



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

**PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
HISTOPATOLÓGICAS Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL
DE CINCO AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

Para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN "GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA"

PRESENTA:

Dra. María Angeles Hernández Larrea

PROFESOR TITULAR:

Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch

ASESORA DE TESIS:

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Enrique Reyes Muñoz



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS Y
SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL:
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL DE CINCO AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

**Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



DR. MARIO ROBERTO RODRIGUEZ BOSCH

**Profesor titular del Curso de Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GÓMEZ

**Asesora de tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

**Asesor metodológico
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres, Diego Hernández y María Angeles Larrea, por ser el motor que me impulsa a seguir y el ejemplo que me motiva a levantarme cada día. Gracias por su apoyo incondicional a lo largo de estos 4 años, por el amor tan grande que me demuestran siempre y por demostrarme que no existen los imposibles. Quiero agradecer también a mis hermanos por ser mis cómplices, mis amigos y confidentes, por estar a mi lado siempre que ha sido necesario y por motivarme a esforzarme para ser su ejemplo a seguir y, a mi tía Gigi, que ha sabido ser madre, hermana y amiga, por nunca soltarme de la mano, aún en mis peores momentos, y por encontrar siempre las palabras correctas, en el momento adecuado.

Quiero agradecer también a mis profesores del instituto, sobre todo al Dr. Jorge Jesús Beltrán Montoya, Dr. Marco Antonio Ortiz Ramírez, Dr. Roberto Montiel Mora y Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez por siempre creer en mí, y por darme la oportunidad y las herramientas para desarrollarme como profesional y como persona a lo largo de este camino.

No puedo olvidarme de mis residentes de menor jerarquía, sobre todo a Kenia, Johny, Sandy y Mike, con quien tuve la oportunidad de compartir estos cuatro años, y a quienes vi crecer como profesionales. Quiero agradecerles por su cariño y admiración, por permitir que me sienta como en casa a pesar de venir de otro país y por permitirme aportar en su crecimiento profesional en este camino que hemos recorrido juntos.

Finalmente, quiero agradecer a Diego, por ser también ese apoyo incondicional y mi compañero en estos cuatro años, desde el primer día de residencia Solo tú sabes lo que nos ha costado, lo difícil que ha sido y todo el camino que hemos recorrido. Te admiro mucho como compañero y como profesional, pero, sobre todo, como persona. Gracias por haber estado siempre a mi lado.

Todo el esfuerzo realizado y todo lo que he logrado en estos cuatro años, va dedicado para todos ustedes.

INFORMACION DE AUTORES

Titulo

Prevalencia, características clínicas e histopatológicas y seguimiento de la enfermedad trofoblástica gestacional: Experiencia institucional de cinco años en un hospital de tercer nivel

Autores

Hernández Larrea María Angeles ¹

Arteaga Gómez Ana Cristina ²

Reyes Muñoz Enrique ³

¹ Autora: Médico Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

² Asesora Tesis: Profesora Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

³ Asesor Metodológico: Investigador en Ciencias Médicas "E", Coordinador de Endocrinología
Ginecológica y Perinatal
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Colaboradores

Valdespino Vázquez María Yolotzin⁴

⁴ Colaboradora: Jefa del Departamento de Anatomía Patología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

(Parte Expositiva)

INTRODUCCION	1
1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	2
2. ASPECTOS GENÉTICOS EN MOLA HIDATIFORME	4
2.1. Mola hidatiforme completa	4
2.2. Mola hidatiforme parcial	4
2.3. Mola recurrente	4
3. ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA ETG	5
4. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA ETG	7
4.1. Mola hidatiforme completa y parcial	7
4.1.1. Auxiliares diagnósticos	8
4.1.2. Imitadores de mola hidatiforme	8
4.2. Mola invasora	9
4.3. Coriocarcinoma	10
4.4. Tumor trofoblástico del sitio placentario	10
4.5. Tumor trofoblástico epiteliode	11
4.6. Nódulo atípico del sitio placentario	11
5. PRESENTACIÓN CLÍNICA	12
6. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	13
6.1. Ultrasonido pélvico endovaginal y Doppler color	13
6.2. Radiografía de tórax y tomografía axial computarizada (TAC)	15
6.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)	16
7. TRATAMIENTO DE MOLA HIDATIFORME	16
7.1. Manejo quirúrgico	17
8. SEGUIMIENTO DE LA ETG	17
9. RECOMENDACIONES SOBRE ANTICONCEPCIÓN	19
10. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	19
11. ESTADIFICACIÓN DE LA NTG Y DETERMINACIÓN DEL RIESGO	20
12. TRATAMIENTO DE LA NTG	21
12.1. NTG de bajo riesgo	22
12.2. NTG de alto riesgo	23
12.3. NTG de muy alto riesgo	24
13. Tratamiento del PSTT y del ETT	24
14. SEGUIMIENTO DE LA NTG	25
15. PRONÓSTICO DE LA NTG	25
16. FUTURO REPRODUCTIVO	25
METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS	40

(Parte Complementaria)

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la OMS de la enfermedad trofoblástica gestacional (ETG).....	2
Tabla 2. Factores de riesgo para enfermedad trofoblástica gestacional (ETG).....	3
Tabla 3. Características de las MHC y MHP.	9
Tabla 4. Características Inmunohistoquímicas de la subpoblación de trofoblasto.	12
Tabla 5. Recomendaciones de la FIGO y ACOG para el seguimiento de ETG.	18
Tabla 6. Recomendaciones OMS para anticoncepción en ETG de acuerdo a CME.	19
Tabla 7. Criterios diagnósticos de la FIGO para NTG post-molar.	20
Tabla 8. Estadificación de la FIGO de Neoplasia Trofoblástica Gestacional.	21
Tabla 9. Sistema Puntuación OMS/FIGO basado en factores pronósticos.	21
Tabla 10. Régimen de quimioterapia de agente único de primera línea para NTG de bajo riesgo.	23
Tabla 11. Régimen de quimioterapia multi-fármaco EMA-CO para la NTG de alto riesgo. ..	25
Tabla 12. Terapias de rescate.	25
Tabla 13. Características demográficas de la población con ETG.	29
Tabla 14. Distribución de ETG de acuerdo a la edad materna.	30
Tabla 15. Distribución de ETG de acuerdo a la edad gestacional.	30
Tabla 16. Distribución de ETG de acuerdo al nivel de hCG-β.	31
Tabla 17. Distribución de ETG de acuerdo a las manifestaciones clínicas.	31
Tabla 18. Distribución de ETG de acuerdo a hallazgos ultrasonográficos.	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hallazgos moleculares y citogenéticos en MHC, MHP y MDBP.	5
Figura 2. Representación esquemática de la subpoblación de trofoblasto.	6
Figura 3. Vista macroscópica mola hidatiforme completa.	7
Figura 4. Corte histológico de MHC y MHP.	10
Figura 5. Vista macroscópica y corte histológico de MI.	10
Figura 6. Hallazgos ultrasonográficos de MHC.	14
Figura 7. Hallazgos ultrasonográficos de MHP.	14
Figura 8. Hallazgos ultrasonográficos de MI.	15
Figura 9. Frecuencia de manifestaciones clínicas y complicaciones médicas en ETG.	32
Figura 10. Distribución del manejo quirúrgico en le ETG.	35
Figura 11. Distribución de anticoncepción en le ETG.	35

ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Algoritmo para la estadificación por imagen de la neoplasia trofoblástica gestacional.	16
--	----

PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL DE CINCO AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

RESUMEN

Introducción: Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) es un término utilizado para describir el espectro de tumores relacionados con el embarazo, de origen placentario, caracterizado por una proliferación anormal de tejido trofoblástico con potencial maligno y metastásico. La mola hidatiforme completa (MHC) es la forma de presentación más común, seguido de la mola hidatiforme incompleta (MHI) y la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Las publicaciones sobre ETG son limitadas en nuestra población.

Objetivo: Conocer la prevalencia, características clínicas e histopatológicas, comportamiento de la gonadotropina coriónica humana fracción beta (hCG- β) y seguimiento de las diferentes formas de ETG en un hospital de tercer nivel.

Materiales y Métodos: Estudio de transversal, se incluyeron mujeres atendidas en el servicio de ginecología oncológica del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en la Ciudad de México, de enero del 2016 a diciembre del 2020. Todos los casos tuvieron confirmación diagnóstica mediante histopatología, el seguimiento se realizó con hCG- β para determinar curación o persistencia de la enfermedad. Se analizaron las características clínicas, histopatológicas y seguimiento utilizando estadística descriptiva.

Resultados: Durante el periodo de estudio se atendieron 15,984 mujeres embarazadas en nuestra institución, 82 mujeres tuvieron ETG, con una prevalencia de 0.51% (IC 95% 0.41-0.64%), la edad promedio de las mujeres fue de 27.7 años \pm 8.01. Entre todos los casos de ETG: MH: 72 casos (87.9%), MHC: 58 casos (70.8%), MHI: 14 casos (17.1%), MI: 6 casos (7.3%), CC: 2 casos (2.4%). La hCG- β en promedio fue de 205,573.50 \pm 288,028.14 mUI/mL; con un rango de 26.0 – 2'143,185.0 UI/mL. Se reportó persistencia: 15 casos (18.3%) y recurrencia: en 6 casos (7.3%). La coexistencia de un embarazo normal con MHC se presentó en 2 casos (2.4%).

Conclusiones: La prevalencia de MH fue mayor en entre todas las formas de ETG. La MHC es la presentación más común en nuestro estudio. La determinación de niveles de hCG- β es el biomarcador más específico para el diagnóstico y seguimiento. El diagnóstico definitivo se realiza mediante histopatología. El seguimiento de la ETG de acuerdo a las recomendaciones de la FIGO o de la OMS son la única estrategia que ha demostrado el diagnóstico oportuno de NTG para disminuir la tasa de mortalidad. Es necesario más estudios en nuestro medio para comprender la evolución natural de la enfermedad para impactar en un desenlace favorable y determinar los causantes de una mayor prevalencia en nuestra población.

Palabras clave: Enfermedad trofoblástica gestacional, mola hidatidiforme, neoplasia trofoblástica gestacional, gonadotropina coriónica humana, seguimiento.

PREVALENCE, CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND FOLLOW-UP OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE: INSTITUCIONAL EXPERIENCE DURING FIVE YEARS AT A TERTIARY CARE HOSPITAL

BACKGROUND

Introduction: Gestational Trophoblastic Disease (GTD) is a term used to describe a group of pregnancy-related tumors, of placental origin, characterized by the proliferation of trophoblastic tissue with malignant and metastatic potential. Complete hydatidiform mole (CHM) is the most common presentation, followed by partial hydatidiform mole and gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Publications on GTD are limited in our populations.

Aim: To study the incidence, clinical and histopathological characteristics, behavior of beta fraction of human chorionic gonadotropin (β -hCG) and follow-up of the different forms of GTD in a tertiary care hospital.

Material and Methods: Transversal study, we included women treated in the department of Oncological Gynecology in the Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" in Mexico City - Mexico, from January 2016 to December 2020. All cases had diagnostic confirmation through histopathological study. Follow-up was carried out with β -HCG to determine complete recovery or persistence of the disease. The clinical and histopathological characteristics and follow-up were analyzed using descriptive statistics.

Results: During the study period, 15,984 pregnant women were reported; out of which 82 cases were diagnosed as GTD, with a prevalence of 0.51% (95% CI, 0.41-0.64%). The mean age was 27.7 years \pm 8.01. Among all cases of GTD, 72 cases (87.9%) were HM, of which 58 cases (70.8%) were CHM, 14 cases (17.1%) PHM, 6 cases (7.3%) were invasive moles and 2 cases (2.4%) were choriocarcinomas. The mean β -hCG level was 205,573.50 \pm 288,028.14 mUI/mL with a variation range between 26.0 – 2'143,185.0 UI/mL Persistent trophoblastic disease (PTD) was presented in 15 cases (18.3%) and recurrent trophoblastic disease was presented in 6 cases (7.3%). GTD coexisting with normal pregnancy were presented in 2 cases (2.4%).

Conclusions: GTD is presented more frequently in Latin American women. CHM remains the most common presentation. Pregnant women presenting with abnormal vaginal bleeding must be evaluated for GTD. Follow-up with β -hCG is essential for early detection of malignant forms. Histopathological examination is the confirmatory diagnosis. Additional studies in our population are required in understanding the burden of disease in order to produce an optimal outcome and determine the causes of a higher prevalence in our population.

Keywords: Gestational trophoblastic disorder, hydatidiform mole, gestational trophoblastic neoplasia, human chorionic gonadotropin, follow-up.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) es una condición rara relacionada con el embarazo que comprende un espectro de tumores de origen placentario, interrelacionadas entre sí, con potencial maligno y metastásico que pueden ocasionar la muerte si no se tratan.¹ La ETG abarca un área desafiante para la evaluación histopatológica y se puede clasificar de acuerdo a su presentación clínica a histopatológica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la ETG en cinco tipos de lesiones e incluyen a: una forma premaligna conocida como mola hidatiforme (MH) que puede ser parcial (MHP) o completa (MHC), y un grupo de lesiones malignas denominados colectivamente como Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), responsables de menor del 1% de todos las neoplasias ginecológicas con un riesgo importante en la mujer en edad reproductiva las cuales se clasifican en: mola invasora (MI), coriocarcinoma (CC), tumor trofoblástico del sitio placentario (PSTT) y tumor trofoblástico epitelioide (ETT). [tabla 1] Recientemente se incluyó al nódulo atípico del sitio placentario (APSN) dentro de las NTG, ya que en 10-15% de los casos puede coexistir o convertirse en un PSTT/ETT.² Todas las formas de presentación de ETG son tratables y en la mayoría de los casos el tratamiento produce la curación completa.³

El sitio más común de diseminación inicial de la NTG es a nivel pulmonar. La fracción beta de la Gonadotropina Coriónica humana (hCG- β) constituye el único biomarcador utilizado en la detección, diagnóstico, monitorización de la respuesta al tratamiento y seguimiento de la ETG. El ultrasonido abdominal o endovaginal con aplicación de Doppler color constituye el método de elección en la aproximación diagnóstica de ETG ya que el estudio histopatológico y citogenético orientará el diagnóstico definitivo.⁴ Para el abordaje de NTG son necesarios estudios de imagen más extensos. El tipo de estudio de imagen debe estar guiado por la presentación clínica inicial. El sangrado transvaginal es la sintomatología más frecuentemente presentada. La tasa de mortalidad en MI se aproxima al 15%, principalmente secundario a hemorragia, sepsis, eventos embólicos o complicaciones durante cirugía. El CC tiene una tasa de mortalidad del 100% cuando presenta metástasis y aproximadamente del 60% posterior a histerectomía en enfermedad no metastásica. La ETG es el tumor sólido más curable incluso ante enfermedad metastásica generalizada, con una tasa de curación >90%.⁵

Con base a la revisión bibliográfica, Hipócrates fue el primero en describir la enfermedad trofoblástica gestacional en su descripción de hidropesía del útero hacia el año 400 A.C. El paso siguiente lo realiza Max Sänger quien reconoce una forma de tumor maligno derivado de la decidua del embarazo, que, en 1889, lo describió como un *sarcoma uteri deciduocellulare* y, en 1893, propone la primera clasificación que abarca todas las variedades de neoplasias coriónicas que reconocemos en la actualidad. Sin embargo, en 1895 Felix

Marchand fue el primero en describir que estos tumores eran invariablemente la secuela de un embarazo normal, un aborto, mola hidatiforme, o embarazo ectópico y que estaban formados por dos grupos celulares, correspondiente al sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto. Reconoce acertadamente el origen epitelial de estos tumores. Pero, el golpe final es hasta 1903 cuando John H. Teacher en su disertación sobre *Chorion Epithelium* fue capaz de convencer a sus colegas clínicos de la validez de las inferencias de Marchand. Determina que estos tumores derivan exclusivamente de epitelio coriónico y que son de origen puramente fetal. Luego de casi 10 años finalmente se acepta esta entidad como patología con las características histopatológicas establecidas como conocemos en la actualidad.⁶

1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La estimación de la incidencia de las diversas formas de ETG varía considerablemente de acuerdo a la localización geográfica. A nivel mundial, la incidencia general de MH es de aproximadamente 1 por cada 1000 embarazos y se espera que el 80% de todos los casos corresponda a MH.^{3,7} Asia y América Latina tienen la tasa de incidencia más alta en comparación a Estados Unidos y Europa. Sin embargo, se ha visto una disminución gradual en la incidencia de esta patología, debido probablemente, a cambios nutricionales a partir de 1960. Indonesia ocupa el primer lugar en ETG con una incidencia de 11.5 por cada 1000 embarazos. En países desarrollados como el Reino Unido, la incidencia de MHC es de 1-3 por cada 1000 embarazos y de 3 por cada 1000 para MHP.⁸ En México, la incidencia de MH oscila alrededor de 2.4 por cada 1000 embarazos.^{9,10} El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia refiere que dependiendo del tipo de embarazo se estima una incidencia de 1 por cada 600 abortos terapéuticos y 1 por cada 1500 embarazos en general. La coexistencia de un feto normal y una MH es un evento obstétrico poco frecuente en la práctica clínica, con una incidencia baja de 1 caso por cada 20.000 a 100.000 embarazos.¹¹

La incidencia de las formas de NTG son menos conocidas debido a que esta patología puede surgir a partir de cualquier tipo de embarazo. La incidencia de CC en Estados Unidos y Europa es de 1 por cada 40.000 embarazos y en países del Sur de Asia y en Japón es de 9.2 y 3.3 por cada 40.000 embarazos, respectivamente.³ En México se estima que su incidencia es de 1 por cada 10.000 embarazos.¹² Aproximadamente el 50% de CC ocurre posterior a un embarazo a término, 25% posterior a un embarazo molar y el 25% posterior a cualquier otro tipo de evento obstétrico.¹³ Debido a que la invasión del miometrio por tejido molar es un diagnóstico histopatológico, es difícil evaluar la incidencia de MI, pero se estima que oscila entre 5-10%.¹⁴ El PSTT y el ETT representan aproximadamente 1-2% y <1% de todas las formas de ETG y se estima una incidencia de 1 por cada 100.000 embarazos.^{15,16}

TABLA 1: Clasificación de la OMS de la enfermedad trofoblástica gestacional (ETG)

➤ Clasificación histopatológica
Mola hidatiforme (formación anormal placenta)
Mola hidatiforme completa (MHC)
Mola hidatiforme parcial (MHP)
Mola invasora (MI)*
Lesiones trofoblásticas de tipo tumoral (tumores benignos)
Nódulo del sitio placentario (PSN)
Sitio placentario de crecimiento exagerado (EPS)
Tumores trofoblásticos (enfermedad neoplásica)
Coriocarcinoma (CC)*
Tumor trofoblástico del sitio placentario (PSTT)*
Tumor trofoblástico epitelioide (ETT)*
Nódulo atípico sitio placentario (APSN)*
➤ Clasificación clínica
Enfermedad trofoblástica benigna
Mola hidatidiforme (MH)
Enfermedad trofoblástica maligna
No metastásica
Metastásica de buen pronóstico
Metastásica de mal pronóstico
* Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

Existen varios factores de riesgo reportados como causantes de la ETG [tabla 2], dentro de los cuales se incluyen: multiparidad (OR 3,35; IC 95%, 1.47 – 7.65; $p < 0,001$), antecedente de abortos espontáneos (OR 6,54; IC 95%, 3.12 – 13.74; $p < 0,001$), uso de anticonceptivos orales, dieta deficiente en beta-carotenos y grasa animal, raza blanca, hispana y asiática, grupo sanguíneo A, toxinas ambientales, consumo de cigarrillo y alcohol, condición socioeconómica, exposición a herbicidas, entre otros.^{17,18, 5, 19}

Los dos factores de riesgo mejor establecidos para desarrollar MH son los extremos de la edad reproductiva (<15 o >45 años) y el antecedente de un embarazo molar previo.²⁰ En los extremos de la edad reproductiva las MH se producen por una

gametogénesis y fecundación anormal. El incremento del riesgo inicia por debajo de los 21 años con 1.9 veces más riesgo de desarrollar MH en relación a mujeres entre 21-34 años. En adolescentes menores de 15 años el riesgo se incrementa hasta 20 veces. Posteriormente, la incidencia vuelve a aumentar de manera progresiva a partir de los 35 años con un riesgo de 1.9 veces y 5-10 veces más riesgo en mujeres mayores de 45 años.^{21, 22}

El antecedente de embarazo molar previo predispone a un nuevo embarazo molar, y constituye el segundo factor de riesgo más importante. El riesgo en la población general de desarrollar un segundo embarazo molar posterior a un embarazo molar es de 1–2%, mientras que el riesgo de desarrollar un tercer embarazo molar posterior a dos embarazos molares se incrementa hasta 15–25%. El riesgo se incrementa exponencialmente posterior a un tercer evento obstétrico molar.²³ Otros factores de riesgo menos importantes son el antecedente de abortos espontáneos de repetición con un riesgo de 2-3 veces para embarazo molar en comparación a mujeres sin este antecedente.²¹ Las mujeres asiáticas presentaron el mayor riesgo de desarrollar una mola completa, en comparación a mujeres blancas, hispanas y afroamericanas. Por otro lado, las mujeres blancas presentaron el mayor riesgo de desarrollar mola parcial.²⁴ Una dieta deficiente en β -carotenos y grasa de origen animal es factor predisponente para MHC, pero no para MHP.²⁵

Los factores de riesgo para CC son los mismos reportados que para MH. Como factor de riesgo adicional se incluyen al factor hormonal. Las mujeres con uso prolongado de anticonceptivos orales tienen mayor riesgo de embarazo molar como de CC.²⁶ La menarca tardía luego de los 12 años, flujo menstrual escaso, edad paterna, consumo de alcohol y tabaco han mostrado asociación con CC en algunos estudios, sin embargo, su etiología es desconocida.²⁷ Las mujeres con grupo sanguíneo A y AB con una pareja incompatible del grupo O y B tiene mayor riesgo de NTG sin embargo, en el 2000 la Sociedad Internacional para el estudio de enfermedad trofoblástica (ISSTD) removió al grupo sanguíneo de sistema

