



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Dr. Isidro Espinosa De Los Reyes  
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**“Embarazo Molar Recurrente  
Aspectos clínicos  
Serie Casos”**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de Especialista en:  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DR. HUGO RICO OLVERA**

**DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GOMEZ  
DIRECOR TUTOR DE TESIS**

**DRA. BEATRIZ VELAZQUEZ VALASSI  
ASESORA METODOLOGICA**





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**

**“Embarazo Molar Recurrente  
Aspectos clínicos  
Serie Casos “**

---

**DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS  
ENCARGADO DE LA DIRECCION DE ENSEÑANZA**

---

**DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GOMEZ  
SERVICIO DE ONCOLOGIA  
DIRECTOR DE TESIS**

---

**DRA. BEATRIZ VELAZQUEZ VALASSI  
ASESORA METODOLOGICA**

## INDICE

Dedicatoria	I
Agradecimiento	II
Capítulo 1	
Introducción	1
Resumen	2
Abstract	3
Planteamiento del Problema	4
Marco Teórico	5
Capítulo 2	
Objetivos	32
Hipótesis	33
Justificación	34
Materiales y Métodos	35
Capítulo 3	
Resultados	38
Capítulo 4	
Discusión	48
Conclusiones	50
Capítulo 5	
Referencias Bibliográficas	51
Capítulo 6	
Anexos	56
Capítulo 7	
Currículum Vital del Tesista	65

## **DEDICATORIA**

A la vida misma

Mis padres

**Ernesto e Irene**

A mis hermanos

**Jaquelin y Jorge**

A mis Maestros

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios en su infinita presencia

A mis padres y mi familia , siempre presentes en cada momento.

A Omar donde encuentre la confianza y la superacion personal, pero mas aun simplemente la amistad

A Dr. Jorge Beltran, Mi maestro.

Al INPer, por ser mi casa, mi escuela, donde cada instante de mi vida fue para crecer, y donde sin lugar a dudas volveria a repetir y vivir cada uno de esos momentos

A todos y cada uno de los medicos del INPer. Gracias

A el Dr Carlos Aranda por confiar en mi.

A la Dra. Beatriz Velásquez Valassi, asesora metodológica, me enseñó la ayuda y el soporte desinteresado.

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

La norma número 21 del Instituto Nacional de Perinatología en su edición 2003 define a la Enfermedad Trofoblástica Gestacional como un grupo de alteraciones de la gestación benignas y malignas, caracterizada por la proliferación, en grados variables, de las células sincitiales y de Langhans del trofoblasto, por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de la hormona gonadotropina coriónica (hCG), acompañadas o no de embrión o feto. <sup>1</sup>

Europa, Norteamérica y Oceanía reportan a la enfermedad trofoblástica gestacional desde 66 por cada 100,000. En Latino América se ha reportado incidencias de 23/100,000 embarazos hasta 465 por cada 100,000. En el Medio Oriente las relaciones van desde 320 a 580 por cada 100,000 embarazos. <sup>7</sup> En México los valores publicados van desde 1:625 nacimientos hasta 1:144 nacimientos. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología publicado en 1995, la incidencia reportada fue de 2.4 por 1000 nacimientos. <sup>8</sup>

Dentro de los factores de riesgo más importantes, se han distinguido, la edad materna con los dos extremos de la vida, es decir en pacientes menores de 15 años de edad y mayores de 40 años. Al igual que el antecedente de un embarazo molar previo. <sup>7</sup>

La mola hidatiforme completa es androgénica con un genoma diploide que es de origen paterno. La mola parcial tiene un genoma triploide, con tres copias de cada cromosoma, 2 de los cuales son de origen paterno. Cuando dos de las tres copias en la mola parcial son de origen materno los embarazos triploides tienen una placenta subdesarrollada. Por lo tanto la excesiva herencia de genes paternos resulta en un embarazo molar, lo cual sugiere una alteración en la regulación de los genes improntados. <sup>44</sup>

