos autores describen como otro hallazgo ultrasonográfico una relación de los diámetros transversal y anteroposterior del saco gestacional de 1.5.

La coexistencia de un feto con cambios hidrópicos extensos en la placenta nos debe hacer pensar en la posibilidad de un embarazo gemelar con un feto normal y una mola completa. El diagnóstico requiere de confirmación patológica y citogenética.

MOLA INVASORA

Ultrasonográficamente se caracteriza por una masa esférica, ecogénica, bien definida localizada en el miometrio. Esto se asocia frecuentemente a niveles de hCG constantes o que han aumentado después de 8 semanas de la evacuación. Histológicamente es similar a la mola completa pero con invasión miometrial que no involucra al endometrio.

CORIOCARCINOMA

El aspecto ultrasonográfico del coriocarcinoma se describe como similar al de la mola invasora.

TUMOR TROFBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO

Por medio de ultrasonograma transvaginal se ha descrito una masa en la pared uterina posterior, con pequeñas estructuras quísticas que se piensa representan vasos sanguíneos dilatados (2).

Ultrasonograma Doppler

Esta tecnica ultrasonografica es de gran ayuda para el diagnostico de enfermedad trofoblastica persistente, la cual es frecuentemente menor que la mola original y que no es facilmente identificada con el ultrasonograma convencional. El flujo sanguineo de baja resistencia es significativamente menor en pacientes con enfermedad trofoblastica comparada con mujeres no embarazadas y embarazadas. Se ha encontrado que mujeres con mola invasora y coriocarcinoma, que tienen un flujo de baja resistencia en la arteria uterina eran significativamente mas propensas a desarrollar resistencia a la quimioterapia que aquellas con flujo de alta resistencia(24).

HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA

La hormona gonadotropina corionica (hGC) es el marcador serico mas confiable para la monitorizacion de la enfermedad trofoblastica gestacional tanto en el caso de resolucion espontanea como para el seguimiento en casos de enfermedad trofoblastica persistente.

La hGC es una hormona glucoproteica producida por el tejido trofoblastico del embarazo y de la enfermedad trofoblastica gestacional. Su estructura es similar a las hormonas hipofisarias consistiendo de dos subunidades la alfa y la beta, unidas no covalentemente. La subunidad alfa consiste de 92 aminoacidos que a pesar de su discreta heterogenicidad en la terminal amino, son esencialmente constantes entre las hormonas hipofisarias y placentarias. La subunidad beta por el contrario posee suficiente variabilidad estructural para conferir actividad biologica especifica a cada hormona constando de 145 aminoacidos, siendo esta ultima fraccion la ideal para el seguimiento especifico de la enfermedad trofoblastica(23).

Existen diversos metodos para la deteccion cualitativa del hGC sin embargo para el seguimiento de la enfermedad trofoblastica se requiere una deteccion cuantitativa por lo que se mencionan exclusivamente los metodos cuantitativos de medicion:

Radioinmunoensayo: esta basado en la inhibicion competitiva en la cual la union de hormona marcada radiactivamente a un numero limitado de sitios de union, es desplazado por la hGC presente en suero u orina agregada a las mezclas de incubacion. La confiabilidad del radioinmunoensayo de hGC esta en funcion de la especificidad del antisuero, para disminuir al maximo la reaccion cruzada con LH. Muchos laboratorios que usan el ensayo de subunidad beta para monitorizar la enfermedad trofoblastica gestacional manejan un valor de corte de 5mUI/ml.

Ensayo inmunorradiométrico: difiere del radioinmunoensayo en cuanto a que los sitios de unión se encuentran en exceso y no limitados, y es el anticuerpo y no la hormona la que lleva la marca radioactiva. Este estudio es más sensible, específico y más rápido que el radioinmunoensayo.

CLASIFICACIONES DEL NIVEL DE RIESGO

Existen varias clasificaciones. Las más utilizadas son: la de la FIGO, Hammond y colaboradores, y de la Organización Mundial de la Salud, y se basan en la observación de que las enfermas con factores de alto riesgo, requieren un tratamiento más agresivo que la monoterapia (25).

DIVISION EN FASE DE LA FIGO PARA LOS TUMORES TROFOBLASTICOS (25)

Fase	Descripción
Fase I	Enfermedad que se limita en forma estricta al cuerpo uterino.
Ia	Enfermedad confinada al útero sin factores de riesgo.
Ib	Enfermedad confinada al útero con un factor de riesgo.
Ic	Enfermedad confinada al útero con dos factores de riesgo.
Fase II	El tumor se extiende a anexos fuera del útero, pero que se limita a estructuras genitales.
II a	El tumor afecta a estructuras genitales sin factores de riesgo.
II b	El tumor se extiende fuera del útero pero

Ensayo inmunoradiométrico: difiere del radioinmunoensayo en cuanto a que los sitios de unión se encuentran en exceso y no limitados, y es el anticuerpo y no la hormona la que lleva la marca radioactiva. Este estudio es más sensible, específico y más rápido que el radioinmunoensayo.

CLASIFICACIONES DEL NIVEL DE RIESGO

Existen varias clasificaciones. Las más utilizadas son: la de la FIGO, Hammond y colaboradores, y de la Organización Mundial de la Salud, y se basan en la observación de que las enfermas con factores de alto riesgo, requieren un tratamiento más agresivo que la monoterapia (25).