TABLA 2: Factores de riesgo para enfermedad trofoblástica gestacional (ETG)

Factor riesgo	MHC/MHP	NTG tipo CC
Extremos edad reproductiva	Temprana <21 años riesgo 1.9 veces; muy temprana <15 años riesgo 20 veces. Avanzada >35 años riesgo 1.9 veces; muy avanzada >45 años riesgo 5-10 veces, extremadamente avanzada >50 años riesgo 200 veces	
Embarazo molar	1 embarazo molar previo riesgo 1–2% 2 embarazos molares previos riesgo 15–5%	MHC riesgo 15–20% MHP riesgo <5%
Antecedente obstétrico	Antecedente abortos espontáneos repetición riesgo 2-3 veces	NTG post-molar 50% NTG no- molar post aborto/ectópico 25% NTG no-molar post embarazo normal 25%
Raza/etnia	Raza asiática y blanca Indonesia 11.5 por 1000 embarazos México 2.4 por 000 embarazos EE.UU. y Europa 1–3 por 1,000 embarazos	Sur de Asia 9.2 por 40.000 embarazos Japón 3.3 por 40.000 embarazos México 1 por 10.000 embarazos EE.UU. y Europa 1 por 40.000 embarazos
Mutación genética	MR diploide origen biparental Mutación genes <i>NLRP7</i> y <i>KHCD3L</i> Riesgo Recurrencia 0.6–2.57%	-----
Otros	Tabaquismo, dieta deficiente en β -carotenos y en grasa animal	Grupo sanguíneo A, uso prolongado anticonceptivos orales

Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. MHC/MHP=mola hidatidiforme completa y parcial. NTG=neoplasia trofoblástica gestacional. CC=coriocarcinoma. MR=mola recurrente

de puntuación diagnóstica debido a falta de evidencia definitiva sobre su influencia en el desarrollo de ETG.²⁸

2. ASPECTOS GENÉTICOS EN MOLA HIDATIFORME

2.1. Mola hidatiforme completa

En las MHC el componente cromosómico es diploide androgénico, es decir, de origen paterno puro con ausencia de desarrollo embrionario. Aproximadamente el 90% de las MHC tiene un cariotipo 46, XX, originado por la fertilización de un óvulo con material genético ausente o inactivo y un espermatozoide haploide (1 componente cromosómico o 23 cromosomas) que duplica su material genético para formar una célula diploide (2 componentes cromosómicos o 46 cromosomas). En la [\[Figura 1A\]](#) se exponen las características moleculares y citogenéticas de las MH. El 10% restante de las MC, se originan por la fertilización de un óvulo vacío con 2 espermatozoides haploides (dispermia) con la misma probabilidad de ser 46, XY, o, 46, XX.²⁹

Ante la ausencia de óvulos vacíos en procesos de fertilización asistida, se ha propuesto como mecanismo causante de MHC la formación de una célula diploide mediante la reducción de contenido cromosómico a dos conjuntos de cromosomas posterior a una concepción triploide. Este proceso se denomina diploidización. Inicialmente, los tres componentes cromosómicos son dos de origen paterno y uno de origen materno, es decir, triploide diándrico por la fertilización de un óvulo vacío por dos espermatozoides haploides o por un espermatozoide diploide. El cigoto triploide con 3 pronúcleos, puede mantenerse en estado de triploidía o puede perder el pronúcleo materno mediante una división celular anormal resultando en una MHC con componente diploide de origen androgénico³⁰.

Las MHC tienen una tasa de progresión a neoplasia maligna en un 15 - 20% de los casos, originando una neoplasia post-molar en forma de MI o CC.^{31, 32}

2.2. Mola hidatiforme parcial

La mayoría de MHP tienen un componente cromosómico triploide diándrico con desarrollo embrionario anormal. Su cariotipo es usualmente 69, XXY y en menor frecuencia 69, XXX y 69, XYY. Resulta de la fecundación de un óvulo, aparentemente normal, por 2 espermatozoides. En casos menos frecuentes se produce por la fecundación de un espermatozoide diploide. [\[Figura 1A\]](#) Teóricamente, las MHP diploides no existen y, generalmente, los casos reportados suelen corresponder a MHC mal diagnosticadas.³³

Menos del 5% de los casos de MHP progresan a NTG post-molar y, raramente metastatizan. No se han reportado casos de CC posterior a MHP, y su forma de presentación habitual es como persistencia de la enfermedad o MI.²²

2.3 Mola recurrente

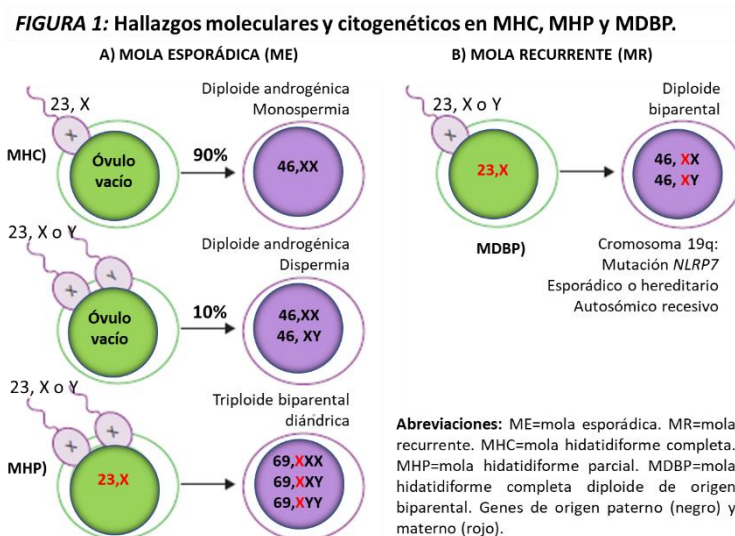
La mayoría de las MH son esporádicas con una tasa de recurrencia general del 0.6-2.57% después del primer año de tratamiento, riesgo que es mayor en casos de MHC de hasta 1-6%.²⁹ La ocurrencia de 2 o más embarazos molares en una misma paciente se define como mola recurrente (MR). Las MR son una condición rara de herencia autosómica recesiva

asociada a un defecto genético de origen materno. Por tanto, son pacientes que presentan embarazos molares con una mayor frecuencia que en la población general y que generalmente no logran un embarazo normal a término.^{34,35} La forma de presentación puede ser como una MR completa de origen androgénico o MR en grupos de familiares de primer grado con un componente genético diploide de origen biparental (MDBP). Padecimiento que se conoce como mola recurrente familiar.³⁶

La etiología en este último grupo de pacientes se ha relacionado con una falla en la impronta materna para reprogramar genes en regiones metiladas o silenciadas de la línea germinal³⁷ debido a una mutación homocigota o heterocigota en el gen *NLRP7* localizado en el cromosoma 19q13.3-13.4 que confiere una predisposición a embarazos molares de repetición con componente genético diploide de origen biparental. [Figura 1B] Otro gen responsable de una minoría de casos es el gen *KHCD3L* localizado en el cromosoma 6. Se considera como un “gen menor” y es el segundo en frecuencia responsable del 10-14% de todos los casos de MR.^{38,39}

La función del gen *NLRP7* y el mecanismo por el cual las mutaciones se asocian con anomalías en la impronta materna y, en consecuencia, el desarrollo de ETG, son desconocidas.⁴⁰ Las mutaciones en este gen son responsables del 88% de los casos familiares de MR y 66% de los casos aislados. Se ha sugerido, además, que la mutación del

gen *NLRP7* está implicada en casos de abortos espontáneos de repetición, óbitos y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)⁴¹. En México, las variantes más frecuentemente encontradas en mujeres mexicanas con MR incluyen: mutación homocigota del gen p.L750V en 60% de los casos, seguida de la mutación heterocigota compuesta de los genes p.L750V y p.E340K en 25% y en un 5% la mutación heterocigota del gen p.E340K.⁴²



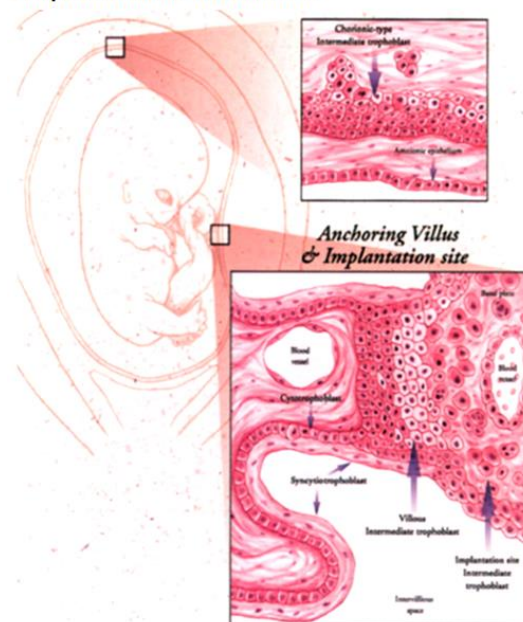
3. ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA ETG

Todas las formas de ETG se originan del trofoblasto placentario. Proviene del componente léxico griego “*trophe*” que significa nutrición y “*blastos*” que significa brote, núcleo o célula temprana en desarrollo. Por tanto, hace referencia a “la capa celular que recubre al embrión”. En la placentación normal, el trofoblasto corresponde a la masa celular externa del blastocisto que dará origen a la placenta; órgano encargado de proteger y nutrir al feto en crecimiento durante un embarazo normal.⁴³

El trofoblasto se origina del trofoectodermo y se diferencia en tres tipos celulares: citotrofoblasto (CT), sincitiotrofoblasto (SCT) y trofoblasto intermedio (IT). [figura 2] El CT es el equivalente germinativo del trofoblasto mientras que el SCT es el componente diferenciado

que interactúa con la circulación materna y está encargado de producir las hormonas placentarias. El CT es la capa celular interna del blastocisto formada por células madre trofoblásticas también conocidas como células de Langerhans las cuales son mononucleadas con gran actividad proliferativa por un índice de proliferación nuclear Ki-67 de aproximadamente 30% en el primer trimestre. Se localizan hacia la superficie vellosa del trofoblasto. La segunda capa celular, el sincitiotrofoblasto (SCT), es una masa celular externa localizada hacia polo implantacional, encargada de producir la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). Hacia el 7-8° día después de la implantación, en el SCT aparecerán pequeñas vacuolas intersticiales que se expanden y confluyen para formar un sistema de lagunas. Hacia el día 12, el citotrofoblasto se divide y migra hacia el sincitiotrofoblasto, alrededor de todo el saco coriónico, hasta fusionarse para formar pequeñas proyecciones a manera de dedo llamadas vellosidades coriales. Este árbol veloso cada vez más complejo, inmerso en el sistema de lagunas separadas por trabéculas de SCT, crecerá hasta coalescer para formar el espacio intervelloso, en donde las células de SCT estarán inmersas sangre materna.⁴³ El trofoblasto que crece en asociación a las vellosidades coriales se denomina trofoblasto veloso (VT) y está compuesto en su mayor parte de CT y SCT. Por otro lado, el trofoblasto de las demás localizaciones que infiltra la decidua, el miometrio y las arterias espirales estará compuesto de IT. El trofoblasto intermedio, es un término acuñado por los patólogos, y hace referencia a las características únicas de esta población celular que comparte características morfológicas y funcionales “intermedias” entre el CT y el SCT incluyendo la secreción hormonas del SCT. Este tipo de trofoblasto se denomina trofoblasto extraveloso (EVT).⁴⁴

FIGURA 2: Representación esquemática de la subpoblación de trofoblasto.



Obtenido de Shih, I. M. Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions. In *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 22011: 20; 1076-1126.

El CT se diferencia por dos vías principales. La primera vía mencionada anteriormente, sucede por la fusión del CT directamente con el SCT en la superficie vellosa para formar las vellosidades coriales, propiedad que causa la pérdida completa de la actividad proliferativa del CT. La segunda vía ocurre hacia el polo opuesto o extremo distal de las vellosidades. Se identifican tres tipos de IT de acuerdo a su localización: veloso, implantacional y coriónico.⁴⁵ Las “vellosidades coriónicas de anclaje” fijan el tejido trofoblástico en desarrollo al lecho placentario. El trofoblasto de este tipo de vellosidades al extenderse dentro de las columnas trofoblásticas forma el primer tipo de trofoblasto intermedio denomina IT *de tipo veloso*. Mientras que eso sucede en el polo apical de las columnas trofoblásticas, otro tipo de trofoblasto prolifera desde la base de las columnas trofoblásticas, en la placa basal, la decidua se une al miometrio hasta llegar a las arterias espirales para establecer la circulación materno-fetal. El trofoblasto

localizado en el sitio de implantación (placa basal) se denomina IT *de tipo implantacional*. A medida que el trofoblasto se aleja de las vellosidades coriales de anclaje del sitio de implantación placentaria, su capacidad proliferativa irá disminuyendo. Este tipo de vellosidad se conocen como “vellosidades flotantes”. El trofoblasto localizado a este nivel corresponde

al tercer tipo de IT y se denomina IT *de tipo coriónico*.⁴⁵ Es un tejido rico en fibrina y células de la matriz extracelular necesaria para formar el corion frondoso, una de las hojas coriónica de las membranas fetales que hacia la semana 20 de gestación se fusionará con la decidua parietal por el crecimiento del saco gestacional que oblitera la cavidad endometrial dando paso a la formación del corion liso que continuará creciendo hasta el término del embarazo.⁴⁴

La proliferación de los 3 tipos de trofoblasto resultará en ETG.^{46,47} Cada uno con características inmunohistoquímicas diferentes y específicas.⁴⁴ La MH y los CC se originan de la proliferación del VT, que corresponde al SCT y CT, mientras que el PSTT/ETT se conocen como neoplasias del EVT y se originan de los diferentes tipos de IT.¹

4. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA ETG

Los criterios diagnósticos de ETG han cambiado últimamente ya que el diagnóstico actualmente se realiza a edad gestacional más temprana con una media entre 8–9 semanas de gestación. Por tanto, el desafío incluye la distinción de embarazos molares de no-molares, el reconocimiento de molas tempranas, diferenciación entre MHP y MHC, diferenciación entre lesiones del EVT y reconocimiento de NTG posterior al tratamiento sobre todo con quimioterapia.³⁶

4.1. Mola hidatiforme completa y parcial

La MH hace referencia a un embarazo anormal caracterizado por la presencia de: 1) grados variables de proliferación trofoblástica del CT y SCT, 2) degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y, 3) desarrollo embrionario/fetal anormal o ausente. De acuerdo a sus características morfológicas y citogenéticas, se clasifica en dos variantes: MHC y MHP.⁴⁸ Las características clínicas e histopatológicas de la MCH y MHP se exponen en la [\[Tabla 3\]](#).

El 75 – 80% de los embarazos molares clínicamente reconocidos se clasifican como MHC. Macroscópicamente, consiste en la presencia de vellosidades hidrópicas a vesículas semitransparentes de tamaño variable en ausencia de placenta normal. [\[Figura 3\]](#). En las formas tempranas de MHC puede haber cambios mínimos o nulos de vellosidades anormales. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por presentar: a) vellosidades coriales con edema y degeneración hidrópica difusa, b) ausencia de feto o embrión reconocible, c) proliferación

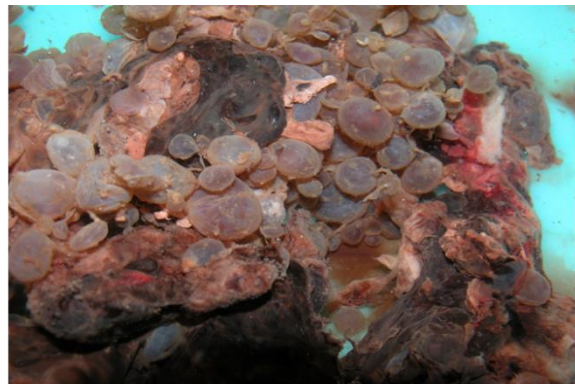


FIGURA 3: Mola hidatiforme completa con vellosidades hidrópicas en forma de racimos de uvas. Servicio de Patología del INPer.

trofoblástica del SCT, SCT y en menor medida del IT con atipia citológica significativa y figuras mitóticas. En etapas más tempranas el trofoblasto se encuentra consistentemente hiperplásico de leve a moderado y, d) capilares vellosos ausentes.³ [\[Figura 4A\]](#).

La MHP representa el 25% restante de los embarazos molares. Al estudio histopatológico, presenta: a) presencia de tejido embrionario/fetal, incluyendo glóbulos rojos fetales multinucleados o membranas fetales, b) vellosidades coriónicas irregulares y festoneadas de diferentes tamaños con edema focal, c) inclusiones trofoblásticas estromales prominentes y

onduladas y, d) circulación vellosa funcional, e) hiperplasia trofoblástica focal con atipia leve.³ [Figura 4B].

4.1.1. Auxiliares diagnósticos

La diferenciación morfológica de un aborto espontáneo temprano no-molar o un embarazo ectópico con una MH puede ser difícil ya que existe dimorfismo veloso sin hiperplasia del trofoblasto, característica observada principalmente en MHP. En algunos casos, se necesitan técnicas auxiliares para diferenciar los abortos espontáneos no molares de MH, los cuales se describen a continuación:

- **Inmunohistoquímica P57:** P57 es un inhibidor dependiente de tirosincinasa codificado mediante la impronta de genes paternos y expresión de genes maternos.³ La tinción inmunohistoquímica para P57kip2, producto de CDKN1C, es una técnica ampliamente utilizada. El P57kip2 es expresado únicamente por el alelo materno.⁴⁹ En un corte histológico, se visualiza como tinción nuclear intensa del CT y del mesénquima veloso de la placenta.³⁶ Este hallazgo se encuentra en todos los tipos de embarazos no molares a excepción de la mola hidatiforme androgénica completa por ser de origen paterno puro.⁵⁰ Por tanto, está ausente en las MHC por ausencia de material genético materno y presente en las MHP y en los embarazos no-molares. El estudio citogenético ayuda al diagnóstico diferencial de MHC de MHP, pero no de MHP de embarazo no-molar.
- **Análisis de la ploidía:** El estudio de la ploidía del tejido obtenido mediante la hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH), hibridización cromogénica *in situ* o análisis por citometría de flujo permiten la distinción de una concepción diploide de una triploide. Permite diagnosticar una MHP de una MHC, pero, es incapaz de distinguir entre una MHC de un aborto espontáneo diploide no-molar, o un embarazo triploide de origen molar versus no-molar, en cuyo caso, es necesario complementar el abordaje mediante estudios moleculares.
- **Genotipado de repetición corta en tándem:** el genotipado STR por sus siglas en inglés (short tandem repeat) es una técnica de biología molecular que constituye la técnica auxiliar más útil para la categorización de esta patología ya que permite distinguir entre MH de sus imitadores, MHC de una MHP, ETG de un embarazo normal, así como, MR de MH esporádica. Se puede realizar en tejido fijado con formol o en cortes de parafina. La principal limitación de este estudio es la poca disponibilidad de centros con experiencia y el elevado costo.

4.1.2. Imitadores de mola hidatiforme

Existe una variedad de lesiones que erróneamente se diagnostican como ETG. A continuación, se mencionará brevemente las características de cada una de ellas.

- **Displasia mesenquimatosa placentaria:** es una lesión rara asociada a múltiples malformaciones cromosómicas, Síndrome de Beckwith-Wiedemann y muerte fetal. La manifestación histopatológica característica es placentomegalia con degeneración quística de vellosidades coriales madre las cuales pueden confundirse con vesículas molares. La degeneración quística se concentra cerca de la superficie fetal de la placenta, lo que le da una apariencia macroscópica única.⁵¹

- **Inclusiones trofoblásticas:** las MHP se caracterizan por vellosidades trofoblásticas terminales festoneadas. Estas indentaciones se visualizan histológicamente como inclusiones trofoblásticas tangenciales. La presencia de una inclusión aislada no tiene significancia, pero, si se presentan más de 1-2 inclusiones, puede ser manifestaciones de anomalías cromosómicas, incluida triploidía de otra etiología como la observada en abortos espontáneos.⁵² La ausencia de proliferación trofoblástica ayuda al diagnóstico diferencial entre embarazos no-molares y MHP.
- **Corioangioma con proliferación trofoblástica:** el corioangioma o hemangioma de la placenta es el tumor no trofoblástico más frecuente en la placenta. Es una lesión poco usual, y se reporta que esta neoplasia ocurre en 1 % de las placentas examinadas microscópicamente, y con evidencia clínica en aproximadamente 1:3 500 a 1:9 000 nacimientos.⁵³ Los corioangiomas de gran tamaño son los únicos que tienen relevancia clínica, en ocasiones pueden tener proliferación trofoblástica hacia la periferia o entre lóbulos placentarios haciendo difícil el diagnóstico diferencial con MH.

4.2. Mola invasora

La NTG del tipo MI y CC se originan después de un embarazo molar en 15-20% de las MHC y en menos de 5% de las MHP.⁵ La MI es la forma más común de ETG persistente y representa aproximadamente el 15% de todas las formas de ETG.⁵⁴ Es un tumor maligno que surge siempre después de un embarazo molar principalmente después de una MHC. Consiste en la invasión del tejido molar hacia el miometrio. *[Figura 5]* Su cariotipo usualmente es diploide androgénico, completamente de origen paterno. Histológicamente, se asemejan a MHC con hiperplasia del SCT y CT, atipia celular marcada, y vellosidades coriónicas más irregulares y atípicas en comparación a las molas completas. El 10-17% de las MH resultará en una MI y hasta el 15% metastatizará a vagina o pulmón por diseminación directa a través

TABLA 3: Características de las MHC y MHP.