Se ha reportado recientemente que las mutaciones autosómicas recesivas del Gen NALP 7 del cromosoma 19q13.4, han sido identificados en mujeres con mola hidatiforme recurrente. El gen NALP 7 ha sido expresado y pertenece a una familia que codifica proteínas cuyo papel se encuentra en la respuesta inflamatoria intracelular a infecciones bacterianas y apoptosis. Además estas mutaciones de NALP 7 se han visto asociadas tanto a pérdidas reproductivas como retraso en el crecimiento intrauterino. <sup>45</sup>

El riesgo de un embarazo molar subsecuente es de aproximadamente 1%, que es un riesgo incrementado comparado con el riesgo de embarazo molar en la población general (1 en 1000 embarazos). Por lo tanto las pacientes con un embarazo molar tienen un riesgo incrementado de desarrollar tanto molas parciales como completas en los embarazos subsecuentes. En cuanto a 2 embarazos molares el riesgo de una enfermedad molar subsecuente era de 15 al 28 %. Mientras las cifras reportadas posteriores a 3 embarazos molares se reportan riesgos en rangos del 77 al 95%. <sup>46</sup>

El embarazo molar de repetición con diferentes parejas sexuales sugiere que el problema se encuentra en el ovocito, la donación de óvulo puede ser una opción para las pacientes con mola de repetición y diferentes parejas sexuales. <sup>46</sup>

## RESUMEN

### **Antecedentes.-**

En un embarazo molar con lleva a un riesgo elevado para presentar en el siguiente embarazo un nuevo embarazo molar, por la trascendencia de las repercusiones clínicas, es necesario en un tercer nivel de atención realizar el seguimiento e investigación en toda paciente con dicho antecedente. En México, se reporta una mayor incidencia que en otros lugares del mundo de hasta 1: 625 nacimientos, por ello nuestro compromiso de desarrollar esta línea de estudio.

**Objetivo.-** Describir las características clínicas y sociodemográficas en una serie de casos de pacientes con diagnóstico de Embarazo Molar Recurrente (EMR)\* atendidas en el Servicio de Oncología del INPer IER en el periodo comprendido desde enero de 1997 hasta junio de 2008.

### **Material y Métodos:-**

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 16 casos, que fueron las pacientes cuyos expedientes se encontraron completos en archivo descartándose 4 pacientes por no contar con ellos ni en archivo muerto. Se describe en este estudio las características clínicas de cada una de las pacientes analizadas, así como aspectos de manejo e indicadores de riesgo de su evolución.

**Resultados.-** Pacientes con embarazo molar recurrente en un rango de 2 hasta 10 embarazos molares, con una edad entre 19 hasta 37 años, la gran mayoría de pacientes contó con cariotipo normal. Se observó que dentro de los antecedentes familiares el 18.8 % de las hermanas tuvo EMR\*, el 56.3% contaron con primaria completa. Dentro de los motivos de estudio en el INPER cerca del 30% fueron referidas de la clínica de RPG, así como un 12 % por problemas de infertilidad secundaria y el 58% llegó directamente al servicio de Oncología.

**Conclusiones.-** Las pacientes con embarazo molar recurrente, ameritan una evaluación integral, para disminuir riesgos innecesarios en su futuro reproductivo así como en su salud integral y por ello es necesario una valoración clínica con la paciente y su cónyuge, para determinar un consejo sobre el método anticonceptivo ideal para la paciente.

## ABSTRACT

**Background-** A pregnancy to molar with takes to an elevated risk to present in the following pregnancy a new pregnancy to molar, by the importance of the clinical repercussions, is necessary in a third level of attention to realise the pursuit and investigation in all patient with this antecedent. In Mexico, a greater incidence than in other places of the world of until 1:625 births is reported, for that reason our commitment to develop this line of study.

**Objective.** -To describe the clinical and sociodemographic characteristics in a series of cases of patients with diagnosis of Recurrent Molar Pregnancy, taken care of in the Service of Oncology of INPerIER in the period included from January of 1997 to June of 2008.