DIVISION EN FASE DE LA FIGO PARA LOS TUMORES TROFOBlasticOS (25)

Fase	Descripción
Fase I	Enfermedad que se limita en forma estricta al cuerpo uterino.
Ia	Enfermedad confinada al útero sin factores de riesgo.
Ib	Enfermedad confinada al útero con un factor de riesgo.
Ic	Enfermedad confinada al útero con dos factores de riesgo.
Fase II	El tumor se extiende a anexos fuera del útero, pero que se limita a estructuras genitales.
II a	El tumor afecta a estructuras genitales sin factores de riesgo
II b	El tumor se extiende fuera del útero pero

queda limitado a las estructuras genitales con un factor de riesgo.

II c El tumor se extiende fuera del utero pero queda limitado a las estructuras genitales

Fase III Tumor trofoblastico gestacional que se extiende a pulmones, con o sin afectacion del sistema genital.

III a El tumor se extiende a los pulmones, con o sin afectacion del sistema genital y sin factores de riesgo.

III b El tumor se extiende a los pulmones, con o sin afectacion del sistema genital y con un factor de riesgo.

III c El tumor se estiende a los pulmones, con o Sinafectacion del sistema genital y con dos factores de riesgo.

Fase IV Todos los demas sitios metastasicos.

IV a Diseminacion al resto de las zonas de metastasis sin factores de riesgo.

IV b Diseminacion al resto de las zonas de metastasis con un factor de riesgo.

IV c Diseminacion al resto de las zonas de metastasis con dos factores de riesgo.

Los factores de riesgo que afectan la clasificacion en fases son:

1)hGC mayor a 100,000 mUI/ml

2)Duracion de la enfermedad mas de 6 meses desde el final del embarazo previo.

CLASIFICACION CLINICA DEL GRUPO PRONOSTICO (Hammond)

I. Tumor trofoblastico gestacional no metastasico.

II. Tumor trofoblastico gestacional metastasico.

A)Bajo riesgo (26):

1)hGC menor de 100,000 UI en orina de 24 hrs o menor de 40,000 mUI/ml en suero.

2)Sintomas con duracion de al menos cuatro meses.

3)Sin metastasis cerebrales o hepaticas.

4)Sin antecedentes de quimioterapia.

5)El suceso gestacional no es un embarazo de termino (p.ej. mola, ectopico o aborto espontaneo).

B)Alto riesgo

1)hGC mayor a 100,000 UI en orina de 24 hrs o mayor de 40,000mUI/ml en suero.

2)Sintomas con duracion mayor de cuatro meses.

3)Metastasis cerebrales o hepaticas.

4)Fracaso quimioterapeutico previo.

5)Antecedente de embarazo de termino.

SISTEMA DE CUANTIFICACION DE LA OMS

<u>Factor de pronóstico</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
Edad	<39	>39		
Embarazo previo	Mola	Aborto	A termino	
Meses desde el ultimo embarazo	4	4 a 6	7 a 12	12
hGC UI/l	10	10-10	10-10	10
ABO(hombre/mujer)		O/A	B	
		A/O	AB	
Tumor mas grande (cm)		3 a 5	5	
Zona de metastasis		Bazo	GI	Cerebro
		Ri;on	Higado	
Numero de metastasis		1 a 4	4 a 8	8
Quimioterapia previa			Agente unico	2 o mas agentes.

<4: Bajo riesgo

5-7: riesgo medio

>8: alto riesgo.

TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL

El manejo inicial ante la detección de ETG debe ser la evaluación global para descartar la coexistencia de otras patologías intercurrentes (preeclampsia, hipertiroidismo, desequilibrio hidroelectrolítico y anemia), así como evaluar otros órganos en búsqueda de metastasis y para evaluación del riesgo por lo que se deben solicitar: Biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de coagulación, pruebas cruzadas, grupo sanguíneo, perfil tiroideo, pruebas de función hepática, tele radiografía de tórax, química sanguínea, cuantificación de hCG, examen general de orina, ultrasonograma pélvico y electrocardiograma, en caso de hallazgo de metastasis pulmonares se recomienda ampliar la búsqueda intencionada de metastasis renales, cerebrales, esplénicas y hepáticas.

El tratamiento debe dirigirse a la evacuación de la cavidad uterina utilizándose alguno de los siguientes métodos (27):

1)Legrado por Aspiración: Es el método de elección de evacuación independiente del tamaño uterino. La administración de oxitocina debe de ser de manera simultánea y continuarse durante varias horas. Se puede realizar mediante aspirador mecánico o mediante aspiración manual endouterina (AMEU). Se recomienda terminar con un legrado instrumental.

2)Legrado instrumental: Aunque no es el método de elección, se recomienda en aquellos casos en que no se tenga equipo para legrado por aspiración, requiere de realizar maduración cervical con prostaglandinas.

3)Histerotomía: Aunque es un método prácticamente en desuso, se encuentra indicada en aquellos casos en los que puede existir un embarazo molar parcial con viabilidad fetal(28).

4)Histerectomía: Método muy radical, puede ser una alternativa cuando existe paridad satisfecha o cuando existe alguna complicación como perforación uterina o necrosis del miometrio. Se sugiere conservar los ovarios a pesar de la presencia de quistes tecaluteínicos recomendándose en caso de crecimiento importante, la aspiración de los quistes.

Es importante hacer notar que la histerectomía no previene contra el desarrollo de metastasis.

La decision de histerectomia no se recomienda como la primera opcion de tratamiento en ninguna de las formas de ETG, a excepcion del tumor trofoblastico del sitio lacentario, recomendandose el seguimiento mediante hGC y/o BGD doppler.