Características	MHP	MHC
Genéticas y cariotipo	Triploide diándrica 69, XXX o 69, XXY o 69, XYY	Diploide diándrica 46, XX en 90% o 46, XY
Hallazgos histopatológicos Feto, amnios, RBC fetales Edema veloso Proliferación trofoblástica	Presente Variable, focal Focal, leve a moderada	Ausente Difuso Difuso, moderada a marcada
Orientadores diagnósticos Diagnóstico clínico Nivel séricos hCG-β Tamaño de útero Quistes tecaluteínicos (6 cm) Complicaciones médicas Inmunohistoquímica P57**	Aborto espontáneo <100,000mUI/mL* Normal o ligeramente aumentado Raro Intensa	Embarazo molar >100,000 mUI/mL Aumentado >50% EG Bilaterales (15-25%) <25% Ausente
Progresión malignidad	<5%	15-20%

Abreviaciones: RBC=glóbulos rojos. hCG-β=gonadotropina coriónica humana. EG=edad gestacional

*10% molas hidatiformes parciales alcanzan niveles mayores que 100.000 mUI/mL

** Inhibidor dependiente de tirosinasa de origen materno

Modificado de Soper JT. Gestational trophoblastic disease. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. Principles and practice of gynecologic oncology, 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 1997. p. 1040.

de los tejidos o por vía hematológica a distancia, respectivamente.¹⁵ El diagnóstico de esta entidad se realiza clínicamente por la presencia de sangrado transvaginal persistente acompañado de elevación persistente de los niveles de hCG durante el seguimiento posterior a la evacuación uterina. La confirmación diagnóstica como todos los tipos de ETG es mediante estudio histopatológico. El tratamiento consiste en quimioterapia, aún sin contar con diagnóstico histopatológico.¹

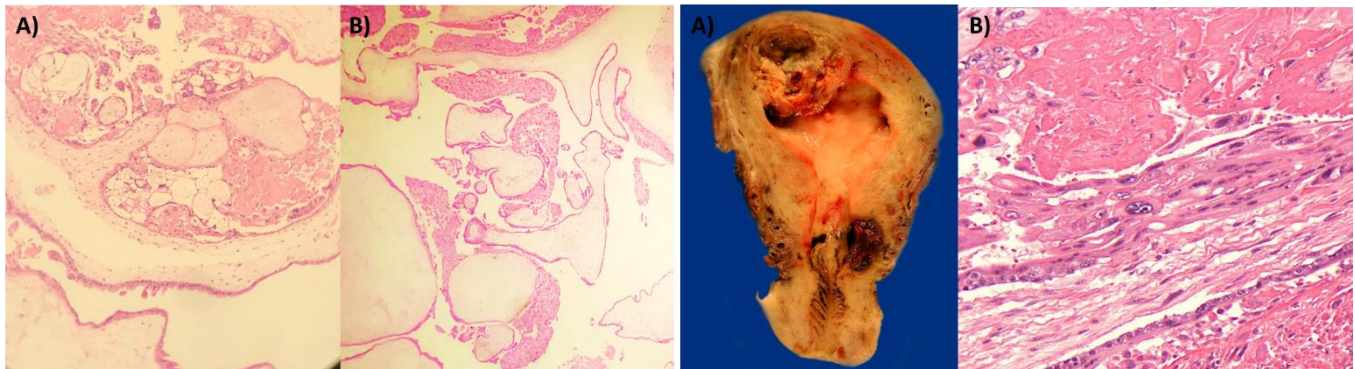


FIGURA 4: A) MHC vellosidades prominentes, estroma mixoide con vasos tortuosos, EVT en proliferación B) MHP vellosidades festoneadas, escasa proliferación trofoblasto, tejido fetal no identificado. Servicio de Patología INPer.

FIGURA 5: Mola invasora A) Tumo hacia el fondo uterino con invasión miometrial y áreas necrosis. B) invasión músculo liso por tejido trofoblástico. Servicio de Patología INPer.

4.3. Coriocarcinoma

El CC es la segunda forma más frecuente de NTG y representa aproximadamente el 5% de todas las lesiones.⁵⁴ Es un tumor epitelial maligno de origen placentario, productor de hCG de difícil diagnóstico ya que en su mayoría se presenta de forma asintomáticas. La mitad de casos se originan a partir de un embarazo molar y el otro 50% ocurre después de un embarazo no-molar distribuido de la siguiente manera: 25% después de un aborto espontáneo, 5% después de un embarazo ectópico y el 20% restante después de un embarazo a término o pretérmino.²⁰ Únicamente el 2-3% de las MHC progresará a CC y >0.5% después de una MHP.¹⁵

Al igual que la MH, el CC se origina del VT y se caracteriza por presentar una proliferación trofoblástica marcada del SCT y CT en ausencia de vellosidades coriales. Por tanto, se dice que es un tumor de origen bifásico.⁸ Tiene un alto potencial para invadir estructuras pélvicas y metastatizar a distancia. Macroscópicamente, se presenta como un tumor voluminoso de crecimiento rápido con áreas de hemorragia y necrosis central. Histopatológicamente, el CC muestra ausencia de vellosidades coriales y presencia de trofoblasto intermedio anormal con células del CT multinucleadas rodeado de células del SCT pleomórficas.³ La importancia de reconocer este padecimiento es su potencial metastásico tanto para la madre como para el feto. La invasión se produce por extensión directa al miometrio y por diseminación hematológica a órganos a distancia, principalmente a pulmón, cerebro, hígado, vagina, riñón, intestino y bazo.⁵ Se ha reportado casos muy raros de CC neonatal por diseminación metastásica desde un CC intraplacentario al feto, después de un embarazo a término.⁵⁵ El CC es un tumor quimiosensible que responde bien al tratamiento sistémico con quimioterapia.³⁶

4.4. Tumor trofoblástico del sitio placentario

El PSTT/ETT son NTG del EVT y solo hay aproximadamente 100 y 90 casos reportados, respectivamente.²⁰ Estos tumores ocurren típicamente después de un embarazo no-molar y

se pueden presentar meses y años después de un embarazo normal a término con un mayor periodo de latencia en relación con el CC.¹

Macroscópicamente, el PTTS aparece como una masa nodular de color blanco-tostado a amarillo que varía de 1-10 cm (promedio 5 cm) localizado en el endometrio y que invade profundamente el miometrio en la mitad de los casos. Histológicamente, se origina del IT de *tipo implantacional*, es decir, del lado materno del lecho placentario. Las células tumorales tienen una membrana irregular con núcleos hipercromáticos y citoplasma eosinofílico a anfófilo denso que diseca entre haces de músculo liso.³ La mayoría de los tumores tienen un recuento mitótico bajo con un índice de proliferación moderadamente incrementado por expresión de Ki-67 en 10-30% de las células la cual es mayor y sirve en el diagnóstico diferencial con el sitio placentario de crecimiento exagerado (EPS) la cual es una patología benigna del trofoblasto.⁸ A diferencia del CC, este tumor es monofásico por ausencia de vellosidades coriales. Las células tumorales expresan de forma difusa varios marcadores inmunohistoquímicos entre los que encontramos al lactógeno placentario humano (hPL), MUC-4, HSD3B1, HLA-G y Mel-CAM (CD146). En la [tabla 4] se resumen las diferencias inmunohistoquímicas de los diferentes subtipos de trofoblasto. La expresión de hCG e inhibina es focal. Este tumor tiene un comportamiento menos agresivo, crece lentamente, se extienden localmente en miometrio por lo tanto produce menos hemorragia y necrosis en relación al CC.⁵⁶ Se puede originar después cualquier tipo de embarazo y puede manifestarse meses a años posterior a un embarazo normal a término por presentar sangrado uterino anormal.⁵⁷ Se disemina inicialmente por vía linfática hacia los ganglios linfáticos pélvicos. Es más quimio resistente que el CC por tanto amerita un manejo quirúrgico agresivo inicial.³⁶

4.5. Tumor trofoblástico epitelióide

El ETT es una patología maligna todavía más rara que se origina del IT de *tipo coriónico*. Tienen un comportamiento y características inmunohistoquímicas similares al PSTT. Macroscópicamente, aparece como un tumor de color blando-tostado a marrón, con nódulos discretos o masas hemorrágicas-quísticas que invaden profundamente los tejidos circundantes. En la mitad de los casos aparece como una tumoración en el cérvix o segmento útero inferior y en menor porcentaje hacia el fondo uterino y en el ligamento ancho.³

Histopatológicamente, aparecen como islas de trofoblasto intermedio relativamente uniformes con una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico claro con núcleos redondeados que están rodeados por áreas de necrosis extensas asociadas a matriz de tipo hialina. El rango de recuento mitótico varía de 0-9 por cada 10 campos de alta potencia. Un hallazgo característico es la presencia de necrosis extensa o “geográfica” que está comúnmente presente. El ETT tiende a ser quimiorresistente y puede coexistir con otra NTG por lo tanto la histerectomía constituye el manejo inicial.³⁶

4.6. Nódulo atípico del sitio placentario

El nódulo del sitio placentario (PSN) y el sitio placentario de crecimiento exagerado (EPS) corresponden a tumores trofoblásticos benignos en la clasificación de ETG de la OMS. Morfológicamente, el PSN aparece como un nódulo endometrial pequeño, bien circunscrito compuesto de IT de *tipo coriónico* con hialinización central característica.⁵⁸ Suelen corresponder a hallazgos incidentales en estudios histopatológicos posterior a histerectomía o biopsia de endometrio.

El APSN es el un tumor maligno más raro de todas las NTG que comparte características histopatológicas intermedias entre el PSN típico y la PSTT/ETT.² Se presenta como un nódulo más grande que el PSN que raramente rebasa los 4 mm. Histológicamente, tiene celularidad aumentada con nidos y cordones de células, atipia leve y mayor porcentaje de expresión de Ki-67. Su diagnóstico constituye un verdadero reto, es generalmente subjetivo y su relevancia clínica permanece incierta.⁵⁹

TABLA 4: Características Inmunohistoquímicas de la subpoblación de trofoblasto

Tipo	Subtipo	AE1/AE3 ^{0*}	Mel-CAM ^{0~}	Inhibina ^{0*}	hLP*	PLAP*	hCG-β*	AgP63	Ki-67
MH	CT-VT	+	-	-	-	-	-	+++ ^o	25-50%
	SCT-VT	+	-	+++	+++	+++	+++		0
EPS	I-EVT [†]	+	+	+	+	Raro	-	+	0
PSN	C-EVT	+	Ocas	+/-	Ocas	+	Ocas	-	5%
PSTT	I-EVT [†]	+	++	+	++	+/-	Raro	-	14%
ETT	C-EVT	+	Ocas	+/-	Ocas	Ocas	Ocas	+++	18%

Abreviaciones: MH=mola hidatidiforme. EPS=sitio placentario exagerado. PSN=nódulo sitio placentario. PSTT=tumor trofoblástico sitio placentario, ETT=tumor trofoblástico epitelioides. CT=citotrofoblasto. SCT=sincitiotrofoblasto. VT=trofoblasto vellosos, EVT=trofoblasto extraveloso. AE1/3=citoqueratina. Mel-CAM=molécula adhesión melanoma. hLP=lactógeno placentario. PLAP=fosfatasa alcalina placentaria. hCG-β=gonadotropina coriónica humana fracción beta. Agp63=antígeno p63. Ki-67=índice proliferación celular. Ocas=ocasional.

[†] Trofoblasto intermedio tipo implantacional asemeja sincitiotrofoblasto por producción hormonas.

^o Determina presencia trofoblasto intermedio de tipo implantacional.

^{**} Produce todo tipo de trofoblasto.

[~] Mel-CAM usado invariablemente como CD146.

* Hormonas del embarazo expresadas por el sincitiotrofoblasto además de, MUC-4, HSD3B1, HLA-G.

^o Antígeno inmunorreactivos al citotrofoblasto además de ciclina E.

Modificado de Heller, D. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. APMIS, 2017; 126: 647-654.

5. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ETG

Debido al uso rutinario de la ultrasonografía y determinación de hCG-β, las pacientes con MHC a menudo se diagnostican en etapas tempranas de la gestación y usualmente son asintomáticas al momento del diagnóstico. El sangrado transvaginal es la manifestación clínica más frecuente, se presenta entre las 6-16 semanas de gestación y está presente hasta en el 80-90% de los casos. En reportes más recientes se presenta solo en el 46%.^{5,29} Otros signos y síntomas clásicamente presentados incluyen: el útero aumentado respecto a la edad gestacional esperada en 24-28%, hiperémesis gravídica en 8-14%.¹ Las complicaciones tardías reportadas tradicionalmente en un embarazo molar como anemia, trastorno hipertensivos inducidos por el embarazo, hipertiroidismo/tirotoxicosis y sintomatología respiratoria actualmente son encontrados en menos del 1% debido al diagnóstico cada vez más temprano.⁶⁰

El diagnóstico de MHP es menos probable antes de la evacuación uterina por su escasa sintomatología. Generalmente se realiza después del estudio histopatológico de restos óvulo placentarios de abortos espontáneos o abortos incompletos.⁶¹ La manifestación más frecuentemente presentada, al igual que en la MHC, es el sangrado transvaginal en 75% de los casos cuanto mayor sea la edad gestacional. El crecimiento uterino excesivo y complicaciones como hiperémesis gravídica, trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo e hipertiroidismo son raramente presentados en esta patología.⁶²

En la MHC, los niveles de hCG- β están anormalmente elevados con un valor previo evacuación mayor a 100.000 mUI/mL. Una determinación aislada puede ser útil para el diagnóstico de MHC de un embarazo normal. Por otro lado, en las MHP el nivel de hCG- β usualmente no rebasan las 100.000 mUI/mL y solo un 10% presentará niveles iguales a los encontrados en MHC.⁶³

La manifestación clínica más frecuente en la NTG es el sangrado transvaginal irregular o de nueva aparición posterior a la evacuación uterina de una MH. Clínicamente, se puede encontrar el útero aumentado de tamaño y agrandamiento ovárico bilateral persistente. Ocasionalmente, se visualiza una lesión vaginal metastásica durante la evacuación, la cual es friable y de sangrado fácil. Las manifestaciones extrauterinas incluyen: dolor abdominal, hemoptisis o melenas, cefalea o convulsiones. Los síntomas pulmonares son los más frecuentes en caso de metástasis pulmonares e incluyen la presencia de disnea, tos y dolor torácico.⁶⁴ El CC no-molar las pacientes se refieren asintomáticas. El PSTT y ETT ocasionan irregularidades menstruales que se manifiestan meses a años después de un embarazo no-molar normal y rara vez, se manifiestan como virilización o síndrome nefrótico. La constante más frecuentemente encontrada es la elevación persistente de los niveles de hCG- β .^{65, 66}

6. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

6.1. Ultrasonido pélvico endovaginal y Doppler color

El estudio ultrasonográfico juega un papel crucial en el diagnóstico de MH, así como en las otras formas de NTG. Ha reemplazado virtualmente a todos los otros estudios de imagen disponibles, y es considerado el estándar aceptado principalmente en el abordaje inicial y sospecha de complicaciones.⁴ Los hallazgos ultrasonográficos principalmente encontrados son un útero aumentado de tamaño ocupado por una masa heterogénea de predominio ecogénica con múltiples focos hipoecogénicos en su interior. A este hallazgo se le conoce como patrón en “copos o tormenta de nieve”.^{67, 68} Adicionalmente pueden aparecer múltiples espacios quísticos anecogénicos que varían de tamaño entre 1-30 mm dentro de la masa placentaria heterogénea que se conoce como patrón en “racimo de uvas” y representa el edema hidrópico difuso de las vellosidades coriales.¹ El saco gestacional y el feto/partes fetales están ausentes, excepto en raros casos de MHC donde coexiste con un embarazo gemelar diploide que se presenta en 1 por cada 20.000 - 100.000 embarazos.⁶⁹ Los ovarios se encuentran aumentados de tamaño bilateralmente por la presencia de múltiples quistes ováricos, funcionales y de gran tamaño, usualmente mayor a 6 cm conocidos como quistes tecaluteínicos. [Figura 6] Este último hallazgo está presente en menos del 20% de los casos de MHC y son el resultado de la hiperestimulación ovárica por las altas concentraciones de hCG- β .⁷⁰

Los hallazgos ultrasonográficos sugestivos de MHP incluyen: a) saco gestacional vacío o uno que contenga ecos amorfos correspondientes a partes fetales; b) saco gestacional alargado u ovoide (relación entre diámetro transversal y diámetro anteroposterior >1.5); c) muerte fetal, anomalías o RCIU; d) oligohidramnios; y e) placenta aumentada de tamaño en relación al tamaño uterino con cambios quísticos en su interior que produce un patrón de “queso suizo”.¹ [Figura 7]

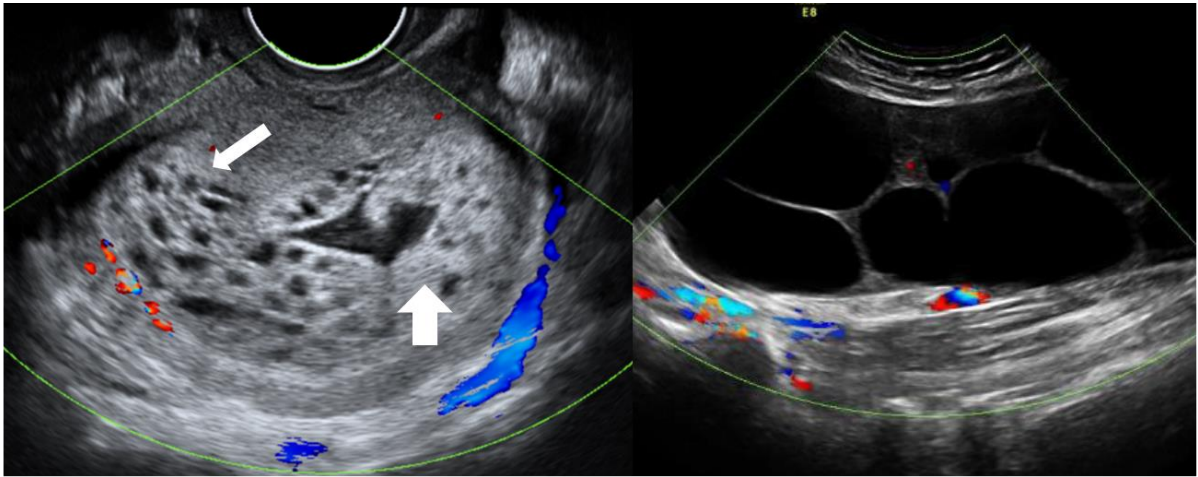


FIGURA 6: MHC en mujer 25 años cursando embarazo 8.2 semanas, valor inicial de hCG- β de 145.550 mUI/mL. **A)** útero aumentado de tamaño, masa heterogénea en “copos nieve” (flecha gruesa) e imágenes quísticas en “racimo de uvas” (flecha delgada) **B)** quistes tecaluteínicos bilaterales que miden de 19x6 cm y 15x6 cm. Servicio de Ultrasonografía INPer.

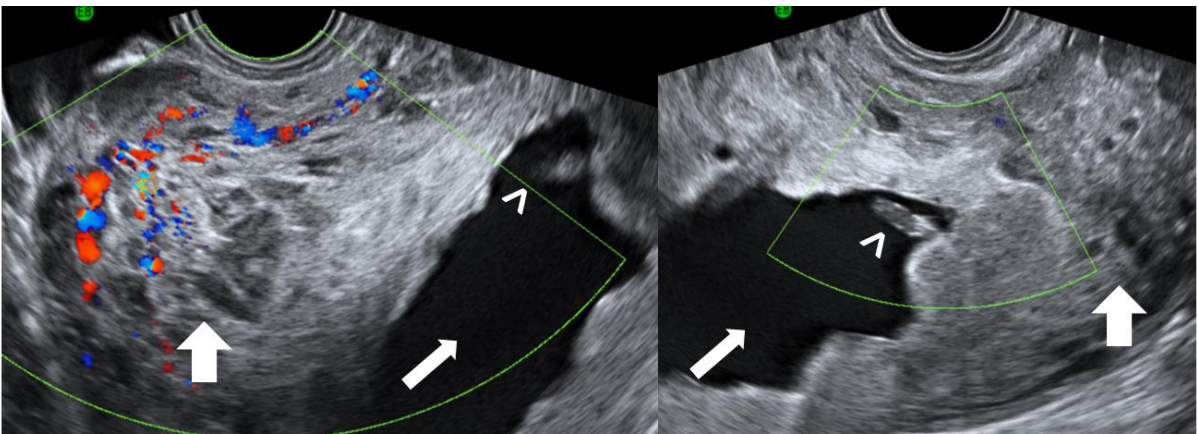


FIGURA 7: MHP en mujer de 26 años cursando embarazo 10.5 semanas, valor inicial de hCG- β de 83.604 mUI/mL. Saco gestacional excéntrico de bordes irregulares (flecha delgada), esbozo embrionario de 7.1 mm sin vitalidad (puntas de flecha) y masa heterogénea con cambios quísticos y escasa vascularidad (flecha gruesa patrón de “queso suizo”). Servicio de Ultrasonografía INPer.

La apariencia ultrasonográfica de una MHC es clásica y florida, sin embargo, el rendimiento ultrasonográfico para el diagnóstico de MH es muy pobre, principalmente debido a la dificultad para diferenciar un MHP de un aborto espontáneo no-molar. El ultrasonido endovaginal tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo reportados del 44%, 74%, 88%, y 23%, respectivamente para la detección de todos los tipos de MH previa evacuación uterina.⁷¹ Menos del 50% de los embarazos molares son diagnosticados por ultrasonido y la tasa de detección es mejor para MHC que para MHP con una sensibilidad de 58%-95% y 17-41%, respectivamente.^{72,73} Los resultados falsos negativos son más comunes ante el hallazgo de una gran colección líquida central que puede imitar un embarazo anembrionario o un aborto espontáneo. En estos casos, la correlación clínica con la determinación de hCG- β es fundamental. Los falsos positivos también ocurren. La tasa de falsos positivos es el 10% y corresponde a abortos espontáneos hidrópicos no-molares posterior a la revisión histopatológica.⁷¹ Debido a la falta de precisión que tiene el ultrasonido para diagnosticar MH, se recomienda en todos los casos, complementar el abordaje

diagnóstico con una determinación inicial de hCG- β previa evacuación y determinación seriada posterior a la evacuación uterina.