**Material and Methods.**- A observacional, descriptive and retrospective study was carried out of 16 cases, that they were the patients whose files were complete in file discarding 4 patients not to have them nor in dead file. One describes in this study the clinical characteristics of each one of the analyzed patients, as well as aspects of handling and indicators of risk of his evolution.

**Results.** - Patient on pregnancy to molar appellant in a rank of 2 to 10 pregnancies molar, on an age between 19 up to 37 years, the great majority of patients counted on caryotype normal. Observed that within the familiar antecedents 18,8% of the brothers had Recurrent Molar Pregnancy, the 56,3% counted on primary complete. Within the reasons for study in the INPER near 30% they were referred of the Clinic Pregestational Risk, as well as a 12% by problems of secondary infertility and 58% I arrive directly at the service of Oncology.

**Conclusions.** - The patients with molar recurrent pregnancy, deserve an evaluation integrate, to diminish unnecessary risks in their reproductive future as well as in its integral health and for that reason a clinical valuation with the patient and her couple is necessary, to determine an advice on the ideal contraceptive method for the patient. .

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Per se el embarazo representa una etapa de la salud reproductiva de las mujeres donde se lleva a cabo un periodo de adaptación como no se ve en ninguna otra etapa de la vida.

El embarazo molar representa una entidad clínica muy particular debida a la amplitud del espectro de la enfermedad, donde el pronóstico se ve influido por las características histológicas y cromosómicas.

En México el manejo del embarazo molar generalmente se lleva a cabo en unidades hospitalarias de segundo y tercer nivel, por lo tanto el tratamiento, seguimiento y manejo adecuado de los especímenes debe ser el adecuado.

Tomando en cuenta el futuro reproductivo de las pacientes con embarazo molar, es indispensable, llevar a cabo el diagnostico histológico y cromosómico de cada una de las pacientes, ya que de ello depende el tipo de tratamiento, el pronóstico, seguimiento, y asesoramiento para un embarazo futuro. De manera particular las pacientes con embarazos molares previos es imperativo en cada uno de los embarazos subsecuentes, identificar los factores de riesgo y realizar el diagnostico apropiado para llevar a cabo una asesoría adecuada.

El embarazo molar como patología única, permite identificar pacientes con bajo y alto riesgo, lo que permite individualizar el tratamiento.

Los avances en el tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional, tienen como resultado un amplio índice de cura y la preservación de la fertilidad; la enfermedad metastásica, requiere el tratamiento con quimioterapia a menudo con remisión completa de la enfermedad, preservando la fertilidad y la oportunidad de un embarazo normal subsecuente. Estas pacientes sufren cambios emocionales importantes en relación al futuro embarazo y la posibilidad de enfermedad molar recurrente.

# MARCO TEÓRICO

## EMBARAZO MOLAR RECURRENTE

### ASPECTOS CLÍNICOS

#### Generalidades

La norma número 21 del Instituto Nacional de Perinatología en su edición 2003 define a la Enfermedad Trofoblástica Gestacional como un grupo de alteraciones de la gestación benignas y malignas, caracterizada por la proliferación, en grados variables, de las células sincitiales y de Langhans del trofoblasto, por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), acompañadas o no de embrión o feto. <sup>1</sup> Según la American Cancer Society, la enfermedad trofoblástica gestacional se define como un grupo de tumores raros que se originan del crecimiento anormal de la capa de células del trofoblasto. <sup>2</sup> De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud la definición para la enfermedad trofoblástica gestacional se refiere al conjunto de entidades tanto benignas como malignas originadas del trofoblasto, y que en forma subsecuente invade los tejidos maternos. <sup>3</sup> El American College of Obstetrics and Gynecology define a la trofoblástica gestacional como un espectro de condiciones interrelacionadas originadas de la placenta. Otros términos frecuentemente utilizados incluyen la neoplasia trofoblástica gestacional y el tumor trofoblástico gestacional. <sup>4</sup>