Uno de los temas de mayor controversia actualmente en el manejo de la ETG es el de la utilizacion de quimioterapia profilactica al momento de la evacuación(29). La mayor controversia radica en si es valido exponer a este manejo a todas las pacientes cuando solo el 20% tienen posibilidades de presentar persistencia aun despues de la evacuacion. Los defensores de este manejo han presentado estudios de disminucion de la incidencia hasta niveles del 6 al 10% con la utilizacion de monoterapia con metrotexate o actinomicina D.

La recomendacion para este tipo de manejo es el de administrar la quimioterapia profilactica solamente en los casos de alto riesgo en donde la posibilidad de persistencia se eleva hasta el 40 o 50% y en los que se observa una disminucion hasta del 10 al 15%(30). Otra de las consideraciones en el uso de la quimioterapia es el empleo de la misma por personal familiarizado con su empleo y con el manejo de los efectos secundarios y toxicos de la misma.

Las dosis recomendadas de los farmacos quimioterapicos en monoterapia son:

a)Metrotexate: 0.4mg/kg/IV x 5 dias

b)Actinomicina D: 10-12ug/kg/dia IV x 5 dias.

Ambos farmacos se recomiendan utilizar cada 7 dias continuando hasta 2 a 3 semanas con niveles normales de hGC(31).

La quimioterapia con agenes multiples debe ser utilizada exclusivamente por servicios u hospitales especializados en oncologia(32).

La radioterapia no es el metodo de eleccion para el manejo de la ETG por presentar poca sensibilidad del tumor a este tratamiento encontrandose su utilizacion principal en los casos de metastasis cerebral.

SEGUIMIENTO

La decision de histerectomia no se recomienda como la primera opcion de tratamiento en ninguna de las formas de la ETG, a excepcion del tumor trofoblastico del sitio placentario, recomendandose el seguimiento mediante hGC y/o USG doppler.

Uno de los temas de mayor controversia actualmente en el manejo de la ETG es el de la utilizacion de quimioterapia profilactica al momento de la evacuación(29). La mayor controversia radica en si es valido exponer a este manejo a todas las pacientes cuando solo el 20% tienen posibilidades de presentar persistencia aun despues de la evacuacion. Los defensores de este manejo han presentado estudios de disminucion de la incidencia hasta niveles del 6 al 10% con la utilizacion de monoterapia con metrotexate o actinomicina D.

La recomendacion para este tipo de manejo es el de administrar la quimioterapia profilactica solamente en los casos de alto riesgo en donde la posibilidad de persistencia se eleva hasta el 40 o 50% y en los que se observa una disminucion hasta del 10 al 15%(30). Otra de las consideraciones en el uso de la quimioterapia es el empleo de la misma por personal familiarizado con su empleo y con el manejo de los efectos secundarios y toxicos de la misma.

Las dosis recomendadas de los farmacos quimioterapicos en monoterapia son:

a)Metrotexate: 0.4mg/kg/IV x 5 dias

b)Actinomicina D: 10-12ug/kg/dia IV x 5 dias.

Ambos farmacos se recomiendan utilizar cada 7 dias continuando hasta 2 a 3 semanas con niveles normales de hGC(31).

La quimioterapia con agenes multiples debe ser utilizada exclusivamente por servicios u hospitales especializados en oncologia(32).

La radioterapia no es el metodo de eleccion para el manejo de la ETG por presentar poca sensibilidad del tumor a este tratamiento encontrandose su utilizacion principal en los casos de metastasis cerebral.

SEGUIMIENTO

Se ha comentado con antelacion que el 80% de los casos de ETG se resuelven con la evacuacion de los mismos, sin embargo dado el 20% de persistencias se recomienda el seguimiento de los casos por lomenos durante 1 a;o.

La forma de seguimiento recomendada por el INPer es la siguiente:

a) Cuantificacion de fraccion beta de hGC

Semanalmente hasta tener 2 negativas consecutivas

Mensualmente por 6 meses.

Bimestralmente por 6 meses.

b) Exploracion fisica

Cada dos semanas hasta la negativizacion de la hGC.

Desues cada 3 meses por un a;o.

c) Control de la fertilidad por una a;o, recomendandose como metodo ideal los anticonceptivos hormonales orales.

Habitualmente el tiempo que transcurre para la negativizacion de los niveles de fraccion beta de hGC va de las 8 a las 16 semanas en promedio, variando segun los niveles previos, la cantidad de trofoblasto residual y la tecnica empleada.

El ACOG recomienda como seguimiento:

Determinacion de fraccion beta de hGC

Semanalmente hasta tener 3 valores negativos consecutivos.

Mensualmente hasta obtener valores negativos durante 6 meses consecutivos.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los expedientes, clínicos de las pacientes con diagnóstico de ETG, de enero de 1988 a enero de 1998, diagnosticados y/o tratados en el Instituto Nacional de Perinatología. Se seleccionaron para el análisis todos aquellos en los que se contó con por lo menos un año de seguimiento del evento de ETG. En los casos en los que no se contó con información de seguimiento de por lo menos un año, se trató de localizar las pacientes vía telefónica o telegráfica, para realizar una encuesta con las siguientes preguntas:

Desde el primer evento de ETG tratado en el INPer, ¿cuántas veces se ha vuelto a embarazar?

Si se ha embarazado, ¿en qué año(s) sucedió esto, y cuál fue el resultado de su(s) embarazo(s)? (embarazo normal, de término, pretérmino, embarazo molar, aborto, embarazo ectópico, producto con malformaciones)

Si se ha embarazado, ¿fue con la misma pareja?

Si no se ha, embarazado, ¿la causa fue voluntaria o involuntaria?