La modalidad Doppler color del ultrasonido permite una mejor orientación diagnóstica. La presencia de un índice de resistencia bajo de la arteria uterina previa evacuación, se asocia con un incremento de riesgo para desarrollar NTG.⁷⁴ La presencia de nódulos, vascularidad aumentada y pérdida de la interfaz endometrio-miometrial se relaciona con una sensibilidad y especificidad del 53.9% y 95.5%, respectivamente para desarrollar NTG tardía.⁷⁵ [Figura 8]

En el caso de NTG, el hallazgo ultrasonográfico más común es la presencia de una masa focal inespecífica, hiperecogénicas o hipoecogénicas centradas dentro del miometrio con un componente endometrial variable. Puede contener pequeños espacios quísticos anecogénicos correspondientes a hemorragia, necrosis o quistes. En casos de enfermedad más extensa pueden evidenciarse invasión al miometrio o hacia parametrios, vagina y otros órganos intrapélvicos. A la aplicación del modo Doppler color, la masa está altamente vascularizada por comunicaciones arteriovenosas intralesionales.⁷⁶ El tamaño de la lesión uterina es uno de los factores pronósticos en base al sistema de puntuación de riesgo de la OMS por lo tanto debe ser reportado en centímetros en todos los casos.

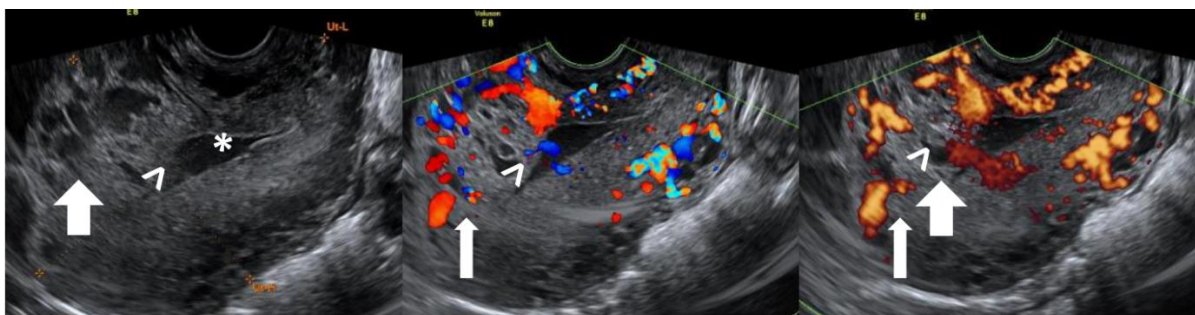


FIGURA 8: Mola invasora post molar en mujer de 39 años, antecedente de embarazo 12.0 semanas, valor inicial de hCG- β de 237.145 mUI/mL. Masa heterogénea inespecífica (flecha gruesa), pérdida interfaz endometrio-miometrial (puntas de flecha) y hipervascularización a la aplicación modo Doppler color (flecha gruesa), sangrado que distiende cavidad endometrial (asterisco). Servicio de Ultrasonografía INPer.

6.2. Radiografía de tórax y tomografía axial computarizada (TAC)

La ETG en su variante de MH por definición es un padecimiento no metastásico. Sin embargo, cuando se presenta como NTG, los pulmones son el sitio metastásico inicial más común.¹ Se deberá determinar la presencia, número y tamaño de metástasis pulmonares para apoyar el diagnóstico de NTG. Aproximadamente en 30-40% de mujeres con enfermedad no metastásica por radiografía, tendrán micrometástasis en la TAC-tórax.⁷⁷ El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda realizar una radiografía de tórax a todas las pacientes previa evacuación uterina, no realizar una TAC-tórax de rutina.⁷⁸

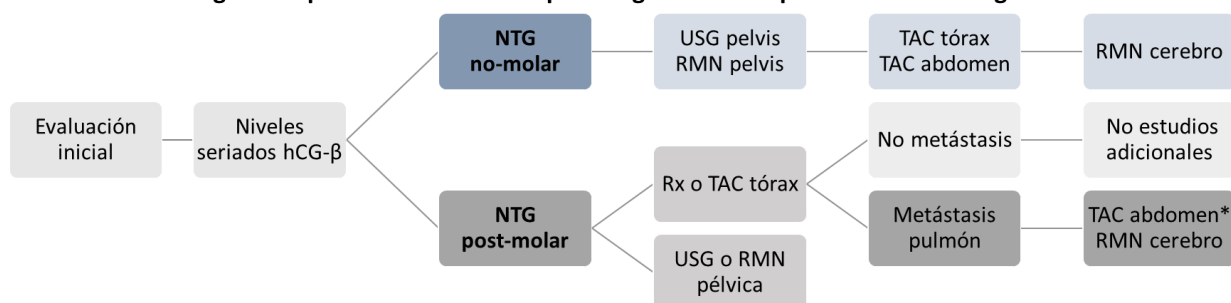
El rol de la TAC-tórax es limitado en la evaluación inicial de embarazo molar. Se utiliza como estudio de extensión típicamente en la estadificación y evaluación de riesgo ante la sospecha o diagnóstico establecido de NTG, especialmente en su variante de CC. Las MH se encuentran en la TAC contrastada como una masa intrauterina hipodensa en relación con la densidad miometrial. Los quistes tecaluteínicos bilaterales se ven como ovarios agrandados que contiene múltiples imágenes de atenuación líquida separados por tabiques delgados en un patrón clásico de “rueda de radios”.

6.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los hallazgos en la RMN de NTG son inespecífico y la diferenciación entre sus variantes limitada. Los hallazgos por RMN incluyen una masa marginada o mal definida centrada dentro del miometrio que distorsiona o desplaza la zona de unión con el endometrio, isointensa en la secuencia T1 e hiperintensa en la secuencia T2 en relación al miometrio normal. Se presenta con realce ávido después de la administración intravenosa de material de contraste de gadolinio. Los vasos intrauterinos suelen ser prominentes por incremento de la vascularidad. El estudio por RMN es superior al ultrasonido para la evaluación miometrial, tumoraciones pélvicas extrauterina y ganglios linfáticos pélvicos.

Aproximadamente 30% de los pacientes con NTG tienen metástasis al momento del diagnóstico. El sitio inicial es hacia pulmones en 80% de los casos, vagina en 30%, hígado en 10% y cerebro en 10%.¹ Otros sitios incluyen la piel, tracto gastrointestinal, riñones, mama y hueso, en menor frecuencia. Para el diagnóstico por imagen de metástasis pulmonares, se recomienda realizar una tomografía de tórax. Los pacientes con metástasis pulmonares detectadas en la radiografía o TAC de tórax, tienen un alto riesgo de presentar metástasis hacia SNC y órganos abdominales sólidos principalmente el hígado. Ante ese hallazgo, se recomienda la evaluación del cerebro por RMN y del abdomen por TAC contrastada. La prevalencia de metástasis a cerebro oscila entre 3.4 - 8.8%.⁷⁹ En el 85% de los casos de CC se presenta posterior a un embarazo no-molar y el riesgo de presentar metástasis a cerebro es del 20%.⁸⁰ En el CC post-molar, las metástasis son muy raras con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 22.000 casos. El [Algoritmo 1] resume los pasos a seguir para el estadiaje por imagen de la NTG post-molar y no-molar.

ALGORITMO 1: Algoritmo para la estadificación por imagen de la neoplasia trofoblástica gestacional.



Abreviaciones: hCG-β=gonadotropina coriónica humana. NTG=neoplasia trofoblástica gestacional. USG=ultrasonido. Rx=radiografía. TAC=tomografía axial computarizada. RMN=resonancia magnética nuclear. *Es necesario realizar estudio en fase arterial como parte del protocolo.

Obtenido de Shaaban, A. M., et. al. Gestational trophoblastic disease: clinical and imaging features. Radiographics, 2017; 37(2), 681-700.

7. TRATAMIENTO DE MOLA HIDATIFORME

Ante la sospecha clínica, bioquímica o ultrasonográfica de MH, se debe realizar una evaluación inicial en base a cinco variables: 1) estado hemodinámico determinado por los signos vitales iniciales; 2) presencia de complicaciones médicas como anemia, trastornos hipertensivos, especialmente preeclampsia, hiperémesis e hipertiroidismo; 3) estudios bioquímicos completos incluyendo: biometría hemática completa, tiempos de coagulación, química sanguínea, pruebas de función hepática y renal, grupo sanguíneo y cruce sanguíneo, determinación de hCG-β previa evacuación; 4) radiografía de tórax previa evacuación y, 5) edad y deseo genésico de la paciente.

7.1. Manejo quirúrgico

Si la paciente se encuentra hemodinámicamente estable, en tratamiento primario de elección será la evacuación uterina. En aquellas mujeres con MH que desean preservar la fertilidad, el tratamiento de elección es la evacuación uterina mediante dilatación/succión y curetaje, idealmente guiado por ultrasonido.³ Se recomienda realizar el procedimiento bajo anestesia general, sin embargo, la sedación intravenosa o anestesia local o regional son también una alternativa en pacientes cooperadoras. Se recomienda utilizar una cánula de succión de 12-14 mm para la evacuación y como medica adicional iniciar una infusión intravenosa de oxitocina desde el inicio del legrado por succión hasta varias horas después del procedimiento para mejorar la contractilidad uterina y prevenir hemorragia obstétrica.⁵ El riesgo de sangrado directamente proporcional al tamaño uterino y aumenta en embarazos mayores a 16 semanas de gestación. Se recomienda tener disponibles dos unidades de sangre en caso de ameritar transfusión sanguínea. Aquellas pacientes Rh negativas no isoimmunizadas, se deberá administrar una dosis de inmunoglobulina anti-D al momento de la evacuación uterina ya que el factor Rh D se expresa en células del trofoblasto.⁸¹

La histerectomía con preservación de los anexos es una alternativa válida, sobre todo si la paciente refiere fertilidad satisfecha. Adicional a la evacuación del embarazo molar, la histerectomía proporciona una esterilización permanente y disminuye el riesgo de quimioterapia adyuvante ya que elimina el riesgo de invasión local al miometrio en caso de presentar persistencia de la enfermedad. El riesgo de NTG post-molar persiste en un 3-5%, por lo que está indicado llevar seguimiento con determinación seriadas de hCG- β hasta negativizar.⁸²

No se recomienda la inducción médica del trabajo de parto oxitocina o prostaglandinas previa evacuación molar debido al incremento en el riesgo de pérdida sanguínea, evacuación uterina incompleta que amerita manejo quirúrgico subsecuente y, en el peor de los casos, embolización de tejido trofoblástico con el desarrollo de NTG post-molar.¹⁴ En este caso se deberá completar el tratamiento con quimioterapia sistémica e impacta directamente en la morbilidad y mortalidad materna. El uso profiláctico de agentes quimioterapéuticos como el metotrexate o la actinomicina D en esquema de monodosis administrado inmediatamente después de la evacuación uterina se ha asociado con una reducción en la incidencia de NTG post-molar de un 15-20% a 3-8%.⁸³ El riesgo de desarrollar una NTG post-molar es directamente proporcional al crecimiento trofoblástico y nos debe orientar al diagnóstico los siguientes hallazgos: 1) niveles elevados de hCG- β >100.000 mUI/mL, 2) crecimiento uterino excesivo (tamaño como embarazo >20 semanas de gestación), 3) presencia de quistes tecaluteínicos mayores a 6 cm de diámetro. La presencia de al menos uno de estos hallazgos aumenta la incidencia aproximada de desarrollar una NTG post-molar a 40% en comparación al 4% respecto a la población general. Cualquiera de estos hallazgos, además de la imposibilidad de llevar seguimiento con determinaciones seriadas de hCG- β posterior a la evacuación uterina, son indicaciones para administrar quimioterapia sistémica profiláctica en monodosis posterior al evento quirúrgico.⁵

8. SEGUIMIENTO DE LA ETG

La hCG es una glicoproteína producida durante el embarazo por el SCT, está formada por una subunidad α la cual está presente en todas las hormonas glucoproteínas producidas por

la adenohipófisis e incluyen a la hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante tiroidea (TRH). La subunidad β está ausente en las otras hormonas de glicoproteínas, es producida por la placenta y le confiere especificidad.³ Los estudios diseñados para detectar la hCG deben apuntar a la subunidad β . Durante el embarazo normal, la hCG está intacta e hiperglucosilada durante el primer trimestre. En la ETG y sobre todo en la NTG existen 6 variantes de hCG: hiperglucosilada, hCG- β , hCG-core, hCG-C-terminal, hCG-cortada, núcleo- β .^{84,85} La mayoría de ensayos comerciales fallan o detectan de manera variable las diferentes variantes de hCG- β , por tanto, en ocasiones, arroja resultados falsos negativos favoreciendo el diagnóstico tardío de ETG o la interrupción prematura de tratamiento sistémico con quimioterapia, o ambos.⁸⁶

Todas las formas de ETG producen grados variables de hCG- β . El seguimiento de una MH posterior a la evacuación uterina es fundamental y su finalidad es detectar oportunamente secuelas trofoblásticas malignas como MI o CC. La determinación de hCG es el biomarcador más específico para el diagnóstico y seguimiento de la ETG. Para ello, es necesario mediciones séricas seriadas de hCG- β . El valor basal normal detectado como resultado negativo en los kits diagnósticos es de 2 – 5 mUI/mL dependiendo de la marca comercial. La elevación o estabilización de los niveles de hCG- β a manera de meseta posterior a la evacuación de una MH permite diagnosticar una forma persistente de ETG que se conoce como NTG post-molar. La medición de niveles de hCG- β ha demostrado ser el único biomarcador eficaz para el diagnóstico de NTG post-molar, respuesta al tratamiento sistémico con quimioterapia y vigilancia a largo plazo.⁴

De acuerdo a las recomendaciones de la FIGO para el seguimiento de MH, se recomienda la medición de hCG- β semanal hasta negativizar y cuantificar dos determinaciones semanales adicionales. Posteriormente, la monitorización es mensual por 6 meses y finalmente cada dos meses durante 6 meses más.⁸⁷ De igual manera, la ACOG concuerda con el seguimiento cada 1-2 semanas hasta negativizar su valor. Sin embargo, recomienda una primera determinación a las 48 horas posterior a la evacuación uterina. Una vez negativizado el valor de hCG- β , el seguimiento debe ser mensual durante 6 meses.¹³ Se recomienda un seguimiento por al menos 12 meses y el diagnóstico de remisión completa se realiza posterior a 3 determinaciones seriadas negativas (2 – 5 mUI/mL). Más de la mitad de las MH (53%) alcanzan un valor negativo de hCG- β a los 56 días posterior a la evacuación uterina y en este caso, es poco probable que ocurra una NTG post-molar en comparación a quienes negativizan a mayor tiempo.⁸⁸ Las recomendaciones sobre el seguimiento de la ETG posterior a la evacuación uterina se resume en la [\[tabla 5\]](#).

TABLA 5: Recomendaciones de la FIGO y ACOG para el seguimiento de ETG.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Semanal hasta negativizar con semanales adicionales ➤ Mensual por 6 meses ➤ Cada 2 meses por 6 meses más ➤ Seguimiento mínimo por 12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 48 horas posterior evacuación uterina ➤ Cada 1-2 semanas hasta negativizar ➤ Mensual por 6 meses
---	--



Abreviaciones: hCG- β =gonadotropina coriónica humana. FIGO=Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. ACOG=Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia. ETG=Enfermedad Trofoblástica Gestacional.

9. RECOMENDACIONES SOBRE ANTICONCEPCIÓN

Tanto la FIGO como la ACOG recomiendan utilizar un método de planificación familiar durante al menos 6 meses después de que los niveles de hCG-β se normalicen.²⁷ El objetivo es determinar si una elevación subsecuente en los niveles de hCG-β corresponde a enfermedad persistente y no a un embarazo subsecuente. Los anticonceptivos hormonales son los medicamentos de elección durante el seguimiento de la ETG sin aumentar el riesgo de NTG post-molar ni alterar el patrón de regresión de los niveles de hCG-β. Aunque su uso es seguro durante la elevación persistente de los niveles de hCG-β o en patología maligna, se recomienda diferir su uso hasta que los valores de hCG-β sean normales.⁸⁹ Como ventaja adicional, suprimen la LH endógena, hormona responsable de mantener niveles de hCG-β persistentemente falsos positivos. De acuerdo a los Criterios Médicos de Elegibilidad (CME) de la OMS para el uso de anticonceptivos, los ACOs son categoría 1 y 2, es decir, son seguros por ser una condición en la que no existe restricción para el uso del método anticonceptivo y las ventajas de usar el método superan los riesgos teóricos o comprobados, respectivamente. [tabla 6] Por otro lado, el uso de dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre y de levonorgestrel (LNG) están contraindicados en pacientes con ETG. Corresponden a la categoría 4 de los CME por representar un riesgo para la salud inadmisibles si se utiliza el método por un mayor riesgo de perforación uterina al momento de la colocación y diseminación trofoblástica.⁹⁰

TABLA 6: Recomendaciones OMS para anticoncepción en ETG de acuerdo a CME.

Clasificación de los CME para el uso de anticonceptivos:		Hormonales orales elección (categoría 1-2 CME)					
Categoría 1:		DIU contraindicado riesgo diseminación trofoblástica y perforación uterina (categoría 4 CME)					
Categoría 2:		Combinación de píldora, parche y anillo	Píldora con progesterona solamente	Inyección	Implante	DIU-LNG	DIU de cobre
Categoría 3:							
Categoría 4:							
Enfermedad trofoblástica gestacional	a) Disminución o niveles β-hCG sin detectar	1	1	1	1	3	3
	b) Niveles constantemente elevados de β-hCG o neoplasia maligna [‡]	1	1	1	1	4	4

Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. OMS=Organización Mundial de la Salud. CME=criterios médicos elegibilidad. hCG-β=gonadotropina coriónica humana. DIU=dispositivo intrauterino. LNG=levonorgestrel.

10. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La ETG persistente se define como aquel embarazo molar previamente tratado, que es poco probable que se resuelva espontáneamente sin la implementación de un tratamiento adicional y, puede surgir después de cualquier tipo de evento obstétrico y subtipo histológico. Complica aproximadamente el 10 – 30% de todas las MH con necesidad de manejo quirúrgico o con quimioterapia sistémica hasta en el 8% de los casos.¹⁵ Se presenta más frecuente después de una MHC con una relación de 15-20% vs. 0.5-5% en una MHP.^{5,8} La presentación clínica de persistencia variará dependiendo del antecedente obstétrico, la extensión de la enfermedad y el estudio histopatológico. La forma más frecuente de presentación es como MI y seguido de CC. El riesgo de NTG es 1000 veces mayor después de un embarazo molar, en comparación a cualquier otro evento obstétrico. Especialmente en el caso de edad materna avanzada >40 años, MR y presencia de complicaciones médicas asociadas al

embarazo molar.⁵ La NTG post-molar se diagnostica usualmente durante en el seguimiento con la hCG- β . Se recomienda medir todas las formas de hCG.

Los criterios diagnósticos definidos por la FIGO en el 2018 para la NTG post-molar incluye al menos 1 de los siguientes: 1) meseta en la medición de hCG- β luego de 3 semanas o más del tratamiento de una ETG; 2) aumento en los niveles hCG- β durante 3 mediciones semanales consecutivas en un período de 2 semanas o más; 3) diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma.³ [tabla 7]

TABLA 7: Criterios diagnósticos de la FIGO para NTG post-molar

1. Cuando la meseta en niveles de hCG- β dura cuatro mediciones en un período de 3 semanas o más; es decir, en los días 1, 7, 14 y 21.
2. Cuando hay un aumento en niveles hCG- β durante tres mediciones semanales consecutivas durante al menos un período de 2 semanas o más; días 1, 7 y 14.
3. Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma.

Abreviaciones: FIGO= Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. NTG=neoplasia trofoblástica gestacional. hCG=gonadotropina coriónica humana.