La patogénesis de la enfermedad trofoblástica gestacional es única ya que el tumor se origina de la concepción, no del tejido materno. <sup>5</sup>

Los tipos histológicos son <sup>5</sup> :

- Mola hidatiforme (completa o parcial)
- Neoplasia trofoblástica gestacional persistente o invasiva
- Coriocarcinoma
- Tumores trofoblásticos del sitio placentario

La mola hidatiforme tanto parcial como la variedad completa no es invasiva, se trata de un tumor que se desarrolla como resultado de una fertilización aberrante que conlleva a un proceso proliferativo. Componen el 80% de todos de los casos de la enfermedad trofoblástica gestacional. Las otras 3 categorías representan la parte maligna por su potencial de invasión local y metastásica. Esta se desarrolla de un embarazo molar, o puede aparecer de novo después de cualquier aborto espontáneo o inducido, embarazo ectópico, o en un embarazo pretérmino o de término. La transformación maligna del tejido trofoblástico está probablemente relacionada, al menos en parte por la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. <sup>6</sup>

## **Epidemiología**

Existen datos de Europa, Norteamérica y Oceanía que reportan a la enfermedad trofoblástica gestacional desde 66 por cada 100,000 embarazos en Italia, 121 en Estados Unidos. En contraste con estas cifras bajas una relación elevada se encontró en Alaska (389/100,000 nacimientos) y en Hawaii (460/100,000 nacimientos). El estudio más grande en estas regiones, incluyo más de 5,000 casos con una relación de 154 por cada 100,000 recién nacidos vivos. Solo un estudio de Dinamarca reporto por separado Molas Completas de las Parciales (80 y 39 por cada 100,000 embarazos respectivamente, En Latino América un estudio de Paraguay reporto la relación mas baja que en cualquier otra región (23/100,000 embarazos); en cambio en Brasil se encuentra la relación más alta de 465 por cada 100,000. En el Medio Oriente las relaciones van desde 320 a 580 por cada 100,000 embarazos. En los Países Asiáticos es muy heterogéneo, en China la relación es de 81 por 100,000 embarazos y en Indonesia 1754 por 100,000 nacimientos. <sup>7</sup>

El patrón geográfico del coriocarcinoma es similar a la distribución general de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Europa, Norteamérica, Australia y algunas áreas de Latinoamérica y del Medio Oriente, tienen relaciones, entre el 2 y 7 por cada 100,000 embarazos, dentro de estas regiones la más alta se encontró en Groenlandia, (19 por 100,000 nacidos vivos). La mayor parte de los estudios de coriocarcinoma se han hecho en Asia. En China, India, Indonesia y Tailandia, hay proporciones que van de 63 a 202 por cada 100,000 embarazos. En Japón, Singapur y las Filipinas hay menos de 23 por cada 100,000. En África, Nigeria se reporta como 99/100,000 embarazos y 335 por cada 100,000 nacimientos. <sup>7</sup>

En México los valores publicados van desde 1:625 nacimientos hasta 1:144 nacimientos. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología publicado en 1995, la incidencia reportada fue de 2.4 por 1000 nacimientos. <sup>8</sup>

Una probable explicación de esta a variedad epidemiológica son: lo poco frecuente de la enfermedad y también el número de casos reportados no corresponde con el número de embarazos de la población. Como ejemplo la incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional ha sido incrementada en algunos reportes no tomando en consideración el gran número de nacimientos ocurridos en el domicilio de las pacientes o fuera de los centros de referencia. <sup>9</sup>

## **Factores de Riesgo**

Los dos factores de riesgo más frecuentemente asociados son la edad materna en ambos extremos de la vida y el antecedente de la enfermedad. <sup>10</sup>