Se excluyó del análisis a aquellas pacientes cuyo tratamiento impide la reproducción (histerectomía, oclusión tubaria bilateral); a pacientes con control anticonceptivo desde el evento de ETG y que continúa hasta el momento actual; y a pacientes que no tienen seguimiento registrado en el expediente y que no se logró localizar por vía telefónica o telegráfica.

Los datos obtenidos para el análisis fueron: antecedentes obstétricos (gestaciones, partos, cesáreas, abortos, embarazos molares y embarazos ectópicos previos). Edad de la paciente al momento de diagnóstico, edad gestacional al momento del diagnóstico; tipo de ETG confirmado por estudio histopatológico; tratamiento (legrado uterino instrumentado (LUI), aspiración manual endouterina (AMEU), quimioterapia); resultado de el(los) embarazo(s) posteriores) al primer evento ETG tratado en el INPer. En caso de presentar esterilidad secundaria, específica duración de la misma y si ha sido estudiada o no.

RESULTADOS

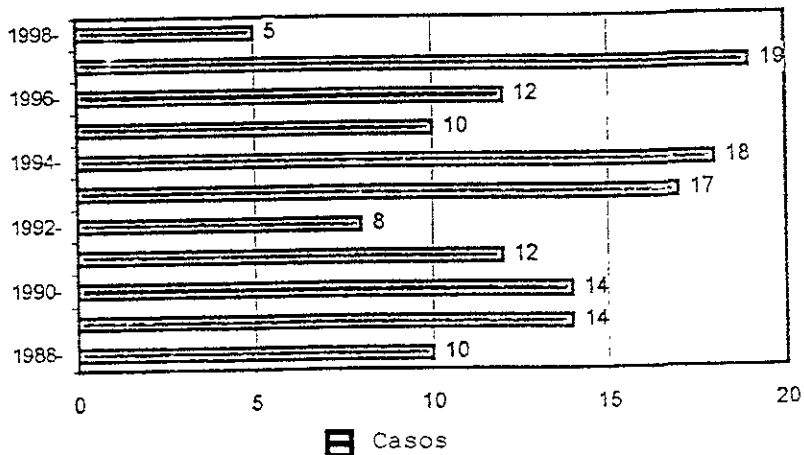
Se revisaron un total de 139 expedientes con diagnóstico de ETG, desde enero de 1988 hasta enero de 1998, atendidos en el INPer. Esto nos establece una incidencia de 1 por cada 428 nacimientos (2.34 por 1000 nacimientos).

El año en que más ETG se diagnosticó fue en 1997, con 19 casos, y en el que menos casos se detectaron fue en 1992, con 8 casos. El promedio es de 13.9 casos por año.

AÑO	No DE CASOS	PORCENTAJE DEL TOTAL
1988	10	7.20
1989	14	10.08
1990	14	10.08
1991	12	8.63
1992	8	5.75
1993	17	12.23
1994	18	12.94
1995	10	7.20
1996	12	8.63
1997	19	13.67
*1998	5	3.59
TOTAL	139	100%

* Enero 1998

NUMERO DE EMBARAZOS MOLARES POR AÑO



Se eliminaron para el estudio un total de 71 expedientes, que no pudieron ser contemplados para el análisis del presente estudio. De estos, 13 fue por que se les realizó Histerectomía Total Abdominal como parte del tratamiento de la ETG; a 2 se les realizó oclusión tubaria bilateral; 17 pacientes se encuentran en control anticonceptivo; 4 pacientes no tenían seguimiento mayor de un año posterior al tratamiento de la ETG, por lo que no se les había autorizado tratar de lograr un nuevo

embarazo. A 25 pacientes no fue posible darles seguimiento, por no contar con datos en el expediente, ni haber sido localizadas vía telefónica ni telegráfica. *En 7 de los casos, las pacientes presentaron embarazos molares en más de una ocasión, atendándose en el INPer, en el periodo comprendido en este estudio, por lo que solamente se tomó en cuenta el primer episodio de ETG. Por último, 3 de las pacientes fueron canalizadas al Instituto Nacional de Cancerología, por haberse diagnosticado en ellas coriocarcinoma.

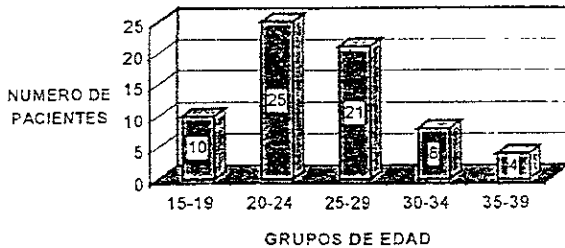
Un total de 68 pacientes (48.9%) estuvieron disponibles para el análisis. En 43 de los casos, los datos concernientes al estudio se pudieron obtener del expediente, y en los 25 restantes, se obtuvieron por una encuesta vía telefónica.

En todos los casos se confirmó el diagnóstico por medio del estudio histopatológico. En 66 de los casos (97.1%), el diagnóstico fue de mola completa y en 2 (2.9%) de mola parcial.

EDAD MATERNA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

Las edades de las pacientes al momento del diagnóstico, oscilaron en un rango entre 15 a 38 años, con una media de 24.9 (± 5.01) años, una moda de 22 años y una mediana de 24 años.

NUMERO DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD



ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Al momento del diagnóstico, 21 pacientes (30.9%) eran primigestas, 22 (32.4%) secundigestas, 16 (23.5%) tercigestas, 7 (10.3%) en su cuarto embarazo y 2 (2.9%) en su quinto embarazo. El promedio fue de 2.22 (± 1.09) gestaciones al momento del diagnóstico, con una media y una moda de 2 gestaciones.