Existen dos condiciones que causan resultados falsos positivos y son responsables de tratamiento innecesario con cirugía y quimioterapia a un pequeño grupo de pacientes con sospecha de NTG post-molar. La primera condición se conoce como “hCG fantasma” y resulta en niveles tan altos de hCG de hasta 800 mUI/mL. Son enzimas proteolíticas que producen interferencia inespecífica e imita la inmunorreactividad de la hCG o anticuerpos heterófilos que están presentes hasta en el 3-4% de personas sanas.⁵ Para excluir estos resultados falsos positivos, se deberá realizar una nueva medición de hCG con otro kit de análisis o mediante una prueba de hCG en orina, la cual, en caso de ser pro “hCG fantasma”, deberá arrojar un resultado negativo. El otro mecanismo es por reactividad cruzada de la hCG con la subunidad α de la LH. El uso de ACOs durante el seguimiento, logra la supresión de LH y permite llegar a niveles negativos de hCG- β .⁹¹

La “ETG quiescente” es un término utilizado para referirnos a una forma “supuestamente inactiva” de NTG que se caracteriza por niveles persistentemente bajos e invariables de hCG “real” de hasta 200 mUI/mL durante al menos 3 meses asociado al antecedente de una NTG o aborto espontáneo, pero, sin enfermedad clínicamente detectable.⁵ Los niveles de hCG no se modificarán con el tratamiento quirúrgico y sistémico con quimioterapia. Sin embargo, hasta 25% de la ETG quiescente originará una NTG que amerita tratamiento únicamente si existe un aumento sostenido de hCG o, si aparecen manifestaciones clínicas de NTG.⁹²

11. ESTADIFICACIÓN DE LA NTG Y DETERMINACIÓN DEL RIESGO

Cuando se sospecha o se establece el diagnóstico de NTG, se debe realizar un tamizaje completo de extensión de la enfermedad en búsqueda de metástasis y evaluación de los factores de riesgo.³ Entre los exámenes recomendados se incluyen: cuantificación de hCG- β hemograma completo, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, electrolitos séricos, química sanguínea, grupo sanguíneo y Rh y pruebas cruzadas, perfil tiroideo, serologías por VIH y hepatitis B. Los estudios de imagen de extensión se solicitarán de acuerdo al [Algoritmo 1] para el estadiaje por imagen de la NTG post-molar. Inicialmente se deberá solicitar un ultrasonido pélvico, sin embargo, la RMN de pelvis es el

estudio de elección para la valoración de enfermedad uterina extensa, el grado de invasión miometrial y para la valoración de otros órganos pélvicos incluidos los ganglios linfáticos. Se deberá solicitar también una radiografía o TAC tórax para la detección de metástasis pulmonares. Si el estudio radiográfico pulmonar es positivo para metástasis, se deberá complementar el abordaje con un ultrasonido o TAC abdomen para valorar metástasis hepáticas y una TAC o RMN de cerebro para valorar metástasis cerebrales.¹ Es poco probable que exista metástasis a distancia si la paciente se encuentra asintomática, la exploración física es normal y la radiografía o TAC de tórax es normal.⁹³

Para la estadificación de la NTG post-molar se utiliza la clasificación propuesta por la FIGO conjuntamente con la clasificación de puntuación modificada de la OMS de acuerdo a los factores de riesgo.³ [Tabla 8 y 9] Todos los pacientes deben ser clasificados con un estadio y un puntaje de riesgo. El estadio se designa con un número romano seguido de un número arábigo de acuerdo al puntaje de riesgo, separados por dos puntos (por ejemplo: II:5). La PTSS y ETT se clasifican por separado.

12. TRATAMIENTO DE LA NTG

En términos generales, al diagnosticar una NTG, no se recomienda una segunda evacuación uterina a menos que exista sangrado transvaginal excesivo o evidencia de tejido molar

TABLA 8: Estadificación de la FIGO de Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Estadio	Descripción
I	NTG confinada estrictamente al cuerpo uterino
II	NTG que se extiende a anexos o vagina, pero limitada a estructuras genitales
III	NTG que extiende pulmones, con o sin afectación del tracto genital
IV	Todos los otros sitios de metástasis

Abreviaciones: FIGO=Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. NTG=Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

TABLA 9: Sistema Puntuación OMS/FIGO basado en factores pronósticos

Puntuación factor riesgo OMS con estadificación FIGO	0	1	2	4
Edad, años	<40	≥40	-	-
Antecedente gestacional	Mola	Aborto	Término	-
Intervalo desde embarazo, meses	<4	4 – 6	7 – 12	>12
Nivel hCG-β previo tratamiento	<10 ³	>10 ³ – 10 ⁴	>10 ⁴ – 10 ⁵	>10 ⁵
Longitud tumoral mayor incluyendo útero, cm*	-	3-4	≥5	-
Sitio metástasis incluyendo útero*	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número metástasis identificadas*	-	1 – 4	5 – 8	>8
Quimioterapia fallida	-	-	Monoterapia	≥2 fármacos

Nota: Para estadificar un tumor y asignar una puntuación de factor de riesgo, la etapa se representa con los números romanos I, II, III o IV. Luego, se separa por dos puntos de la suma de todas las puntuaciones de los factores de riesgo expresadas en números arábigos (por ejemplo, estadio II: 4, estadio IV: 9).

Abreviaciones: OMS = Organización Mundial de la Salud. FIGO=Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

* Información obtenida con imágenes.

intracavitario persistente en los estudios de imagen. La justificación principal es que a menudo, realizar este procedimiento no induce a la remisión de la enfermedad ni tampoco influye en el tratamiento. Por otro lado, podría resultar en una perforación uterina o hemorragia. En este caso, la histerectomía puede resultar más beneficiosa.⁹⁴

El tratamiento de la NTG post-molar consiste generalmente en la administración de quimioterapia sistémica y está basada en la clasificación en grupos de riesgo definidos por la etapa clínica (enfermedad metastásica y no metastásica) y por el sistema de puntuación de factores de riesgo de la OMS (bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo). Una puntuación de riesgo de 6 puntos o menos se considera como de bajo riesgo mientras que, una puntuación mayor de 6 puntos será de alto riesgo. El esquema de quimioterapia se asignará en base al riesgo, de tal manera que, los pacientes con enfermedad no metastásica o de bajo riesgo pueden ser tratados con quimioterapia en monodosis con una tasa de supervivencia aproximada del 100%. Por otro lado, los pacientes con enfermedad metastásica o de alto riesgo deberán ser tratados más agresivamente con esquema de quimioterapia con multi-agente además de, radioterapia o cirugía para alcanzar una tasa de curación del 80-90%.⁹³

12.1. NTG de bajo riesgo

Los pacientes clasificados como de bajo riesgo de NTG metastásica son: 1) estadio I de la FIGO; 2) estadio II y III de la FIGO, puntuación de riesgo <7 puntos. Por lo general, la ETG no metastásica o de bajo riesgo se puede tratar con éxito con quimioterapia inicial de agente único usando uno de los esquemas de dosificación de 5 días de metotrexato o actinomicina D.

Cerca del 95% de las NTG se clasifican como de bajo riesgo. Los pacientes clasificados como NTG de bajo riesgo incluyen: 1) estadio I de la FIGO; 2) estadio II y III de la FIGO con puntuación de riesgo <7 puntos. Por lo general, la NTG no metastásica (0 – 4 puntos) es tratada con éxito con quimioterapia con agente único.³ Sin embargo, sólo el 30% de las pacientes con puntuación de riesgo de 5 – 6 puntos tendrá buena respuesta al tratamiento en monoterapia, por lo tanto, será necesario quimioterapia con multi-agente.⁹⁵ El manejo quirúrgico con histerectomía estará reservado a pacientes en estadio I, perimenopáusicas con fertilidad satisfecha con la ventaja de reducir el número de ciclos de quimioterapia necesarios.⁹⁶ Las drogas quimioterapéuticas de primera línea son el metotrexate (MTX) y actinomicina D (Act-D). De acuerdo con un meta-análisis realizado en 2016, realizado con 7 ensayos clínicos controlados y aleatorizados donde incluyeron 667 pacientes demostraron que el manejo con Act-D logra una mayor tasa de curación primaria que con MTX con un RR 0.65 (IC 95%, 0.57 – 0.75), una menor falla terapéutica con un RR 3.55 (IC 95%; 1.81 – 6.95). Sin embargo, la incidencia de toxicidad y efectos adversos severos fue menor con el uso de MTX que con Act-D con un RR 0.35 (IC 95%, 0.08 – 1.66), por lo cual, se considera el agente de primera línea de elección.⁹⁷ La estomatitis y la náusea fueron los síntomas más frecuentemente presentados debido a la toxicidad y como efecto adverso con un RR 0.61 (IC 95%, 0.29 – 1.26). En la [\[tabla 10\]](#) se resumen los esquemas en monodosis más frecuentemente utilizados. El esquema con metotrexato de 0.3 – 0.5 mg/kg (dosis máxima 25 mg) por vía intramuscular o intravenosa por 5 días, cada dos semanas parece ser el esquema de tratamiento más eficaz con una tasa de remisión de 87 – 93%. El esquema con actinomicina D en dosis de 0.5 mg/kg IV al día durante cinco días en semanas alternas o, como dosis única de 1.25 mg/m² IV cada dos semanas, es una alternativa aceptable al MTX

con una tasa de remisión de 77 – 94 y 69 – 90%, respectivamente.²⁰ El uso combinado de un esquema de MTX-AF/Act-D, se demostró una tasa de remisión completa del 100% en comparación al uso de MTX/AF sólo.⁹⁸ El tratamiento se debe continuar hasta lograr niveles de hCG-β negativos. Se recomienda 2 – 3 ciclos adicionales de consolidación para reducir la probabilidad de recurrencia.²⁰

En los casos en los que se observe una respuesta inicial al tratamiento inadecuada, toxicidad, aumento significativo o estabilización (meseta) en los niveles de hCG-β o metástasis durante un período de 2 semanas se habla de resistencia primaria y se debe considerar con múltiples drogas.⁹⁶ Los factores de riesgo asociados a una mayor resistencia al tratamiento son: 1) nivel de hCG elevado previo tratamiento >100.000 mUI/mL; 2) antecedente de embarazo no-molar; 3) edad materna >35 años; 4) puntuación de la FIGO >4 puntos; 5) diagnóstico clínico o histopatológico de coriocarcinoma y, 6) metástasis vaginales de gran tamaño.³

TABLA 10: Régimen de quimioterapia de agente único de primera línea para NTG de bajo riesgo

METOTREXATE	REMISIÓN PRIMARIA
1) MTX 0.3 – 0.5 mg/kg IV o IM por 5 días cada 2 semanas (max.25 mg)	87 – 93%
2) Régimen 8 días MTX-AF (MTX 50mg o 1 mg/kg IM cada 48 horas en los días 1,3,5,7 con AF 15 mg VO cada 24 horas después dosis MTX en los días 2,4,6,8; repetir cada 2 semanas	74 – 90%
3) MTX 30-50 mg/m ² IM semanal	49 – 74%
4) MTX infusión 300 mg/m ² cada 2 semanas (100 mg/m ² en 30 mins, luego de 200 mg/m ² cada 12 horas con AF cada 12 horas (6 dosis) 24 horas luego iniciado MTX	69 – 70%
ACTINOMICINA D	REMISIÓN PRIMARIA
5) Act-D 0.5 mg IV por 5 días cada 2 semanas	77 – 94%
6) Act-D en pulsos 1.25 mg/m ² IV cada 2 semanas	69 – 90%
RÉGIMEN ALTERNO	REMISIÓN PRIMARIA
7) MTX/Act-D: régimen 1) y 5)	100%

Abreviaciones: NTG=neoplasia trofoblástica gestacional. IV=intravenoso. IM=intramuscular. MTX=metotrexate. AF=ácido folínico. VO=vía oral. Act-D=actinomicina-D. IM=intramuscular. VO=vía oral. Max=dosis máxima.

12.2. NTG de alto riesgo

Los pacientes clasificados con NGT de alto riesgo comprenden: 1) estadio IV FIGO y, 2) estadio II-III FIGO con puntuación de riesgo ≥7 puntos. Este grupo de pacientes debe tratarse con quimioterapia con multi-agente con o sin cirugía adyuvante o radioterapia.⁹⁶ Existen diversas combinaciones de tratamiento, sin embargo, el esquema más comúnmente utilizado es el EMA-CO compuesto por etopósido, MTX a dosis altas con ácido folínico (AF), Act-D, ciclofosfamida y vincristina. En la [tabla 11] se describe el esquema EMA-CO. Como se mencionó anteriormente, la histerectomía primaria podría contribuir a la cura o al menos limitar la dosis de quimioterapia utilizada.⁹⁹

En este grupo de pacientes, la quimioterapia con multi-agente se debe continuar por 6 semanas después del primer resultado de hCG negativo para lograr una remisión completa en el 71 – 78% y una tasa de supervivencia a largo plazo del 85 – 94% y en caso de metástasis a hígado o cerebrales, se recomienda continuar la quimioterapia por 8 semanas.^{100, 101} Actualmente, la tasa de supervivencia global puede ser tan alta como 95%.³ No se han reportado muertes relacionadas con la toxicidad del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son neutropenia que amerita un retraso en el tratamiento de hasta

1 semana en el 14%, anemia que amerita transfusión sanguínea en el 5.8% y neutropenia grado 3 – 4 sin trombocitopenia en el 1.9%.⁹³

12.3. NTG de muy-alto riesgo

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con NTG de alto riesgo tendrá una mala respuesta al tratamiento con quimioterapia con multi-agente EMA-CO (quimiorresistencia) con peor pronóstico y riesgo de complicaciones.^{102,3} Este grupo de paciente se definen como NTG de ultra alto riesgo e incluyen todos los pacientes con: 1) una puntuación de riesgo >13 puntos y 2) presencia de metástasis a hígado, cerebro o metástasis extensas.³

En estas pacientes, el inicio de quimioterapia estándar puede ocasionar desenlaces adversos fatales secundario a la lisis tumoral masiva, entre los que se incluye: colapso tumoral repentino con hemorragia severa, acidosis metabólica, mielosupresión, septicemia, falla multiorgánica y la muerte. Para evitar estas complicaciones se prefiere iniciar quimioterapia a dosis más bajas. El esquema de inducción preferido es con etopósido 100 mg/m² y cisplatino 20 mg/m² en los días 1 y 2, repetir semanalmente durante 1-3 semanas antes de comenzar la quimioterapia normal.¹⁰³

En pacientes con metástasis a hígado con o sin metástasis cerebrales, el esquema EP/EMA, compuesto por etopósido, cisplatino junto con la combinación ya mencionada de etopósido, metotrexate y actinomicina-D, parece ser la mejor alternativa con una mejor respuesta y mayor tiempo de consolidación si se lo administra por 4 ciclos.³ En la [tabla 12] se exponen algunos otros agentes utilizados como terapia de rescate.

En pacientes con metástasis cerebrales se debe optar por aumentar la infusión de MTX a razón de 1 mg/m² para lograr atravesar la barrera hematoencefálica o la administración directa de 12.5 mg de MTX intratecal. El rol de la radioterapia tiene utilidad únicamente en estas pacientes. La dosis recomendada de radiación total en el cerebro es de 3000 cGy en fracciones diarias de 200 cGy concomitantemente con administración de quimioterapia. La alternativa quirúrgica es la resección de metástasis cerebrales mediante radiación estereotáctica o con bisturí de rayos gamma.¹⁰⁴ La tasa de curación reportada con metástasis cerebrales es del 50-80%, dependiendo de los síntomas, tamaño, número y localización de las lesiones cerebrales.¹⁰⁵ La tasa de supervivencia en pacientes clasificados como enfermedad metastásica a cerebro, hígado y tracto gastrointestinal es de 75%, 73% y 50% respectivamente.¹⁰⁶

Procedimientos quirúrgicos adyuvantes como la histerectomía o la resección pulmonar en pacientes con NTG de alto grado resistente al manejo con quimioterapia son necesarios hasta en el 50% de los casos para el control de la hemorragia. La tasa de curación posterior al procedimiento quirúrgico es de aproximadamente el 87.5%.¹⁰⁷

13. TRATAMIENTO DEL PSTT Y DEL ETT

El PSTT y el ETT son lesiones más quimiorresistentes, por lo tanto, el tratamiento de estos tumores es quirúrgico.⁹³ La histerectomía con disección de ganglios linfáticos es el tratamiento primario de elección. En pacientes con deseos genésicos y una lesión local se puede ofrecer un manejo más conservador que incluye evacuación uterina, resección por histeroscopia y quimioterapia sistémica.¹⁰⁸ En caso de lesiones extensas no se debe ofrecer un tratamiento

conservado. El manejo con quimioterapia que ha demostrado ser eficaz esquemas que contengan platino como EP-EMA o TE/TP. [tabla 12] Los factores con pronóstico adverso más significativos incluyen: 1) presencia de NTG >48 meses después del evento obstétrico; 2) invasión miometrial extensa; 3) necrosis tumoral; 4) recuento mitótico >6/10 por campo de alto poder.¹⁰⁹ La tasa de supervivencia es aproximadamente del 100% para enfermedad no metastásica y del 50-60% para enfermedad metastásica.⁵⁷

TABLA 11: Régimen de quimioterapia multi-fármaco EMA-CO para la NTG de alto riesgo

RÉGIMEN 1	
Día 1	
Etopósido	100 mg en infusión IV durante 30 minutos
Actinomicina-D	0.5 mg IV en bolo
Metotrexate	100 mg/m ² IV bolo o 200 mg infusión IV durante 12 hrs
Día 2	
Etopósido	100 mg en infusión IV en 30 minutos
Actinomicina-D	0.5 mg IV en bolo
Ácido fólico rescate	15 mg IM o VO C/12 hrs x 4 dosis (24 hrs posterior MTX)
RÉGIMEN 2	
Día 8	
Vincristina	1 mg/kg IV en bolo (máximo 2 mg)
Ciclofosfamida	600 mg/m ² en infusión IV durante 30 minutos
Repetir el ciclo en el día 15, 16 y 22 cada 2 semanas	
Abreviaciones: EMA-CO= etopósido, metotrexate, actinomicina-D, vincristina, ciclofosfamida. NTG=neoplasia trofoblástica gestacional. IM=intramuscular. VO=vía oral.	

TABLA 12: Terapias de rescate

EP-EMA: etopósido, cisplatino, etopósido, metotrexate, actinomicina-D
TP/TE: paclitaxel, cisplatino/paclitaxel, etopósido
MBE: metotrexate, bleomicina, etopósido
BEP: bleomicina, etopósido, cisplatino
ICE o VIP: etopósido, isofosfamida y cisplatino o carboplatino
FA: 5-fluoracilo, actinomicina-D
FAEV: 5-fluoracilo, actinomicina-D, etopósido, vincristina
Quimioterapia a altas dosis con TMO
Inmunoterapia con pembrolizumab
Abreviaciones: TMO=trasplante médula ósea

14. SEGUIMIENTO DE LA NTG

Durante todo el tratamiento de la NTG se deben realizar mediciones semanales de hCG-β hasta obtener 3 resultados negativos consecutivos. Posterior al tratamiento incluidos los ciclos de consolidación, se debe realizar mediciones mensuales de hCG-β hasta completar al menos 1 año. Luego de ello, las mediciones deben ser anuales por al menos 5 años para los pacientes con NTG de bajo riesgo.²⁰ En el caso de NTG de alto riesgo, el esquema de seguimiento varía, siendo mensual por 18 meses, seguido de mediciones cada 6 meses por 2 años, para finalizar con mediciones anuales durante 5 años. Se recomienda administrar anticonceptivos hormonales durante al menos 1 año después de haber completado el manejo con quimioterapia.³

15. PRONÓSTICO DE LA NTG

En las NTG de bajo riesgo (estadios FIGO I-III: puntaje ≤6) la supervivencia promedio generalmente alcanza hasta un 100%; mientras que en las de alto riesgo (estadios FIGO II-III: puntaje >6 y estadio IV), alcanza un 90%. La inducción con quimioterapia generalmente propicia una reducción de muertes tempranas en pacientes con enfermedad tumoral extensa, sin embargo, la mortalidad tardía se sigue presentando en formas recurrentes y resistentes.²⁰

16. FUTURO REPRODUCTIVO

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de las MH son esporádicas con una tasa de recurrencia general del 0.6 – 2.57% después del primer año de tratamiento exitoso. El riesgo de recurrencia aumenta a 1 – 6% en casos de MHC de origen androgénico, sin embargo, el

pronóstico reproductivo es favorable. En términos generales es raro que ocurra un embarazo molar recurrente, pero, en las pacientes con predisposición genética quienes desarrollan molas diploides de origen biparental (MDBP), el riesgo de recurrencia general es del 93 – 95%.²⁹ El pronóstico reproductivo de estas últimas pacientes es adverso, con una probabilidad apenas del 5-7% de lograr un embarazo normal a término.²⁹ El cambio de pareja parece no disminuir este incremento de riesgo¹¹⁰. En los casos de embarazos logrados con éxito fue mediante ovodonación.¹¹¹

La identificación de pacientes con MR-MDBP es fundamental no solo por la baja probabilidad de lograr un embarazo normal a término sino también por el riesgo de desarrollar una NTG en el 15-20%, igual que en las MHC de origen androgénico, pero, el riesgo de complicaciones es más frecuente, con una tasa de mortalidad del 10% a pesar de un tratamiento oncológico exitoso.¹¹²

El abordaje de estas pacientes debe ser idealmente realizado posterior a dos embarazos molares. Se recomienda realizar un análisis molecular por secuenciación de los genes *NLRP7* y *KHCD3L* en la paciente afectada. En el caso del análisis molecular negativo para ambas mutaciones, otra herramienta útil para determinar el componente cromosómico del tejido molar es el análisis del cariotipo o la hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH). En caso de tejido diploide, se sugiere estudiar el origen biparental parental del mismo ya que este hallazgo se considera de mal pronóstico reproductivo, al igual que aquellas pacientes con la mutación en cualquiera de los dos genes.²⁹

Aproximadamente un 83% de pacientes con NTG serán capaces de concebir a pesar de haber recibido quimioterapia previa, con una incidencia de nacidos vivos del 76.4%, embarazo a término del 71,5%, y en menor medida, aborto en 14% embarazo pretérmino en 5%, óbito en 1.3%, y anomalías congénitas en 1,3%.⁵⁴ En pacientes que concibieron 6 meses posterior al tratamiento con quimioterapia, la incidencia de embarazos anormales (abortos, óbitos y embarazo molar) fue significativamente mayor que para aquellas pacientes que concibieron luego de 12 meses del tratamiento (37.5% vs. 10.5%, $p= 0.14$). Se recomienda esperar al menos 1 año para propiciar la reparación del ADN, evitar malinterpretación en los niveles de hCG- β y evitar los efectos deletéreos de la quimioterapia en la función ovárica y en desenlaces perinatales. En caso de ocurrir embarazo antes de los 12 meses, no se recomienda la interrupción del embarazo, sin embargo, se deberá llevar una monitorización estrecha del embarazo.²⁷

En cuanto a los resultados ginecológicos, se ha demostrado que las mujeres que habían recibido quimioterapia, presentaron la menopausia 3 años previos a lo esperado (edad media 50 años, intervalo de 25 – 56 años vs. edad media 53 años, intervalo 40 – 57 años, $p= 0.0004$). Por otro lado, el manejo con quimioterapia ha demostrado tener un impacto adverso en la función sexual ya que hasta el 70% de las pacientes refieren pérdida de libido, un 42% dispareunia y un 53% problemas de lubricación. Estos fenómenos en alguna medida se los puede atribuir a la ansiedad que genera la posibilidad de tener otro embarazo desfavorable.²⁷

MÉTODOS Y MATERIALES

Diseño del estudio y participantes.