<sup>11</sup>

**Edad:** es un factor de riesgo bien establecido. Comparado con el riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional en la población general en edad reproductiva, el riesgo es significativamente incrementado en las mujeres mayores de 35 años, y disminuye discretamente en las mujeres menores de 20 años. Se ha reportado un riesgo incrementado de hasta 5 veces en mujeres mayores de 40 años. La mayoría de casos ocurre en mujeres por debajo de los 35 años por el mayor número de embarazos entre las mujeres más jóvenes. <sup>9</sup>

En general el patrón de riesgo fue similar en todos los estudios y para los diferentes tipos de Enfermedad Trofoblástica Gestacional con un riesgo elevado para mujeres menores de 20 años (RR 1.1-10), y para mujeres mayores de 40 años (RR 3-11), comparado con mujeres entre los 20 a los 35 años de edad. <sup>7</sup>

La estimación del riesgo fue extremadamente alta para las mujeres mayores de 45 años (RR 107- 841). Sin embargo esto se basó en un pequeño número de casos. Existe diferencia de riesgo de edad materna entre la mola completa y la parcial; al menos 3 estudios demuestran una asociación directa, de edad materna con mola completa y un riesgo pequeño o no excesivo para la mola parcial. <sup>7</sup>

El riesgo de coriocarcinoma en estudios realizados en América, Europa, Asia y China, incrementa en forma progresiva en mujeres mayores de 25 años (RR 1.4), e incrementa más rápidamente en mayores de 39 años (RR 10.8); y un riesgo mayor en mujeres menores de 20 años, comparadas con las que tienen entre 20 y 24 años (RR 1.5). <sup>7</sup>

La información respecto a la edad paterna, es escasa e inconsistente. Un estudio de casos y controles, realizada por La Vecchia de 132 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, reportó un riesgo elevado para las mujeres cuyos esposos eran mayores de 40.43 años. Los riesgos relativos fueron 1.6 (IC 95% 0.9-6) y 4.9 (IC 95% 2.2-11.1), para edad paterna entre los 41-45 años y mayores de 45 años respectivamente. La asociación fue independiente de la edad materna. <sup>7</sup>

Un reporte subsecuente de edad paterna mayor de 45 años fue asociado en forma independiente a un riesgo mayor para mola completa (RR 2.9), pero no para la mola parcial. <sup>7</sup>

La reproducción asistida ha estimulado el potencial de fertilidad de la mujer adulta, sin embargo aumenta la proporción de casos en este grupo de edad. Destacando que las secuelas malignas ocurren más frecuentemente en mujeres de edad más avanzada. <sup>9,12</sup>

**Antecedente de enfermedad trofoblástica gestacional.** Estudios en Estados Unidos y el Reino Unido han encontrado que las mujeres con una historia de un embarazo molar (mola parcial, completa o persistente) tienen un riesgo de recurrencia subsecuente de 1% comparado con el 0.1% de incidencia de la población estadounidense en general. La tasa de recurrencia es mayor después de dos embarazos molares (16 al 28%). <sup>13 14 15</sup>

Una mola hidatiforme previa es el segundo factor de riesgo. El riesgo de otro embarazo molar en un embarazo subsecuente es aproximadamente de 1% y el riesgo parece incrementar al 25% en mujeres que han tenido más de un embarazo molar previo. 2 estudios reportaron un riesgo elevado de mola hidatiforme después de un embarazo molar completo (10%), que después de una mola parcial (2%). Sin embargo en otro estudio no se encontraron diferencias en el riesgo de mola hidatiforme para estos dos subtipos. Una gran proporción de coriocarcinomas ocurren después de un embarazo molar, ya que un embarazo molar ha sido asociado con un riesgo incrementado de 1000 a 2000 veces para coriocarcinoma. El riesgo parece incrementarse para algunos subtipos morfológicos y citogenéticos de una mola hidatiforme previa, de hecho el riesgo de coriocarcinoma después de una mola completa es 2500 veces más que después de un recién nacido vivo, pero las complicaciones malignas solo se han reportado ocasionalmente después de una mola parcial. <sup>7</sup>