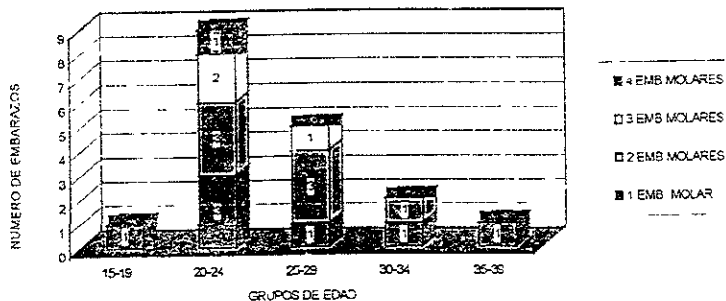
Un total de 20 pacientes (29.4%), tenían antecedente de parto vaginal. De estas, 17 pacientes (25%) tenían antecedente de 1 parto, 2 (2.9%) con antecedente de 2 partos y una (1.5%) con antecedente de 3 partos. Con un promedio de 1.2 (+-0.52) partos, y una media y moda de 1. Y 48 pacientes (70.6%) sin antecedente de parto vaginal.

Un total de 7 pacientes (10.3%) tenían antecedente de cesárea. Cuatro pacientes (5.9%) con antecedente de una cesárea y 3 (4.4%) con 3 cesáreas previas. Y 61 pacientes (89.7%) sin antecedente de cesárea.

Un total de 13 pacientes (19.1%), tenían antecedente de aborto. De estas, 9 pacientes (13.2%) con un aborto previo y 4 (5.9/o) con 2 abortos previos.

Un total de 18 (26.5/o) pacientes tenían antecedente de uno ó más embarazos molares previos. De estas, 7 pacientes (10.3%) tenían antecedente de 1 embarazo molar, 7 (10.3%) con antecedente de 2 embarazos molares, 3 (4.4%) con antecedente de 3 embarazos molares y una paciente (1.5%) con antecedente de 4 embarazos molares.

ANTECEDENTE DE EMBARAZO MOLAR POR GRUPOS DE EDAD



Número de embarazos molares previos

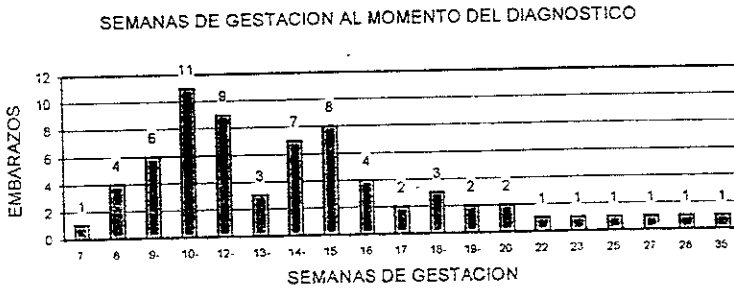
Número de pacientes

1	7
2	7
3	3
4	1
TOTAL	18

(50 pacientes no tenían antecedente de embarazo molar)

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

La edad gestacional al momento del diagnóstico tuvo un rango de 7 a 35 semanas de gestación. En este último caso, el diagnóstico fue transoperatorio, durante una cesárea, en un caso de mola parcial. El promedio de la edad gestacional al momento del diagnóstico fue de 14.08 (± 5.24) semanas, con una media de 13.5 y una moda de 10 semanas



RESULTADO REPRODUCTIVO

De las 68 pacientes incluidas para el análisis, 64 (94.12%) lograron, por lo menos un embarazo posterior al primer evento de ETG tratado en el INPer. En total se presentaron 83 embarazos.

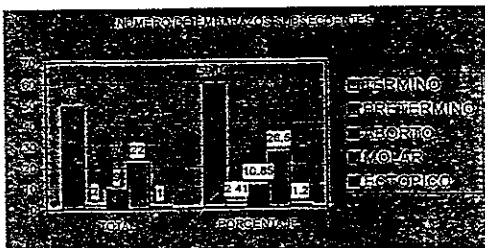
Cuatro pacientes (5.88%) no han logrado un nuevo embarazo (esterilidad secundaria). En tres pacientes se presentó un embarazo y posteriormente

EMBARAZO	TOTAL	%
Normal de término	49	59.04%
Pretérmino	2	2.41%
Aborto	9	10.85%
Molar	22	26.50%
Ectópico	1	1.20%

esterilidad secundaria, y en los tres casos el embarazo logrado fue molar.

De los 83 embarazos logrados, 49 (59.04%) fueron embarazos normales de término, 2 (2.41%) fueron pretérmino, 9 (10.85%) fueron abortos del primer trimestre, 22 (26.50%) fueron embarazos molares y solo 1 (1.20%) embarazo ectópico.

De las 64 pacientes que lograron un



embarazo, 48 (75%) presentaron solamente un embarazo, 13 (20.3%) presentaron 2 embarazos y 3 (4.7%) presentaron 3 embarazos.

- A) En relación al primer embarazo, se tiene que 40 de 64 pacientes (62.5%) presentaron un embarazo normal, 16 (25%) un embarazo molar, 7 (10.9%) presentaron un aborto y una paciente (1.6%) presentó embarazo ectópico.
- B) En relación al segundo embarazo, 10 de 16 pacientes (62.5%) presentaron un embarazo normal, 4 pacientes (25%) un embarazo molar y 2 pacientes (12.5%) presentaron un aborto.
- C) En cuanto al tercer embarazo, una de 3 pacientes presentó un embarazo normal y 2 pacientes presentaron embarazo molar. Estas dos pacientes tenían antecedente de 4 y 2 embarazos molares respectivamente antes de ser atendidas en el INPer, y 5 de los 6 embarazos logrados posteriormente por estas mismas pacientes, también fueron molares. El restante fue un aborto.