Se realizó un estudio de transversal en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) "Isidro Espinosa de los Reyes", en la Ciudad de México, de enero del 2016 a diciembre del 2020. Se incluyeron mujeres con ETG confirmado por estudio histopatológico, que recibieron tratamiento inicial en nuestra institución y al menos una determinación de hCG- β en el seguimiento. Se excluyeron mujeres con expediente incompleto. Los datos fueron obtenidos del expediente electrónico de nuestra institución. La determinación de la hCG- β cuantitativa fue realizada mediante la técnica de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (IMMULITE 2000, Siemens). Un valor negativo de hCG- β se definió como una determinación menor que 2 mUI/mL.

La información clínica obtenida incluyó: edad, paridad, edad gestacional al momento del diagnóstico, presentación clínica, presencia de complicaciones médicas secundario a ETG, nivel de hCG- β inicial, hallazgos de laboratorios en la biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea de 4 elementos (glucosa, urea, nitrógeno ureico en sangre o BUN, creatinina y ácido úrico), pruebas de función hepática (aspartato aminotransferasa o TGO, alanina aminotransferasa o TGP, deshidrogenasa láctica o DHL, fosfatasa alcalina o FA y bilirrubinas totales o BT), determinación de hormona estimulante tiroidea o TSH, determinación del grupo sanguíneo ABO Rh, hallazgos ultrasonográficos compatibles con MH como presencia o no de embrión/feto, presencia de patrón en "copos o tormenta de nieve" o "vesículas o en racimo de uvas" y presencia de quistes tecaluteínicos.

Seguimiento de mujeres con ETG

En nuestro instituto, el seguimiento se realiza de acuerdo a una combinación entre las recomendaciones de la ACOG y la FIGO.⁸⁷ La primera determinación de hCG- β se realizada a las 24 – 48 horas posterior a la evacuación uterina, seguido de determinaciones semanales hasta negativizar el valor de hCG- β . Una vez alcanzado un valor negativo se realiza mediciones mensuales por 6 meses y una última medición semestral para completar el seguimiento por al menos 12 meses. Se espera a tener 3 valores negativos consecutivos para diagnosticar curación de la enfermedad y dar de alta a la paciente del servicio de Ginecología Oncológica.

Diagnóstico de NTG-post molar

Se definió ETG persistente de acuerdo a los criterios diagnósticos de la FIGO de NTG post-molar como el aumento en los niveles hCG- β durante 3 mediciones semanales consecutivas en un período de 2 semanas o más o, por el diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma.³

Determinación de enfermedad recurrente

Se definió recurrencia como la ocurrencia de 2 o más embarazos molares en la misma paciente.

Variables de resultado

Prevalencia de ETG: Se calculó dividiendo el número total de mujeres con diagnóstico histopatológico de ETG divididas entre el número total de pacientes con resolución obstétrica en el Instituto durante el periodo de estudio. Adicionalmente se calculó el IC al 95%.

Definición histopatológica utilizada

Se realizó una evaluación microscópica detallada por el Departamento de Anatomía Patología del INPer y se proporcionó el diagnóstico histopatológico según la clasificación de la OMS de ETG del 2004.

Se definió MHC como un tejido agrupado en forma de racimo formada por hiperplasia de tejido trofoblástico anormal con hipercelularidad y detritos nucleares estromales y vasos sanguíneos vellosos colapsados. Se definió MHI como vellosidades hidrópicas irregulares, dispersas en forma anormal, pseudoinclusiones trofoblásticas e hiperplasia trofoblástica irregular.

Las formas malignas se definieron de la siguiente manera: mola invasora es la invasión de tejido trofoblástico anormal dentro del miometrio. Coriocarcinoma es una estructura bifásica con necrosis central con hiperplasia marcada de CT, células pleomórficas multinucleadas de SCT y ausencia de vellosidades coriales. PSTT se define como nidos infiltrantes monomórficos y partes de IT.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 24, las variables cuantitativas continuas se reportaron empleando medias y desviación estándar y las variables cualitativas se reportaron como frecuencia y porcentaje. Se calculó la incidencia de ETG con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron 15,984 pacientes obstétricas encontrando una prevalencia general de ETG del 0.51% (n=82) o 5.1 por cada 1000 embarazos. El 87.9% (72 casos) correspondían a MH, de los cuales el 70.8% eran MHC (58 casos) y el 17.1% eran MHP (14 casos) con una prevalencia de 3.6 por cada 1000 embarazos para MHC y 0.9 por cada 1000 embarazos para MHP. Dentro de las formas de NTG, el 7.3% (6 casos) correspondían a MI y el 2.4% a CC (2 casos) con una prevalencia de 0.4 y 0.1 por cada 1000 embarazos, respectivamente. No se reportaron casos de PSTT y de ETT. En 2 pacientes (2.4%) se presentó la coexistencia de un feto normal y un MHC con una prevalencia de 1.3 por cada 10.000 embarazos. Todas las pacientes tuvieron conformación diagnóstica de ETG por histopatología, sin embargo, se realizó un diagnóstico clínico inicial de ETG sólo en 70 pacientes (85.4%). En las 12 paciente restantes (14.6%), el diagnóstico inicial fue de alguna forma de presentación de aborto por lo tanto fue necesario realiza una tinción inmunohistoquímica con P57 junto con el estudio de la ploidía.

Las diferencias demográficas de la población estudiada se resumen en la [\[tabla 13\]](#). La edad media de presentación fue de 27.7 años \pm 8.01 con rango de edad de 13 – 48 años. En la

[tabla 14] se representa la distribución de ETG por la edad materna. La media de número de gestas fue de 2.5 ± 1.39 con un rango de variación de 1 – 6. Un total de 26 pacientes (31.7%) cursaba su primer embarazo, 18 pacientes (22%) el segundo embarazo, 21 pacientes (25.6%) el tercer embarazo, 9 pacientes (11%) el cuarto embarazo, 5 pacientes (6%) el quinto embarazo y 3 pacientes (3.7%) el sexto embarazo. Entre la población estudiada, 59 pacientes (72%) tenían grupo sanguíneo O, 18 pacientes (22%) grupo A, 4 pacientes (4.8%) grupo B y

Tabla 13: Características demográficas de la población con ETG.

Características	N°	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
Edad materna	82	13.00	48.00	27.6951	8.01032
Gestaciones	82	1.0	6.0	2.49	1.39
Partos	25	1.0	2.0	1.20	0.41
Cesáreas	21	1.0	3.0	1.43	0.60
Abortos	33	1.0	3.0	1.55	0.67
Ectópicos	3	1.0	1.0	1.00	0.00
molas	14	1.0	3.0	1.29	0.61
Edad gestacional	75	5.20	27.10	11.26	5.37
Valor hCG-β inicial	82	26.00	2'143.185.00	205,573.50	288,028.14
Laboratorios					
Hemoglobina	80	7.50	15.70	13.26	1.85
Hematocrito	80	23.70	48.20	39.39	5.08
Leucocitos	80	4.10	602.00	8,191.11	1,898.11
Plaquetas	80	112.00	678.00	264,161.56	80,900.29
TP	78	9.70	2.14	11.91	1.09
INR	78	0.93	1.51	1.13	0.10
TTP	78	10.50	40.8	29.98	4.87
Glucosa	77	12.00	125.00	85.25	11.39
Urea	77	7.90	93.00	20.32	10.86
BUN	77	4.0	43.00	9.93	5.30
Creatinina	77	0.30	4.50	0.56	0.23
Ácido úrico	77	0.60	25.00	4.21	1.67
TGO	78	4.00	179.00	27.00	20.87
TGP	78	8.00	118.00	33.04	23.12
DHL	77	99.00	872.00	327.27	165.56
BT	74	0.20	4.00	0.66	0.52
TSH	62	0.00	6.65	1.33	1.30
Seguimiento con hCG-β					
48 horas	38	402.00	150,000.00	25,739.00	32,576.03
7 días	55	18.00	419,129.00	19,775.11	63,030.00
14 días	41	18.00	113,002.00	7,198.10	23,887.60
21 días	24	4.00	58,769.00	4,298.44	12,639.89
1 mes	37	<2.00	137,145.00	6,478.92	24,894.18
Sangrado postoperatorio	77	10.00	2,100.00	323.63	471.31
Valor hCG-β en persistencia	15	26.00	2'143,185.00	168,015.62	548,082.01
Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. hCG-β=gonadotropina coriónica humana. TP= tiempo trombina. INR=índice internacional normalizado. TTP=tiempo trombotoplastina parcial. BUN=nitrógeno ureico. TGO= aminotransferasa, TGP= alaninotransferasa. DHL= deshidrogenasa láctica. BT=bilirrubinas totales. TSH=hormona estimulante de tiroides.					

una paciente (1.2%) grupo AB. Adicionalmente, 80 pacientes (97.6%) tenían factor Rh positivo y 2 pacientes (2.4%) Rh negativo. La edad gestacional media fue de 11.3 semanas \pm 5.37 con un intervalo de variación de 5.2 – 27.1 semanas. En la [tabla 15] se representa la distribución de ETG por edad gestacional. Se realizó el diagnóstico de ETG en 62 pacientes (75.6%) durante el primer trimestre, en 12 pacientes (14.6%) durante en segundo y en una paciente (1.2%) durante el tercero. No se reportó la edad gestacional al momento del diagnóstico en 5 pacientes (6.2%) y las 2 pacientes restantes corresponden a la NTG no-molar post parto y post aborto.

Tabla 14: Distribución de ETG de acuerdo a la edad materna.

Grupo edad (años)	MHC	MHP	MI	CC	Total	%
< 15	1	1	0	0	2	2.4
15 – 20	12	0	0	0	12	14.6
21 – 34	39*	11	2	2	54	66
35 – 40	4	1	1	0	6	7.3
40 – 45	3	1	2	0	6	7.3
> 45	1	0	1	0	2	2.4
Total	60	14	6	2	82	100

Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. MHC=mola hidatiforme completa-MHP=mola hidatiforme parcial. MI=mola invasora. CC=coriocarcinoma. *Feto normal con MHC concomitante.

Tabla 15: Distribución de ETG de acuerdo a la edad gestacional.

Trimestre	MHC	MHP	MI	CC	Total	%
I trimestre	47	10	5	0	62	75.6
II trimestre	9*	3	0	0	12	14.6
III trimestre	1*	0	0	0	1	1.2
NTG no-molar	-	-	0	2°	2	2.4
No reportado	3	1	1	0	5	6.2
Total	60	14	6	2	82	100

Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. MHC=mola hidatiforme completa-MHP=mola hidatiforme parcial. MI=mola invasora. CC=coriocarcinoma. NTG=neoplasia trofoblástica gestacional. *Feto normal con MHC concomitante (18.0 y 27.1 semanas). ° NTG no-molar post parto de 40.0 semanas, y post aborto de edad gestacional no reportada.

En 59 pacientes (72%) presentaron al menos una comorbilidad y los 23 restantes (28%) eran sanas. Las comorbilidades más frecuentemente encontrada fue una edad materna de riesgo (<20 y >35), en 25 pacientes (30.5%), definida por la OMS como un factor de riesgo para desenlaces perinatales adversos fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada en el 30.5% (25/82), seguida de pérdida gestacional recurrente definido como ≥ 2 abortos espontáneos consecutivos de la misma pareja en 16 pacientes (19.5%), pérdida gestacional recurrente e infertilidad en 16 pacientes (19.5%), alteraciones tiroideas en 8 pacientes (9.8%) (5 con hipotiroidismo y 3 con hipertiroidismo primario), miomatosis uterina en 7 pacientes (8.5%), y en menos del 5% antecedente de óbito y RCIU (2/82), hipertensión arterial crónica (2/82), infección concomitante por COVID-19 (2/82) y trastornos psiquiátricos o abuso de sustancias (3/82).

El valor medio de hCG-β inicial al momento de diagnóstico fue de 205,573.50 ± 288,028.14 UI/mL con un rango entre 26.0 – 2´143,185.0. En la [tabla 16] se representa la distribución de ETG de acuerdo al nivel de hCG-β. Un total de 53 pacientes (64.6%) acudieron a nuestra institución por hallazgos ultrasonográficos compatibles con ETG. El sangrado transvaginal fue la manifestación clínica más frecuente presentada en 60 pacientes (73.2%) de todas las pacientes con MH. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron dolor en hipogastrio en 14 pacientes (17.1%), náusea y vómito en 12 pacientes (14.6%), cefalea y visión borrosa en una paciente (1.2%), disnea en una paciente (1.2%) e ictericia en una paciente (1.2%). En la exploración física, el hallazgo más frecuente fue el del útero aumentado de tamaño presente en 33 pacientes (40.2%). Se presentaron complicaciones médicas asociadas ETG estuvieron presentes en 19 pacientes (23.2%), la más frecuente fue el hipertiroidismo en 15 (18.3%) diagnosticado por un valor de TSH menor a 0.4 μU/mL seguido anemia en 12 (14.6%), trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo en 5 (6.1%). No se reportó ningún caso con hiperémesis gravídica. En la [figura 9] se expone la frecuencia de las manifestaciones clínicas. En la [tabla 17] se representa la distribución de ETG de acuerdo a las manifestaciones clínicas.

Tabla 16: Distribución de ETG de acuerdo al nivel de hCG-β.

Valor hCG-β	MHC	MHP	MI	CC	Total	%
< 50.000	13	8	0	1	22	26.8
50.000 – <100.000	6	2	1	0	9	11
100.000 – <500.000	38*	4	4	0	46	56.1
500.000 – <1´000.000	3	0	0	0	3	3.7
≥1´000.000	0	0	1	1	2	2.4
Total	60	14	6	2	82	100

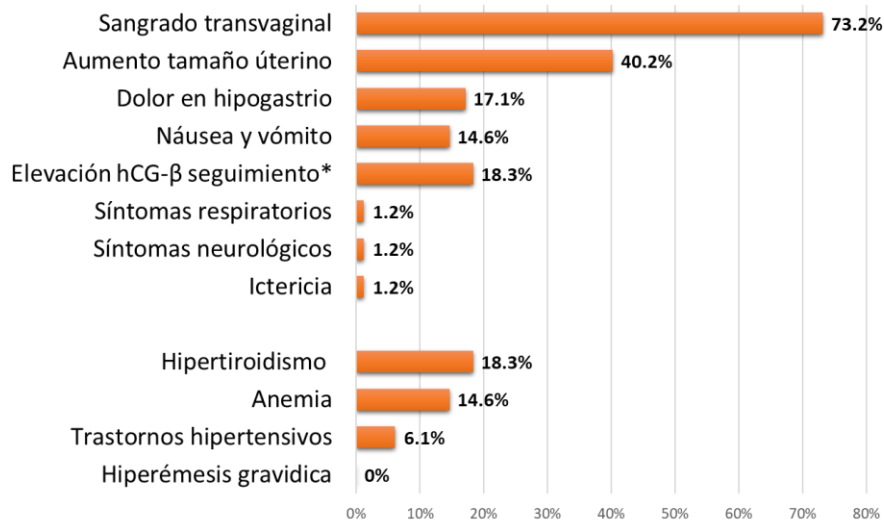
Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. hCG-β=gonadotropina coriónica humana. MHC=mola hidatiforme completa- MHP=mola hidatiforme parcial. MI=mola invasora. CC=coriocarcinoma. *Feto normal con MHC concomitante.

Tabla 17: Distribución de ETG de acuerdo a las manifestaciones clínicas.

Hallazgos	MHC	MHP	MI	CC	Total	%
Sangrado transvaginal	44	8	6	2	60	73.2
Aumento tamaño útero	26	5	2	0	33	40.2
Náusea y vómito	8	1	3	0	12	14.6
Dolor hipogastrio	11	1	2	0	14	17.1
Hipertiroidismo	11	1	2	1	15	18.3
Trastornos hipertensivos	3	1	1	0	5	6.1
Síntomas neurológicos	1	0	0	0	1	1.2
Síntomas respiratorios	0	0	1	0	1	1.2
Anemia	7	2	2	1	12	14.6
Aumento hCG-β seguimiento*	7	2	4	2	15	18.3
Hallazgos ultrasonido	41	9	3	0	53	64.6

Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. MHC=mola hidatiforme completa- MHP=mola hidatiforme parcial. MI=mola invasora. CC=coriocarcinoma. hCG-β=gonadotropina coriónica humana.*Hallazgo encontrado en todos los casos de ETG persistente

FIGURA 9: Frecuencia de manifestaciones clínicas y complicaciones médicas en ETG.



Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. hCG-β=gonadotropina coriónica humana. *15 casos de ETG persistente durante el seguimiento.

Dentro de los hallazgos bioquímicos iniciales, se encontró 12 pacientes (14.6%) con anemia, 2 (2.4%) con trombocitopenia, 24 (20.1%) con prolongación de los tiempos de coagulación, 3 (3.7%) con creatinina elevada mayor que 0.90 mg/dL, 5 (6.1%) con elevación de transaminasas 2 veces el límite superior, 12 (14.6%) con elevación de la deshidrogenasa láctica mayor que 500 mg/dL y 1 (2.4%) elevación de las bilirrubinas totales mayor que 1.2 mg/dL. La hemoglobina media fue de 13.3 g/dL \pm 1.85 con un intervalo entre 7.50 – 15.70 g/dL, las plaquetas medias fueron de 264.161.56 \pm 80, 900.11 cel/campo con un intervalo entre 112.000 – 678.000 cel/campo, el tiempo de trombina medio de 11.9 \pm 1.09 segundos con un intervalo entre 9.70 – 2.14 segundos, el INR de 1.13 \pm 0.10 con un intervalo entre 0.93 – 1.51 segundos, el tiempo de tromboplastina parcial medio de 29.9 \pm 4.87 con un intervalo de 10.5 – 40.8 segundos, la creatinina media de 0.56 \pm 0.23 con un intervalo entre 0.30 – 4.50 mg/dL, la TGO media de 27.0 \pm 20.87 con un intervalo entre 4.0 – 179.0 mg/dL, la TGP media de 33.0 \pm 23.12 con un intervalo entre 8.0 – 118.0 mg/dL, la DHL media de 327.3 \pm 165.56 mg/dL con un intervalo entre 99.0 – 872.0 mg/dL, BT media de 0.7 \pm 0.52 con un intervalo entre 0.2 – 4.0 mg/dL y una TSH media de 1.3 \pm 1.30 con un intervalo entre 0.004 – 6.65 mUI/mL.

Inicialmente, a todas las pacientes (100%) se les realizó un ultrasonido pélvico endovaginal, a 81 pacientes (98.8%) una tele de tórax y 78 pacientes (95.1%) un ultrasonido hepatobiliar para complementar el abordaje por imagen de la ETG. Los hallazgos encontrados en el ultrasonido pélvico endovaginal se exponen en la [\[tabla 18\]](#) e incluyeron el patrón en “copos de nieve”, patrón en “racimo de uvas”, presencia de saco gestacional o embrión, quistes tecaluteínicos y vascularidad a la aplicación de Doppler color. El hallazgo más frecuentemente encontrado fue el de múltiples imágenes quísticas de contenido anecogénico o patrón en “racimo de uvas” en 71 pacientes (86.6%) y en segundo lugar a presencia de una masa heterogénea ecogénica con foco hipoecogénicos conocido como patrón en “copos de nieve” presente en 62 pacientes (75.6%) de las pacientes. Se evidenció un saco gestacional en 9 pacientes (11%). La presencia de esteatosis hepática en 7 pacientes (8.5%), colelitiasis en 5 pacientes (6.1%) y una paciente con lodo biliar (1.2%), una con un quiste hepático gigante (1.2%) y una con hepatomegalia (1.2%) fueron los hallazgos encontrados en el ultrasonido

Tabla 18: Distribución de ETG de acuerdo a hallazgos ultrasonográficos.

Hallazgos ultrasonido	MHC	MHP	MI	CC	Total	%
Ultrasonido pélvico endovaginal inicial						
Patrón copos de nieve	45	10	6	1	62	75.6
Patrón racimo uvas	55	10	6	0	71	86.6
Vascularidad Doppler	28	4	4	2	38	46.3
Quistes tecaluteínicos	7	0	2	0	9	11
Pérdida interfaz E-M	5	0	1	1	7	8.5
Saco/embrión	12*	7	0	0	9	11
FCF	2*	3	0	0	5	6.1
Ultrasonido pélvico endovaginal en caso persistencia						
Endometrio engrosado	2	2	5	1	10	66.7
Imágenes quísticas	2	2	4	0	8	53.3
Quistes tecaluteínicos	0	0	2	0	2	13.3
Hipervascularidad	5	0	3	1	9	60
Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. MHC=mola hidatiforme completa-MHP=mola hidatiforme parcial. MI=mola invasora. CC=coriocarcinoma. *Feto normal con MHC concomitante.						

hepatobiliar mientras que encontró una paciente (1.2%) con un nódulo pulmonar sólido menor a 2 cm y una paciente (1.2%) con derrame pleural en la valoración por radiografía de tórax.