TIPO DE EMBARAZO

	NORMAL	MOLAR	ABORTO	ECTOPICO	TOTAL
1er EMBARAZO	40	16	7	1	64
2o EMBARAZO	10	4	2	0	16
3er EMBARAZO	1	2	0	0	3
TOTAL	51 (61.45%)	22 (26.5%)	9 (10.85%)	1 (1.20%)	83 (100%)

RELACION DE ANTECEDENTE DE EMBARAZO MOLAR Y EMBARAZOS POSTERIORES

El grupo en estudio se dividió en dos, en pacientes con antecedente de embarazo molar y pacientes sin este antecedente. Teniendo en cuenta la tabla anterior, vemos que 50 pacientes (73.5%), no tenían antecedente de ETG al ser vistas por primera vez en el INPer. El resto si tenían este antecedente.

Resultados reproductivos en el grupo de pacientes sin antecedente de embarazo molar presentó:

TIPO DE EMBARAZO

	NORMAL	MOLAR	ABORTO	ECTOPICO	TOTAL
1er EMBARAZO	36	3	7	1	47
2o EMBARAZO	9	1	1	0	11
3er EMBARAZO	1	0	0	0	1
TOTAL	46	4	8	1	59
	(78%)	(6.78%)	(13.56%)	(1.66%)	(100%)

Resultados reproductivos en el grupo de pacientes con antecedente de embarazo molar presentó:

TIPO DE EMBARAZO

	NORMAL	MOLAR	ABORTO	ECTOPICO	TOTAL
1er EMBARAZO	4	13	0	0	17
2o EMBARAZO	1	3	1	0	5
3er EMBARAZO	0	2	0	0	2
TOTAL	5	18	1	0	24
	(20.8%)	(54.16%)	(4.2%)	(0%)	(100%)

Existe una gran diferencia en la incidencia de embarazo molar, en estos dos grupos de pacientes. El grupo de pacientes con antecedente de embarazo molar se subdividió a su vez en dos: 1) Pacientes con antecedente de 1 embarazo molar y, 2) Pacientes con antecedente de 2 o más embarazos molares.

EMBARAZOS EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE 1 EMB MOLAR

NORMAL	MOLAR	ABORTO	ECTOPICO	TOTAL
5	2	0	0	7
(71.43%)	(28.57%)			(100%)

EMBARAZOS EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE 1 EMB MOLAR

TIPO DE EMBARAZO

NORMAL	MOLAR	ABORTO	ECTOPICO	TOTAL
0	16	1	0	17
	(94.12%)	(5.88%)		(100%)

TRATAMIENTO

A 48 pacientes (70.6%) se les realizó la evacuación del embarazo molar por medio de legrado uterino instrumentado (LUI). A 18 pacientes (26.5%) se les realizó aspiración manual endouterina o legrado por aspiración (AMEU). Y a 2 pacientes (2.9%) se les realizó AMEU seguido de LUI.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA PERSISTENTE (ETP)

Se diagnosticó ETP en 14 pacientes (20.58%). Ninguna de las pacientes con enfermedad metastásica, y todas lograron la remisión con quimioterapia a base de metotrexate.

En el grupo de 14 pacientes con Enfermedad Trofoblástica Persistente se presentaron 19 embarazos subsecuentes. De estos, 12 (63.15%) fueron normales de termino, 4 (21.05%) fueron molares, y 3 (15.8%) fueron abortos.

Dividiendo a este grupo de pacientes en aquellas con antecedente de embarazo molar y aquellas sin este antecedente, tenemos que:

PACIENTES SIN ANTECEDENTE DE EMBARAZO MOLAR, CON ETP

TIPO DE EMBARAZO

NORMAL	MOLAR	ABORTO	ECTOPICO	TOTAL
12	0	3	0	15
(80%)		(20%)		

PACIENTES CON ANTECEDENTE DE EMBARAZO MOLAR, CON ETP.

TIPO DE EMBARAZO

NORMAL	MOLAR	ABORTO	ECTOPICO	TOTAL
0	4	0	0	4
	(100%)			

DISCUSION

INCIDENCIA

Comparando la incidencia de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional encontrada en el presente estudio, con la reportada en la literatura mundial, podemos observar que tenemos una incidencia muy elevada, similar a las reportadas en países de oriente como Japón, que presenta una de las tasas más elevadas del mundo.

Se debe de tener en cuenta que la población estudiada es distinta en los diferentes estudios, y la comparación no es del todo válida, ya que la población del presente estudio es intrahospitalaria y no población abierta, y se trata de un hospital de concentración. Estas dos situaciones hacen que se eleve la incidencia registrada. Además, el denominador que se utiliza en el presente estudio es el de número de nacimientos y no el de número de embarazos. Al

tomar el número de nacimientos se excluyen los abortos provocados, los abortos espontáneos y los embarazos ectópicos, lo que también se refleja en un aparente aumento en la incidencia de la ETG.

Comparado con reportes nacionales, en los que también se utiliza como denominador el número de nacimientos, nos encontramos dentro del promedio de incidencia reportado.

FUTURO OBSTETRICO

En cuanto al análisis del pronóstico reproductivo en pacientes que han presentado por lo menos un embarazo molar, existen diferentes estudios a nivel mundial. El más grande y reconocido de estos estudios, es el de Berkowitz y cols.(33) del "New England Trophoblastic Disease Center", en Boston, Mass. E.U.A. En donde se han recolectado datos desde 1965 hasta 1996, mediante encuestas enviadas a sus pacientes por correspondencia, en forma periódica, cada 2 ó 3 años.

Ellos reportan 1,234 embarazos en ese periodo de tiempo, los cuales fueron:

68.5%	término
7.5%	prematuros
18%	abortos espontáneos
3.2%	abortos terapéuticos
0.5%	óbitos
0.9%	ectópicos
1.4%	embarazos molares.

Esto esta en discrepancia con los datos encontrados en el presente estudio, respecto a la incidencia de embarazo molar de repetición. En los resultados del presente estudio reportamos lo siguiente:

59.04%	término
2.41%	prematuros
10.85%	abortos espontáneos
26.50%	molares
1.20%	ectópicos

En el estudio de Berkowitz mencionado, no se reporta el número de pacientes estudiadas, ni la incidencia de esterilidad secundaria.

Otras series más pequeñas reportan las siguientes incidencias (34)

Investigador	Embarazos	Término	Pretérmino	Molares	Abortos
Kubicki	48	41	0	0	0
Kim	16	16	0	0	0
Garozzo	16	11	0	4	0
Kashimura	27	19	0	1	4
Ngan	104	72	1	3	10
Bel-kowitz	334	251	7	4	47
Total	545	410	8	12	31
Porcentaje		75.2%	1.4%	2.1%	5.6%

En estos estudios también se reporta una incidencia de embarazo molar de repetición muy inferior a la encontrada en nuestro estudio. La diferencia de estos reportes con la presente revisión, es muy marcada. Pensamos que esta discrepancia puede deberse a que en nuestro reporte se incluyen a pacientes con antecedente de más de un embarazo molar, lo que no se especifica en los estudios previos. Por lo anterior se decidió analizar por separado a las pacientes con o sin antecedente de embarazo molar, y compararlo que reportes internacionales.

Las pacientes sin antecedente de embarazo molar (n=50) presentaron un total de 59 embarazos, de los cuales solo 4 (6.78%) fueron molares. Lo que sigue siendo superior a los reportes internacionales, pero mucho más bajo que si se tomaran en cuenta a todas las pacientes.

Hubo un total de 7 pacientes con antecedente de un embarazo molar, y tomando en cuenta el embarazo molar caso, se consideran como 2 embarazos molares previos. Este grupo de pacientes presentó un total 7 embarazos, de los cuales 5 (71.43%) fueron de término y 2 (28.57%) fueron molares.

Un total de 11 pacientes tenían antecedente de 3 o más embarazos molares, ya tomando en cuenta el embarazo molar caso. Este grupo de pacientes presentó un total de 17 embarazos, de los cuales, ninguno fue de término, 16 (94.12%) fueron molares y 1 (5.88%) fue un aborto.

Según la literatura internacional, la probabilidad de tener un embarazo de término después de 2 o más embarazos molares es del 39.1%, y de presentar un embarazo molar es de 19.5% (33). En nuestro estudio, después de 2 embarazos molares, la posibilidad de tener un embarazo de término fue de 71.43% y de un embarazo

molar fue de 28.57%. Y después de 3 ó más embarazos molares, la probabilidad de tener un embarazo normal de término fue nula.

De estos datos se desprende lo siguiente. Es de vital importancia informar a la paciente que presenta un embarazo molar, que aunque lo más probable, en un futuro embarazo, es que sea normal (60%-70%), la probabilidad de nuevo embarazo molar es del 2% al 7% aproximadamente. Y el riesgo aumenta en forma importante, en relación al número de embarazos molares previos. Este fue el factor de riesgo más importante encontrado en nuestro estudio, ya que la edad, que es uno de los factores de riesgo para embarazo molar más ampliamente aceptados, no lo fue en este estudio. El grupo de edad con mayor número de casos fue el comprendido entre los 20 y 24 años de edad, con 25 de 68 casos (36.76%).

Se presentaron un total de 14 casos (20.58%) de Enfermedad Trofoblástica Persistente, lo que concuerda con los reportes mundiales. En estas pacientes se presentaron un total de 12 embarazos de término (63.15%) y 4 (21%) embarazos molares y 3 (15.85%) abortos. Todos los embarazos molares se presentaron en pacientes con embarazo molar previo. Por lo que se puede inferir que el pronóstico reproductivo en una paciente con ETP depende de si tiene o no antecedente de embarazos molares, y no de haber presentado persistencia de la Enfermedad Trofoblástica.

El único antecedente en la literatura nacional, de un reporte similar, es el de Lira P y cols.g, en el que se revisó la incidencia de la ETG en el INPer, de 1988 a 1994. En este estudio se reporta que de los 83 casos estudiados, se presentaron 30 embarazos posteriores al control de la ETG. De estos, 83.3% fueron de normales de término, 6.7% fueron molares y 10% abortos. No se especifica el número de pacientes que lograron embarazarse, ni la incidencia de embarazo molar de repetición, ni se mencionan los antecedentes obstétricos en este grupo de pacientes para poder establecer una diferencia entre aquellas pacientes sin antecedente de embarazo molar y aquellas con uno o más embarazos molares previos. Aparte de este estudio mencionado, el presente es la continuación del estudio realizado por Leroy en 1998 de este tipo en nuestro país.

CONCLUSIONES

Como se menciona al inicio de este trabajo, el futuro reproductivo de las pacientes es una preocupación importante para el binomio además de vincularse con una neoplasia que aunque benigna siempre se relaciona con mortalidad.

En México se observa que la incidencia es aparentemente mayor con respecto a otros países pudiéndose deber a que los reportes se generan en hospitales de concentración y no existen estudios de población abierta que permitan dar una idea mas precisa de el comportamiento de esta patología(33,34).