Fue necesario complementar el abordaje de ETG con estudios de imagen de extensión en 20 pacientes (24.4%) de las cuales 15 pacientes (18.3%) correspondían a alguna forma de persistencia. Se realizó una TAC o RMN de pelvis en 11 pacientes (13.4%) de las cuales, en 6 (7.3%) fue como parte del abordaje de ETG persistente, en 3 (3.7%) por sospecha de NTG del tipo MI por pérdida de la interfaz endometrio-miometrial en el ultrasonido pélvico inicial y en dos pacientes (2.4%) por sospecha de embarazo con feto normal y MH concomitante. Se realizó una TAC tórax en un total de 7 pacientes (8.5%) de las cuales, en 5 (6.1%) fue como parte del abordaje de ETG persistente y 2 (2.4%) por sospecha de NTG por el hallazgo de un nódulo pulmonar en tele de tórax y por pérdida de la interfaz endometrio-miometrial en el ultrasonido pélvico inicial. Los hallazgos anormales en la TAC tórax correspondieron una calcificación pulmonar de 12 mm en relación a un probable granuloma (nódulo pulmonar en tele de tórax) y a un nódulo pulmonar solitaria encontrado en un caso de persistencia. Ninguna paciente presentó metástasis a pulmón. Se realizó una TAC o RMN de cerebro en 5 pacientes (6.1%) de las cuales, en 4 (4.9%) fue como parte del abordaje de ETG persistente y en una (1.2%) por síntomas neurológicos (cefalea y visión borrosa). No se reportó hallazgos anormales ni tampoco metástasis a cerebro.

La evacuación uterina con dilatación/succión y curetaje fue el manejo quirúrgico de elección en la mayoría de los casos de ETG con una frecuencia de 67 pacientes (81.7%). En 60 pacientes (73.1%) se realizó una evacuación uterina por aspiración manual endouterina (AMEU) y en 7 pacientes (8.5%) se realizó un legrado uterino instrumentado por uno de los siguientes motivos: 1) falta de equipo necesario para realizar un AMEU o, 2) sospecha diagnóstica inicial de aborto incompleto. Se realizó histerectomía total abdominal en 8

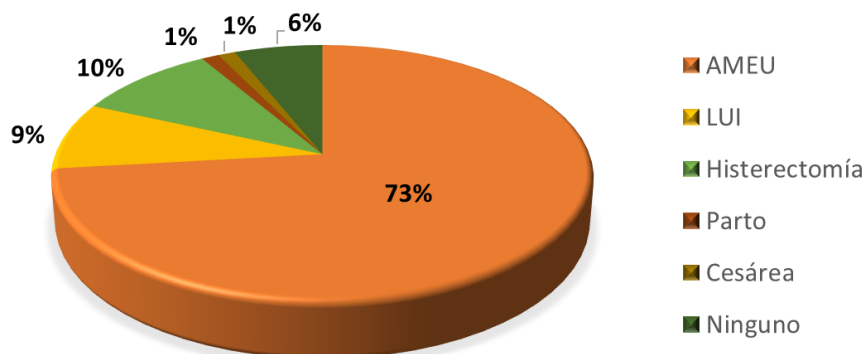
pacientes (9.8%) de las cuales, 4 (4.9%) fue por fertilidad satisfecha y 4 (4.9%) por sospecha diagnóstica de NTG. Una paciente (1.2%) se resolvió por cesárea por diagnóstico de MHI vs. feto con displasia mesenquimatosa y una paciente (1.2%) por parto inmaduro más revisión de la cavidad por el diagnóstico de feto con displasia mesenquimatosa con MHC concomitante. En la [Figura 10] se representa la frecuencia del procedimiento quirúrgico para resolución de ETG. El sangrado postoperatorio medio fue de 337 mL con un rango variable de 20 – 2100 mL. Posterior a la evacuación uterina, se obtuvo escasos restos óvulo-placentarios en 19 pacientes (28.4%), moderados restos en 27 pacientes (40.3%) y abundantes restos en 21 pacientes (31.3%). Dentro de las complicaciones postoperatorias, 9 pacientes (11%) presentaron hemorragia obstétrica, 7 (8.5%) ameritaron transfusión de componentes sanguíneos y 6 (7.3%) presentó anemia. Entre las complicaciones menos frecuentes se encontraron 2 (2.4%) con choque hipovolémico y 2 (2.4%) con lesión renal aguda, una (1.2%) con retención de restos y una con eventos tromboembólicos (TVP/TEP). Se reportó un solo caso (1.2%) de mortalidad materna en una mujer de 47 años cursando su quinto embarazo de 13.2 semanas de gestación. Acude a urgencias por referir sangrado transvaginal de 2 meses de evolución con uso de hasta 10 toallas nocturnas diarias, al ingreso con sangrado transvaginal activo cuantificado en 1000 mL. Se realizó AMEU con sangrado transoperatorio estimado de 1700 mL obteniendo abundantes restos. Ameritó transfusión de 4 concentrado eritrocitarios y 2 plasmas frescos congelados. La causa de muerte fue choque hipovolémico, desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis metabólica y lesión renal aguda. El diagnóstico histopatológico definitivo fue de mola invasora.

Se implementó un método de planificación familiar en 64 pacientes (78%) posterior al evento quirúrgico. 25 pacientes (30.5%) optaron por anticonceptivos orales combinados, 15 pacientes (18.3%) por implante subdérmico, 11 pacientes (13.4%) por oclusión tubaria bilateral o salpingectomía bilateral, 6 pacientes (7.3%) por inyectables combinados, 3 pacientes (3.7%) por método de barrera, una paciente (2.4%) por parche transdérmico y una (2.4%) por dispositivos intrauterinos. Se desconoce la causa de la implementación de los dispositivos intrauterinos. En 18 pacientes (22%) no se implementó ningún método de planificación familiar. En la [Figura 11] se representa la frecuencia del método anticonceptivo utilizado para seguimiento de la ETG.

Un total de 80 pacientes (97.6%) con ETG llevaron seguimiento con hCG-β. Se alcanzó un valor negativo de hCG-β en 60 pacientes (73.2%). La distribución por meses se realizó de la siguiente manera. Once (19%) pacientes lo hicieron al mes, 4 (6.9%) a las 6 semanas, 24 (41.4%) a los 2 meses, 9 (15.5%) a los 3 meses, 4 (3.4%) a los 4 meses, uno (3.4%) a los 5 meses, 3 (5.2%) entre los 6 – 12 meses y solo una paciente (3.4%) después de 12 meses (específicamente a los 13 meses). En un total de 27 pacientes (32.9%) no negativizó el valor de hCG-β por uno de los siguientes motivos: 1) 18 pacientes (22%) no acuden a seguimiento, 2) 6 pacientes (7.3%) fueron referidas a otra institución para el manejo de NTG con quimioterapia sistémica multi-agente y, 3) 2 pacientes (2.4%) cursaron un nuevo embarazo y, 4) una paciente fue una muerte materna.

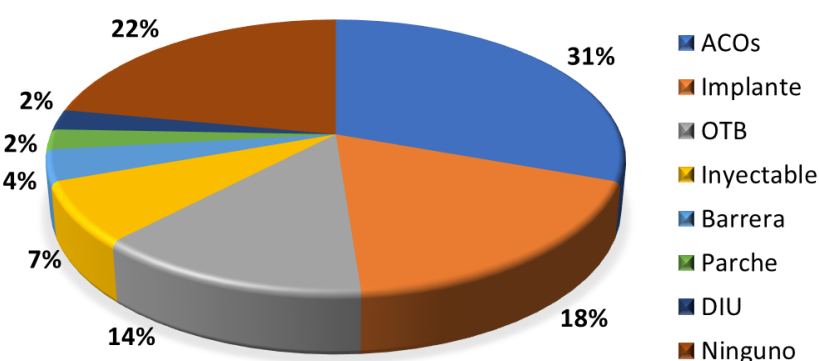
Un total de 15 pacientes (18.3%) presentó alguna forma de persistencia de la ETG. Del total de pacientes con enfermedad persistente, 13 pacientes (86.8%) lo presentaron posterior a un embarazo molar (NTG post-molar), una paciente (6.6%) posterior a un embarazo a término de 40.0 semanas y una paciente (6.6%) posterior a un aborto. No se encontró ningún caso de ETG persistente posterior a embarazo ectópico. El diagnóstico de persistencia se realizó

FIGURA 10: Distribución del manejo quirúrgico en le ETG.



Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. AMEU=aspiración manual endouterina. LUI=legrado uterino instrumentado.

FIGURA 11: Distribución de anticoncepción en le ETG.



Abreviaciones: ETG=enfermedad trofoblástica gestacional. ACOs=anticonceptivos orales combinados. OTB=oclusión tubaria bilateral o salpingectomía bilateral. DIU=dispositivo intrauterino.

en todas las pacientes durante el seguimiento de la ETG por una elevación en el nivel de hCG-β. El hallazgo clínico más frecuente en este grupo de pacientes fue el sangrado transvaginal persistente durante el seguimiento con hCG-β encontrado en 9 pacientes (60%), seguido del hallazgo de un útero aumentado de tamaño en 4 pacientes (26.7%) y dolor en hipogastrio en 2 pacientes (13.3%). Una paciente (6.7%) síntomas respiratorios (disnea) y una paciente (6.7%) ictericia en piel y conjuntivas. La media de hCG-β en los casos de persistencia fue de 176,058.09 mUI/mL con un intervalo entre 26 – 2´143,185 mUI/mL. Los hallazgos encontrados en el ultrasonido pélvico endovaginal, en las pacientes con persistencia de la enfermedad, fueron un endometrio irregular y engrosado en 10 pacientes (66.7%), imágenes quísticas en 8 pacientes (53.3%), hipervascularidad a la aplicación del Doppler color en 9 pacientes (60%) y en apenas 2 pacientes (13.3%) presencia de quistes tecaluteínicos. El estudio ultrasonográfico fue normal en 3 pacientes (20%). El tratamiento de elección en las pacientes con persistencia de la ETG fue la quimioterapia sistémica en monodosis con seguimiento semanal con de hCG- β en 7 pacientes (8.6%). Cinco pacientes (6.1%) fueron referidas a otra institución para manejo con quimioterapia con multi-agente por

NTG de alto riesgo, 2 pacientes (2.4%) se mantuvieron en manejo expectante únicamente con seguimiento con hCG- β y solo una paciente (1.2%) tuvo manejo quirúrgico con AMEU por segunda ocasión.

Finalmente, de todas las pacientes con MH, 6 pacientes (8.3%) correspondían a mola recurrente. Tres pacientes (50%) cursaban su segundo embarazo molar, dos pacientes (33.3%) su tercer embarazo molar y una paciente (16.7%) su cuarto embarazo molar. De todos los casos, 5 (83.4%) eran MHC y solo uno (16.7%) MHP. Se identificó una mutación genética en 5 pacientes (83.4%). La mutación de gen *NLRP7* estaba presente en 4 de ellas (66.7%) y la del gen *KHCD3L* en una paciente (16.7%). Está pendiente la valoración por el servicio de genética para determinación de la mutación en el caso restante de recurrencia. Uno (16.7%) de los casos de mola recurrente presentó persistencia de la enfermedad y correspondía a una MHP.

DISCUSIÓN

La ETG es un espectro de tumores asociados al embarazo que, a pesar de representar menos del 1% de todas las neoplasias ginecológicas, adquiere gran importancia en la mujer debido a que es el tumor sólido con la mayor tasa de curación, aún ante enfermedad metastásica. El presente estudio fue diseñado para comprender a la ETG, la prevalencia en nuestro medio, las variaciones clínicas e histopatológicas, el diagnóstico y clasificación histopatológica y el tratamiento y seguimiento de los casos encontrados.

La prevalencia mundial de 1 por cada 1000 embarazos con un amplio rango de variación de acuerdo a la región geográfica.^{3,20} Los reportes de acuerdo a la región geográfica son de 11.5 en Indonesia, 5.0 en India, 4.5 en Nigeria, 2.4 en México y 2.0 en Japón y 0.57 – 1.1 en EE.UU. y Europa por cada 1000 embarazos.^{27,113,114,29,5} En nuestro estudio, la prevalencia general fue de 5.1 por cada 1000 embarazos con un aumento en la prevalencia, únicamente superado por Indonesia, probablemente por la metodología utilizada para el diagnóstico ya que incluimos todas las pacientes con resultado histopatológico positivo para ETG, a pesar de haber sido diagnosticados inicialmente como un aborto espontáneo o un aborto incompleto, hallazgo que estuvo presente el 11% de las pacientes de nuestro estudio (9 casos).

En el presente estudio, se mantuvo una frecuencia de presentación de ETG similar a la reportada por Brown et al. donde el 87.9% vs. 80% eran MH, 7.3% vs. 15% eran MI y 2.4% vs. 5% eran CC.⁵⁴ La mayor diferencia fue hallada en la variante de MH con un aumento en la prevalencia de 1-3 vs.3.6 por cada 1000 embarazos para MHC y 1 vs. 0.9 por cada 1000 para MHC de acuerdo a reportes por Seckl et al.,⁸ debido a que se incluyeron en este grupo, 6 casos de MHC recurrente y 2 casos de embarazo gemelar con feto y MHC. La coexistencia de un feto normal y MHC también fue mayor en nuestro estudio debido una mayor prevalencia de embarazos gemelares en nuestro instituto (por ser un centro de referencia en México) y a la implementación cada vez mayor de técnicas de reproducción asistida (2.6 vs.1 por cada 20.000 embarazos).¹¹

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar ETG, los extremos de la edad materna y el antecedente de un embarazo molar previo son los dos más reconocidos. Lurain et al. en 2010 establece que las mujeres <21 o >35 años tienen mayor riesgo de presentar ETG, sin embargo, Artavia et al. en 2019 refiere que es mayor en mujeres <15 o >45 años.^{5,20} La

diferencia de edad de las pacientes con ETG en el presente estudio fue de 13 – 48 años. La mayoría de casos se presentaron en mujeres entre 21 – 35 años con una frecuencia de 54 pacientes (66%), seguido de 14 pacientes menores a 21 años (17%) y 14 pacientes mayores de 35 años (17%). Alrededor de un tercio, que representan 28 casos (34%) de nuestro estudio se encontraban en esta población de riesgo. De acuerdo a la distribución de ETG, las mujeres con edad por debajo de 21 años o mayor que 35 años parecen tener mayor riesgo de desarrollar MH dentro de todas las formas de ETG (24 casos), especialmente de la variante de MHC (22 casos). Mientras que, en las formas malignas parecen ser más frecuentes en mujeres en el grupo mayor de 35 años, sobre todo de la variante de MI. Las pacientes con CC, pertenecen al grupo de NTG no-molar, y se presentaron en paciente sin factor de riesgo por edad materna (grupo 21 – 35 años). Ver [\[tabla 14\]](#). De acuerdo al antecedente de ETG en el embarazo previo, Galaz et al. mencionan que la mayoría de las MH son esporádicas con un riesgo de recurrencia general del 0.6 – 2.57%.²⁹ En nuestro estudio se mantienen la misma tendencia. En el 91.7% (66 casos) de MH fueron esporádicos, pero en 8.3% (6 pacientes) se presentaron como recurrencia de la enfermedad. El riesgo general de recurrencia es de 1-2% para un segundo embarazo molar aumenta a 15-25% y posteriormente de manera exponencial en el 3.7% (3 casos), 2.4% y 1.2% que cursaban su segundo, tercero y cuarto embarazo molar. En esta minoría de pacientes la probabilidad de lograr un embarazo a término hasta el momento sigue siendo nula en relación al 5% reportado en la literatura.²⁹ La consejería genética es fundamental y se realizó en el 83% de los casos de recurrencia. La mutación del gen NLRP7 está presente en el 66% de los casos de aislados de MR y la del gen KHCD3I hasta en el 14% de todos los casos de MR. En nuestro estudio se encontró las dos mutaciones con la misma frecuencia, 66% (3 casos) para la primera y 16.7% para la segunda.⁴¹

Con base al resto de factores de riesgo reportados en la literatura, los principalmente identificados en nuestra población fueron ser mujeres hispanas en todos los casos, el antecedente de abortos de repetición en 19.5% (16 casos) y el grupo sanguíneo A o AB 23.2% (19 casos). Ninguna paciente fue múltipara definida por la OMS como mayor a 4 nacimientos y no contamos con reporte sobre el consumo de alcohol, tabaco, anticonceptivos orales y dieta con beta carotenos y grasa animal.

Todas las formas de ETG elevan el valor de hCG-β. Los niveles de hCG-β previa evacuación uterina son usualmente mayores que 100.000 mUI/mL en MHC y solo el 10% de las MHP tendrán un valor similar.¹¹⁵ En nuestro estudio, se encontró esta tendencia en el 68.3% de las MHC (41 casos) y en 6.6% (4 pacientes) con MHP (6.6% vs. 10%). Ver [\[tabla 16\]](#). Por otro lado, el 25.6% (21 casos) de las MH tuvo un valor <50.000 mUI/mL de esta minoría, el 11% de MH (9 casos) fueron diagnosticada inicialmente como aborto espontáneo con una frecuencia de 6.1% vs.4.9% para el subtipo de MHC y MHP, respectivamente. No se encontró una asociación clara entre el nivel de hCG-β y la edad gestacional inicial para orientar el diagnóstico hacia las variantes de MH. En los casos de NTG, el valor de hCG-β inicial fue mayor a 100.000 mUI/mL en el 62.5% (5 casos) de MI y en el 12.5% (1 caso) de CC. El valor mayor a 1´000,000 se encontró en un caso de MI complicada con mortalidad materna (1,144,176.00 mUI/mL) y un caso de CC post aborto (2,143,185.00 mUI/mL). Al igual que en las MHC, en una minoría de casos de NTG se registró un valor menor a 100.000 mUI/mL Los dos casos fueron una MI (69,197.00 mUI/mL) y un CC post parto (2,649.00 mUI/mL) diagnosticados y manejados inicialmente fuera del instituto y, referidos a nuestra institución para manejo complementario de enfermedad persistente. Por lo tanto, los valores de hCG-β

registrados erróneamente como un valor bajo, corresponden a mediciones posterior a la evacuación uterina.

La ETG es una enfermedad heterogénea con una sintomatología florida y poco definida. Ver [tabla 17]. Sin embargo, el sangrado transvaginal es la constante más común en todas las formas de ETG seguido del hallazgo del útero aumentado de tamaño a la exploración física, con una frecuencia de presentación de 46% y 24%, respectivamente de acuerdo a reportes encontrados en la literatura.²⁹ Nuestro estudio no fue la excepción. Se encontró sangrado transvaginal en 73.2% (60 pacientes) y el útero aumentado de tamaño en 40.2% (33 paciente) con un evidente aumento en a la frecuencia de presentación. Actualmente, de acuerdo a reportes de Galaz et al. en 2015, el sangrado transvaginal se presenta en menos de la mitad de las pacientes debido al diagnóstico cada vez más temprano por el uso rutinario del ultrasonido.²⁹ Sin embargo, nuestros hallazgos concuerdan más con los reportados por Lurain et al. en 2010 quien refería que estas dos manifestaciones estaba presentes en 80 – 90% y 28% de las pacientes, respectivamente.⁵ En la población estudiada, se encontró que 17.1% de las pacientes (14 casos) presentaban dolor en hipogastrio. Este hallazgo no es referido en la literatura, sin embargo, su frecuencia de presentación no es despreciable. Una paciente con MI presentó disnea al momento del diagnóstico (caso de mortalidad materna), otra paciente con MHC persistente presentó cefalea y visión borrosa, sin embargo, fueron hallazgos incidentales y no correspondían a metástasis. Dentro de las complicaciones médicas, llama la atención la alta prevalencia de hipertiroidismo presente en más de una quinta parte (15 casos) con pacientes asintomáticas y diagnosticadas por una TSH menor a 0.4 $\mu\text{U/mL}$ en la valoración inicial. La presencia de anemia, definida como una hemoglobina menor a 11.0, 10.5 y 11.0 g/dl en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente, era otra complicación esperada en nuestra población dada la alta prevalencia de sangrado transvaginal. Sin embargo, en ninguno de los casos fue severa (hemoglobina menor a 7.0 g/dl) pero ameritó transfusión de componentes sanguíneos en 8.5% (7 casos) posterior al evento quirúrgico. La hiperémesis gravídica parece ser una complicación teórica ya que no se presentó en ningún caso, pero, la presencia de náusea y vómito estuvo presente en el 14.6% (12 pacientes).

Cabe mencionar que nuestro instituto es un referente de atención en Ginecológica y Obstétrica en México, por lo tanto, no somos el centro de primer contacto con la paciente. Únicamente el 35.4% (29 pacientes) fueron valoradas en nuestro instituto fue durante el primer contacto, mientras que, en el 64.6% restante (53 pacientes), recibieron atención previa al menos por una ocasión y acudieron referidas por el hallazgo ultrasonográfico de ETG. Esta eventualidad explica por qué el diagnosticando ETG se sigue realizando a mayor edad gestacional a pesar de las herramientas que tenemos a nuestro alcance. Más de la mitad de los casos (62 pacientes) se diagnosticaron durante el primer trimestre, pero en menor medida el 15.9% y 1.2% (13 y 1 caso) cursaban el segundo y hasta el tercer trimestre (gemelar de 27.1 semanas con feto con síndrome Beckwith Wiedemann y MHC) al momento del diagnóstico. Ver [tabla 15]. La falta de atención durante el primer contacto y la edad gestacional avanzada al momento del diagnóstico explica el aumento en la prevalencia de manifestaciones clínicas encontradas en nuestro estudio, así como de complicaciones médicas con una frecuencia de 73.2% vs. 46% para el sangrado transvaginal, 40.2% vs. 28% para el hallazgo del útero aumentado de tamaño y 31.7% vs. 1% para las complicaciones médicas.⁶⁰

El ultrasonido endovaginal con la aplicación del Doppler color es el estudio de elección en la valoración inicial de la ETG. En nuestro estudio, la presencia del patrón en “copos de nieve”, el “patrón en racimo de uvas” y la vascularidad al Doppler color fueron los 3 hallazgos más frecuentes en 75.6%, 86.6% y 46.3% de los casos, respectivamente. El patrón en “racimo de uvas”, que en la práctica clínica corresponde a la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, apoyó al diagnóstico de MH en el 79.3% de los casos (65 casos). Ver [tabla 18]. El hallazgo de quistes tecaluteínicos fueron exclusivos en el 8.5% (7 casos) de MHC y en 2.4% (2 casos) de MI con un valor hCG-β mayor a 100.000 mUI/mL (media 135,293.78 ± 82,060.54) en 6 casos. La excepción fue, un quiste seroso simple paratubario (hCG-β 39,416.00 mUI/mL) y un caso de sepsis de foco pélvico con MHC concomitante (hCG-β 27.471 mUI/mL). El hallazgo inicial de pérdida de la interfaz endometrio-miometrial presente en 7 casos, se correlacionó con formas de NTG únicamente en el 3.7% en relación al 4.9% de pacientes con ETG no persistente. Sin embargo, ante el hallazgo de pérdida de interfaz, se debe realizar una búsqueda intencionada de MI en todas las pacientes mediante una RMN de pelvis por el riesgo de desarrollar NTG post-molar como el encontrada en 14.6 vs. 1.2% de las pacientes con MHC y MHP de nuestro estudio respectivamente del mismo modo que el reportado en la literatura (15 – 20% vs. <5%).⁵ En las pacientes con diagnóstico de MH persistente, el endometrio irregular y engrosado y la hipervascularidad a la aplicación del Doppler color fueron los hallazgos ultrasonográficos más frecuentes en más dos terceras partes (66.7% y 60%, respectivamente). El abordaje por imagen de la ETG persistente se realizó de manera inconsistente. Únicamente se complementó el abordaje con una TAC o RMN de pelvis, TAC de tórax, ultrasonido hepático y TAC o RMN de cráneo en el 7.3%, 6.1%, 8.5%, 4.9% de las pacientes con ETG persistente, respectivamente. Además, cabe mencionar que, a pesar de las recomendaciones internacionales del Colegio Americano de Radiología para abordaje de la NTG por imagen, sólo el 7.3% (6 casos) cumplieron con esta recomendación.¹ La RMN de pelvis, que es el estándar de oro en a la valoración de NTG, solo se realizó en 3.7% (3 casos) con sospecha de MI por el hallazgo de pérdida de la interfaz endometrio-miometrial en el ultrasonido.