El futuro reproductivo de las pacientes con ETG en el INPer es incierto observandose que la probabilidad de presentar un embarazo normal posterior a un evento de ETG es de alrededor del 60% con una posibilidad de reincidencia del 26% observandose que las pacientes con solo un embarazo molar en sus antecedentes obstetricos presentaron una reincidencia de 6.8% incrementandose el porcentaje segun el numero de embarazos molares que tengan como antecedente.

Es fundamental mantener un seguimiento estrecho haciendo conciencia en las pacientes sobre la importancia del mismo, esto con la finalidad de contar con una mayor cantidad de datos que permitan un analisis mejor del comportamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedman RS, Tortolero-Luna G, Pandey DK, et al. Malpica A, Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996;23(2):545-71
2. Lewis JL. Diagnosis and Management of Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer.* 1993; 71(4 Suppl): 1639-47
3. Redline RW, Abdul-Karim Fadi. Pathology of Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Oncol.* 1995; 22(2): 96-108
4. Palmer JR. et al. Advances in the Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1994;39(3): 155-62
5. Semer DA, Macfee MS. Gestational Trophoblastic Disease: Epidemiology. *Semin Oncol.* 1995; 22(2): 109-12
6. Walss RJ, Delagado AR, Rivera JJM. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Prevalencia y características Epidemiológicas en el Centro Médico IMSS Torreon. *Ginec Obstet Mex.* 1991;59:134-7
7. Panduro JG, Lagos J, Gonzalez AG, Amezcue G. Mola Hidatidiforme en el nuevo Hospital Civil de Guadalajara: *Ginec Obstet Mex.* 1994;62:197-200.
8. Lira J, Tenorio F, Gomezpedroso J, Novoa A, Aranda C. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Experiencia de 6 años en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginec Obstet Mex.* 1995;63:478-82
9. Quiñones C. Mola Hidatidiforme. Aspectos clínicos, incidencia y factores de riesgo. *Ginec Obstet Mex.* 1995;63:391-4
10. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial Hydatiform Mole. *Br J Obstet Gynecol.* 1986; 93. 582-5
11. Sand PK, Lurain JR, Brewer JL. Repeat Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 1984; 63:104-40
12. Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales, 1973-1983. *Lancet.* 1986;2:673-7
13. Parazzini F, Mangill G, La Vecchia C. Risk Factors for Gestational Trophoblastic Disease: a separate analysis of complete and partial Hydatidiform Moles. *Obstet Gynecol.* 1996; 78(6):1039-45
14. Berkowitz RS, Kramer DW, Bernstein MR. Risk factors for complete Molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 1 52:1016-20
15. Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C. Dietary factors and risk of Trophoblastic Disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988,158:93-9

16. Greenfield AW. Gestational Trophoblastic Disease: prognostic variables and staging. *Semin Oncol.* 1995; 22(2): 142-8.
17. Wolf NG, Lage JM. Genetic Analysis of gestational Trophoblastic Disease: A Review. *Semin Oncol.* 1995; 22(2): 113-20
18. Fisher RA, Newlands ES. Gestational Trophoblastic Disease. Molecular and Genetic Studies. *J Reprod Med.* 1998;43(1):87-97
19. Marquez H, Castelan F. Herencia Mitochondrial en las Molas Hidatiformes Ginec Obstet Mex. 1994;62:262-65
- 20- Goldstein DP, Berkowitz RS. Gestational Trophoblastic Disease: A symposium. *J Reprod Med.* 1994,39(3):137-46
21. Berkowitz RS. Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Disease in "Novack's Gynecology". 12th edition Williams and Wilkins, 1996 pp 1261-82
22. DeBaz B, Leviis T. Imaging of Gestational Disease. *Semin Oncol.* 1995; 22(2): 130-39
23. Tyrey L. Human Chorionic Gonadotropin: Properties and assay Methods *Semin Oncol.* 1995; 22(2): 121-8.
24. Cole L, Kohorn E, *Yim* GS. Detecting and Monitoring Trophoblastic Disease. . *J Reprod Med.* 1994;39(3):193-200
25. Goldstein DP, Zanten-Przybysz IV, Bemstein MR, Berkowitz RS. Revised FIGO Staging System for Gestational Trophoblastic Tumors. *J Reprod Med.* 1998;43(1):37-52
26. Feldman S, Goldstein DP, Berkowitz RS. Low-Risk Metastatic Gestational Trophoblastic Tumors. *Semin Oncol.* 1995; 22(2):166-71
27. Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. 1998 Instituto Nacional de Perinatología.
28. Berkowitz RS, Goldstein DP. Prophylactic Chemotherapy Of Complete Molar Pregnancy *Semin Oncol.* 1995; 22(2):157-60
29. Soper JT. Surgical Therapy For Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1994;39(3):168-74
30. Gleeson NC, Finan NU, Fiorica IV. Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Disease. Weekly Methotrexate compared With 8-Day Methotrexate-Folinic Acid. *Eur J Gynaec Oncol.* 1993;14(6):461-5
31. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(2): 574-9
32. Soper JT. Identification and Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Oncol.* 1995-1 22(2):172-84
33. Berkowitz RS, Goldstein DP. Bemstein MR. Gestational Trophoblastic Disease. Subsequent Pregnancy Outcome,

Including Repeat Molar Pregnancy. J Reprod Med. 1998;
43(1):81-5

34. Loret de Mola JR, Goldfarb JM. Reproductive performance of patients after Gestational Trophoblastic Disease. . Semin Oncol. 1995; 22(2):193-97.