El seguimiento posterior a la evacuación uterina es fundamental para el diagnóstico oportuno de ETG persistente, el 28.1% de las pacientes (23 casos) tuvieron un seguimiento de acuerdo a las recomendaciones de la FIGO y de la ACOG, especialmente en cuanto al seguimiento semanal posterior a la evacuación hasta negativizar el valor de hCG-β. De las pacientes que lograron negativizar el valor de hCG-β (60 casos), el 46.3% (38 casos) lo logró a los 2 meses con una frecuencia similar a la reportada por Sebire et al. en 2007 (46.3% vs. 53%) confiriendo un menor riesgo de desarrollar NTG post-molar.⁸⁸ Se registraron al menos 3 determinaciones de hCG-β negativas consecutivas en 48.8% de las pacientes (40 casos). La causa principal de no negativizar el valor de hCG-β fue independiente de nuestro abordaje ya que en el 22% de casos (18 pacientes) no acuden al seguimiento y en las pacientes que cursaron un embarazo subsecuente (2 pacientes) optaron por ACOs e inyectables. El diagnóstico ETG persistente se realizó entre los 14 días y 4 mes. Las pacientes con NTG no-molar (2 casos) fueron diagnosticada con el mayor periodo de latencia (4 meses) y las MI en segundo mayor (1 mes) como el reportado por Shaaban et al. en 2017.¹

Nuestro instituto no cuenta con un departamento de oncología clínica, por lo tanto, la información referente a este apartado es escasa. Las únicas pacientes tratadas con quimioterapia sistémica en nuestro instituto correspondían al 8.6% (7 casos) manejado con metotrexate en monodosis. Mientras que, el 6.1% (6 casos) que ameritaron quimioterapia

multi-agente fueron referidas a un centro con oncología clínica y se desconoce el desenlace final de su padecimiento.

LIMITACIONES

El diagnóstico citogenético y molecular de la ETG no se pudo realizar todos los casos de nuestro estudio debido al costo de las investigaciones. No se pudo llevar un seguimiento de la NTG de alto riesgo por falta de un servicio de oncología clínica en nuestro instituto por lo tanto su desenlace final es desconocido.

CONCLUSIONES

La prevalencia de MH fue mayor en entre todas las formas de ETG. La MHC es la presentación más común en nuestro estudio. La determinación de niveles de hCG- β es el biomarcador más específico para el diagnóstico y seguimiento. El diagnóstico definitivo se realiza mediante histopatología. El seguimiento de la ETG de acuerdo a las recomendaciones de la FIGO o de la OMS son la única estrategia que ha demostrado el diagnóstico oportuno de NTG para disminuir la tasa de mortalidad. Es necesario más estudios en nuestro medio para comprender la evolución natural de la enfermedad para impactar en un desenlace favorable y determinar los causantes de una mayor prevalencia en nuestra población.

REFERENCIAS

- ¹ Shaaban, A. M., Rezvani, M., Haroun, R. R., Kennedy, A. M., Elsayes, K. M., Olpin, J. D. Menias, C. O. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics*; 2017; 37(2), 681–700.
- ² Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol*; 2015; 34:152–158.
- ³ Ngan, H. Y., Seckl, M. J., Berkowitz, R. S., Xiang, Y., Golfier, F., Sekharan, P. K., ... & Massuger, L. (2018). Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 79-85.
- ⁴ Dudiak, K. M., Maturen, K. E., Akin, E. A., Bell, M., Bhosale, P. R., Kang, S. K., ... & Glanc, P. (2019). ACR appropriateness Criteria@ gestational trophoblastic disease. *Journal of the American College of Radiology*, 16(11), S348-S363.
- ⁵ Lurain, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010; 203(6), 531–539.
- ⁶ Ober, W. B., & Fass, R. O. The early history of choriocarcinoma. *Journal of the history of medicine and allied sciences*, 1961; 49-73.
- ⁷ Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS. Gestational Trophoblastic Disease. 4th edn. ISSTD website; 2015. Available at: <http://test.registraid.com/gtd-book.html>. Accessed May 2, 2018.
- ⁸ Seckl, M. J., Sebire, N. J., & Berkowitz, R. S. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*, 2010; 376(9742), 717–729.
- ⁹ Lira-Plascencia J, Tenorio-González F. Gestational trophoblastic disease. A 6-year experience at the Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex*. 1995; 63:478-82.
- ¹⁰ Williams D, Hodgetts V, Gupta J. Recurrent hydatidiform moles. *Eur J Obstet Gyne col Reprod Biol*. 2010; 150:3-7.
- ¹¹ Huang X, Liang J, Huang Y, Huang J. Complete hydatidiform mole and a coexistent fetus following ovulation induction in a patient with Sheehan's Syndrome: a first case report and review on literature. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289:1145-50.
- ¹² Soberano-Almeida, J. G. Coriocarcinoma gestacional posterior a embarazo de término. Reporte de un caso. *Ginecología y obstetricia de México*, 2018; 86(7), 485-489.

-
- ¹³ American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *ACOG practice bulletin*, 2004; 53.
- ¹⁴ Salani R, Copeland L. *Obtetrics Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; c2017. Chapter 50, Malignant Diseases and Pregnancy; p.1070-1073.
- ¹⁵ Parker VL, Tidy JA. Current management of gestational trophoblastic disease. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2017 Nov; 27(11):338-345.
- ¹⁶ Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and longterm outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009; 374: 48–55.
- ¹⁷ Huanca-Llamo, J., Aranzabal-Alegria, G., & Chanduvil, W. Factores asociados a enfermedad trofoblástica gestacional en un hospital de referencia peruano. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 2020; 20(1), 64-69.
- ¹⁸ Deep JP, Sedhai LB, Napit J, Pariyar J. Gestational trophoblastic disease. *J Chitwan Medical College*. 2013;3(4):4-11.
- ¹⁹ Berkowitz RS, Goldstein DP. In: Berck JS. *Gestational trophoblastic neoplasm*. Philadelphia, Lipincott, Williams and Wilkins, 2002;1353-74.
- ²⁰ Artavia, A. E., Vaglio, R. E. F., & Del Valle, T. S. Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias. *Revista Médica Sinergia*, 2019;4(5), 44-59.
- ²¹ Parazzini F, LaVecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:582-5.
- ²² Sebire NJ, Fokkett M, Fisher RA, et al. Risk of partial and complete molar pregnancy in relation to maternal age. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109:99-102.
- ²³ Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2008;53: 481–86.
- ²⁴ Melamed A, Gockley AA, Joseph NT, Sun SY, Clapp MA, Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Effect of race/ethnicity on risk of complete and partial molar pregnancy after adjustment for age. *Gynecologic Oncology*. 2016 Oct;143(1):73-76.
- ²⁵ Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, et al. Case-control study of risk-factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173:788–794.
- ²⁶ Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, et al. Oral contraceptive use and the risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst*; 1999; 91:635-40.
- ²⁷ Tse KY, Chan KK, Tam KF, Ngan HY. Current management of gestational trophoblastic disease. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2015; 01;25(1):12-21.
- ²⁸ Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*; 1994; 39:155-62.
- ²⁹ Galaz-Montoya, C. I., Razo-Aguilera, G., Grether-González, P., & Aguinaga-Ríos, M. Aspectos genéticos de la mola hidatiforme. *Perinatología y reproducción humana*, 2015; 29(3), 113-117.
- ³⁰ Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet* 2012; 205:63-77.
- ³¹ Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, et al. Complete hydatidiform mole: comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med* 1998; 43:21-7.
- ³² Lage JM, Mark SD, Roberts DJ, et al. A flow cytometric study of 137 fresh hydropic placentas: correlation between types of hydatidiform moles and nuclear DNA ploidy. *Obstet Gynecol*; 1992; 79:403-10.
- ³³ Genest DR, Ruiz RE, Weremowicz S, Berkowitz RS, Goldstein DP, Dorfman DM. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? A histologic and flow cytometric reevaluation of nontriploid specimens. *J Reprod Med* 2002; 47: 363–68.
- ³⁴ Helwani MN, Seoud M, Zahed L, Zaatari G, Khalil A, Slim R. A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution. *Hum Genet* 1999; 105:112-5.
- ³⁵ Bilgin T, Esmir A, Kückerdogan IB. Recurrent molar pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57:185-6.
- ³⁶ Heller, D. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. *APMIS* 2017; 126: 647–654.
- ³⁷ Mahadevan S, Wen S, Wan YW, Peng HH, Otta S, Liu Z, et al. NLRP7 affects trophoblast lineage differentiation, binds to overexpressed YY1 and alters CpG methylation. *Hum Mol Genet* 2014; 23:706-16.
- ³⁸ Andreasen, L., Christiansen, O. B., Niemann, I., Bolund, L., & Sunde, L. (2013). NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Molecular human reproduction*, 19(11), 773-781.
- ³⁹ Nguyen, N. M. P., & Slim, R. Genetics and epigenetics of recurrent hydatidiform moles: basic science and genetic counselling. *Current obstetrics and gynecology reports*, 2014; 3 (1), 55-64.
- ⁴⁰ Kou YC, Shao L, Peng HH, et al. A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in NLRP7 and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles. *Mol Hum Reprod*; 2008;14: 33–40.
- ⁴¹ Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet* 2006; 38:300–2.

- ⁴² Estrada, H., Buentello, B., Zenteno, J. C., Fisman, R., & Aguinaga, M. *The p.L750V mutation in the NLRP7 gene is frequent in Mexican patients with recurrent molar pregnancies and is not associated with recurrent pregnancy loss. Prenatal Diagnosis, 2013;33(3), 205–208.*
- ⁴³ Sadler, T. W. *Embriologia medica di Langman*. Elsevier Italia. 2016; 3:43-45; 6: 67-68.
- ⁴⁴ Shih, I. M., Mazur, M. T., & Kurman, R. J. Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions. In *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 2011.
- ⁴⁵ Cierna, Z., Varga, I., Danihel Jr, L., Kuracinova, K., Janegova, A., & Danihel, L. Intermediate trophoblast—A distinctive, unique and often unrecognized population of trophoblastic cells. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*, 2016; 204, 45-50.
- ⁴⁶ Moore KL, Persaud TVN. *The developing human—clinically oriented embryology*. Philadelphia (PA): WB Saunders; 1993.
- ⁴⁷ Bentley RC. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:513-22.
- ⁴⁸ Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole, II: morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*; 1978; 132:20-7.
- ⁴⁹ Castrillon, D. H., Sun, D. Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57 KIP2. *The American journal of surgical pathology*, 2001; 25(10), 1225-1230.
- ⁵⁰ Fisher, R. A., Hodges, M. D. The maternally transcribed gene p57KIP2 (CDNK1C) is abnormally expressed in both androgenetic and biparental complete hydatidiform moles. *Human molecular genetics*, 2002; 11(26), 3267-3272.
- ⁵¹ Pawoo, N., & Heller, D. S. Placental mesenchymal dysplasia. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2014; 138(9), 1247.
- ⁵² Wilson, Y. Histological comparison of partial hydatidiform mole and trisomy gestation specimens. *Pathology*, 2016; 48(6), 550-554.
- ⁵³ Gonzalo, I., Martinez-Guisasola, J. Corioangioma placentario gigante. *Diagnóstico Prenatal*, 2011; 22(4), 136-138.
- ⁵⁴ Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecologic Oncology*. 2017 01; 144(1):200-207.
- ⁵⁵ Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA, Seckl MJ. Intraplacental choriocarcinoma: experience from a tertiary referral center and relationship with infantile choriocarcinoma. *Fetal Pediatr Pathol*; 2005; 24: 21–29.
- ⁵⁶ Baergen, R. N. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecologic oncology*, 2006; 100(3), 511-520.
- ⁵⁷ Schmid, P., Nagai, Y., Agarwal, R., Hancock, B., Savage, P. M., Sebire, N. J., ... & Seckl, M. J. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *The Lancet*, 2009; 374(9683), 48-55.
- ⁵⁸ Zheng, X. Z., Zhan, Y., Wang, X. L., Fei, X. U., Chen, T. B., Zhang, L. H., ... & Zhu, L. (2018). Placental site nodule: a clinicopathological study of 20 cases. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 34(6), 623-626.
- ⁵⁹ Shih, I. M., Mazur, M. T., & Kurman, R. J. Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions. In *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 2011.
- ⁶⁰ Braga, A., Moraes, V., Maestá, I., Júnior, J. A., de Rezende-Filho, J., Elias, K., & Berkowitz, R. Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2016; 26(5).
- ⁶¹ Sun, S. Y., Melamed, A., Joseph, N. T., et al. Clinical presentation of complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole at a regional trophoblastic disease center in the United States over the past 2 decades. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2016; 26(2).
- ⁶² Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1982; 59:597-602.
- ⁶³ Hou JL, Wan XR, Xiang Y, et al. Changes in clinical features in hydatidiform mole: analysis on 113 cases. *J Reprod Med*; 2008; 53:629-33.
- ⁶⁴ Lurain JR. Gestational trophoblastic tumors. *Semin Surg Oncol* 1990; 6:347-53.
- ⁶⁵ Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006; 100:511-20.
- ⁶⁶ Allison KH, Love JE, Garcia RL. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1875-7.
- ⁶⁷ Santos-Ramos R, Forney JP, Schwarz BE. Sonographic findings and clinical correlations in molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 186–92.

- ⁶⁸ Reid MH, McGahan JP, Oi R. Sonographic evaluation of hydatidiform mole and its look-alikes. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140: 307–11.
- ⁶⁹ Sebire, N. J., Foskett, M., Paradinis, F. J., Fisher, R. A., Francis, R. J., Short, D., ... & Seckl, M. J. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *The Lancet*, 2002; 359(9324), 2165-2166.
- ⁷⁰ Malek, M., Moradi, B., Mousavi, A. S., Ahmadinejad, N., Kazemi, M. A., & Gity, M. (2015). Complementary role of ultrasound in management of gestational trophoblastic disease. *Iranian Journal of Radiology*, 12(2).
- ⁷¹ Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 56–60.
- ⁷² Savage, J. L., Maturen, K. E., Mowers, E. L., Pasque, K. B., Wasnik, A. P., Dalton, V. K., & Bell, J. D. (2017). Sonographic diagnosis of partial versus complete molar pregnancy: A reappraisal. *Journal of Clinical Ultrasound*, 45(2), 72-78.
- ⁷³ Kirk, E., Papageorghiou, A. T., Condous, G., Bottomley, C., & Bourne, T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2007; 29(1), 70-75.
- ⁷⁴ Lin, L. H., Bernardes, L. S., Hase, E. A., Fushida, K., & Francisco, R. P. Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? *Clinics*, 2015; 70(12), 810-815.
- ⁷⁵ Garavaglia E, Gentile C, Cavoretto P, Spagnolo D, Valsecchi L, Mangili G. Ultrasound imaging after evacuation as an adjunct to betaHCG monitoring in posthydatidiform molar gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:417 e1-5.
- ⁷⁶ Zhou, Q., Lei, X. Y., Xie, Q., & Cardoza, J. D. (2005). Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 24(1), 15-24.
- ⁷⁷ Kohorn, E. I. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2001; 11(1), 73–77.
- ⁷⁸ Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 176-87.
- ⁷⁹ Athanassiou, A., Begent, R. H. J., Newlands, E. S., Parker, D., Rustin, G. J. S., & Bagshawe, K. D. Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer*, 1983; 52(9), 1728-1735.
- ⁸⁰ Xiao, C. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia: a 24-year experience in Peking union medical college hospital. *BMC cancer*, 2015; 15(1), 1-9.
- ⁸¹ Berkowitz RS, Goldstein DS. Clinical practice: molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360:1639-45.
- ⁸² Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994; 39:168-74.
- ⁸³ Wang, Q., Fu, J., Hu, L. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; (9).
- ⁸⁴ Mitchell H, Seckl MJ. Discrepancies between commercially available immunoassays in the detection of tumour-derived hCG. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 260: 310–13.
- ⁸⁵ Cole LA. Human chorionic gonadotropin tests. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 721–47.
- ⁸⁶ Sturgeon CM, Berger P, Bidart JM, et al. Differences in recognition of the 1st WHO international reference reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human chorionic gonadotropin. *Clin Chem* 2009; 55: 1484–91.
- ⁸⁷ Coyle, C., Short, D. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. *Gynecologic oncology*, 2018; 148(2), 254-257.
- ⁸⁸ Sebire, N. J., Foskett, M., Short, D., Savage, P., Stewart, W., Thomson, M., & Seckl, M. J. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007; 114(6), 760-762.
- ⁸⁹ Deicas, R. E., Miller, D. S., Rademaker, A. W., & Lurain, J. R. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstetrics and gynecology*, 1991; 78(2), 221-226.
- ⁹⁰ World Health Organization. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. Actualización 2008 (No. WHO/RHR/08.17). Genève: Organisation mondiale de la Santé. 2018.
- ⁹¹ Hancock, B. W. hCG measurement in gestational trophoblastic neoplasia: A critical appraisal. *Journal of reproductive medicine*, 2006; 51(11), 859-860.
- ⁹² Cole, L. A., Butler, S. A. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecologic oncology*, 2006; 02(2), 151-159.
- ⁹³ Lurain, J. R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011; 204(1), 11-18.

- ⁹⁴ Garner, E. I., Feltmate, C. M., Goldstein, D. P., & Berkowitz, R. S. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecologic oncology*, 2005; 99(1), 3-5.
- ⁹⁵ Goldstein, D. P., Berkowitz, R. S., & Horowitz, N. S. Diagnosis and Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. In *International Manual of Oncology Practice* (pp. 501-517). Springer, Cham, 2019.
- ⁹⁶ Santaballa A, García Y, Herrero A, Laínez N, Fuentes J, De Juan A, Rodríguez Freixinós V, Aparicio J, Casado A, García-Martínez E. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease. *Clinical and Translational Oncology*. 2017; 17;20(1):38-46.
- ⁹⁷ Lawrie, T. A., Tidy, J., Hancock, B. W., & Osborne, R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; (6).
- ⁹⁸ Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, et al. Actinomycin D versus methotrexate folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:985-8
- ⁹⁹ Patni R. Gestational Trophoblastic Neoplasia: The Role of Surgery Cannot be Undermined!. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*. 2017 Oct 20;15(4): 55.
- ¹⁰⁰ Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD008891.
- ¹⁰¹ Lu WG, Ye F, Shen YM, et al. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:357-62.
- ¹⁰² Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97:618-23.
- ¹⁰³ Bolze, P. A., Riedl, C. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016; 214(3), 390-e1.
- ¹⁰⁴ Ghorani, E., Kaur, B., Fisher, R. A. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *The Lancet*, 2017; 390(10110), 2343-2345.
- ¹⁰⁵ Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47:465-71.
- ¹⁰⁶ Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 251-8.
- ¹⁰⁷ Fleming EL, Garrett LA, Growden WB, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2008; 53:493-8.
- ¹⁰⁸ Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 2016; 142:102-108.
- ¹⁰⁹ Horowitz, N. S., Goldstein, D. P., & Berkowitz, R. S. (2017). Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecologic oncology*, 144(1), 208-214.
- ¹¹⁰ Tuncer ZS, Bernstein MR, Wang J, Goldstein DP, Berkowitz RS. Repetitive hydatidiform mole with different male partners. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 224-26.
- ¹¹¹ Eagles N, Sebire N, Short D, Savage P, Seckl M, Fisher R. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Human Reproduction*. 2015 07 22; 30(9):2055-2063.
- ¹¹² Hoffner, L., & Surti, U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer genetics*, 2012; 205(3), 63-77.
- ¹¹³ Sekharan P, Shreedevi NS, Paily VP. Hydatidiform mole in Calicut, India. *Proc XII World Congr Gestation Trophobla Dis*. Boston. 2003.
- ¹¹⁴ Yakasai I, Abubakar I, Eze Y. Gestational trophoblastic disease in a teaching hospital in Northern Nigeria. *Am J Bio Sci*. 2015; 3(1):7-10. [8] Agrawal N, Sagtani RA, Budhathoki SS, Pokhare HP. Clinicopathological
- ¹¹⁵ Hou JL, Wan XR, Xiang Y, et al. Changes in clinical features in hydatidiform mole: analysis on 113 cases. *J Reprod Med*; 2008; 53:629-33.