Los estudios in Vitro sugieren que la mola completa (46 XY) heterocigota es más frecuente que progrese a coriocarcinoma que su contraparte homocigota. Además un estudio demostró que algunas mujeres pueden tener múltiples episodios de molas a pesar de tener diferentes compañeros sexuales, sugiriendo que los defectos del ovocito o factores ambientales pueden someter a algunas mujeres con riesgo incrementado para mola hidatiforme. <sup>7</sup>

**Factores Reproductivos.** El efecto de los antecedentes reproductivos en el riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional, permanece incierta. Al menos 3 estudios de casos y controles de enfermedad trofoblástica gestacional, demostraron un RR entre 0.6 y 1 para mujeres multíparas, comparado con mujeres nulíparas. Pero los otros 2 estudios no reportaron ninguna asociación. <sup>7</sup>

Con respecto al coriocarcinoma un estudio de casos y controles reporto un RR por arriba de la unidad para mujeres multíparas, sin embargo esta asociación fue significativa para más de 5 nacimientos (RR 5.2). El aborto fue asociado con un riesgo incrementado en forma moderada de la enfermedad trofoblástica gestacional en al menos 7 estudios con RR que fueron desde 1.1 a 3.3. No hubo diferencia del riesgo para el aborto espontáneo o inducido. En cuanto al coriocarcinoma el aborto es inconsistente. Un estudio de casos y controles no reportó asociación de aborto espontáneo o inducido con coriocarcinoma, pero en Vietnam un estudio reporto un RR de 0.3 para el aborto inducido, y ninguna asociación para el aborto espontáneo. Sin embargo si es que hubiera alguna asociación entre el número de abortos y algunos subtipos de enfermedad trofoblástica gestacional, esta puede deberse a que algunos abortos previos pudieron ser enfermedad trofoblástica gestacional sub diagnosticada. De ahí el riesgo incrementado de una enfermedad trofoblástica gestacional subsecuente. <sup>7</sup>

**Grupo Sanguíneo.** Las mujeres con grupo sanguíneo A o AB, Parecen tener un riesgo incrementado de mola hidatiforme, comparado con las mujeres con grupo B u O (RR 0.9-4.8). Los estudios también sugieren un riesgo elevado para enfermedad trofoblástica gestacional persistente y para mola completa comparado con las molas parciales. Cuando las diferentes combinaciones maternas y paternas son consideradas un riesgo incrementado, fue evidente para mola hidatiforme en mujeres con grupo A y en hombres con grupo O o grupo A comparados con otras combinaciones tienen un RR 1.1- 2.8.<sup>7</sup>

**Anticonceptivos Orales.** El uso de anticonceptivos orales fue generalmente asociado con un riesgo incrementado de enfermedad trofoblástica gestacional, con RR 1.1 a 2.6. El riesgo general incremento con la duración del uso. En un estudio de Estados Unidos el RR fue de 2.5 (IC 95% 1.2- 5.3) para 10 años de uso o más. En el estudio de casos y controles de mola hidatiforme que incluyo 268 casos el RR fue de 1.7 (IC 95% 1.2-2.6) para el uso de 1 años o más. Un RR 2 se reporto para más de 4 años de uso tanto para mola completa como parcial. Para coriocarcinoma el RR fue desde 2 a 6.4 para las usuarias comparados con las que nunca lo habían utilizado. Solo un estudio ha reportado un RR para una duración larga, en el uso de anticonceptivos (2.8 a 7 años).<sup>7</sup>

El uso de hormonales orales después de una evacuación molar se ha reportado con un riesgo incrementado de mola invasora y de coriocarcinoma al menos en 3 ocasiones, sin embargo, 2 pequeños estudios incluyendo un estudio aleatorizado, demuestran que el uso de hormonales orales, no incrementan el riesgo de una enfermedad trofoblástica gestacional subsecuente.<sup>7</sup> Este hallazgo fue reciente reportado en una revisión sistemática donde se concluyo que no existe una evidencia concreta entre el uso de anticonceptivos orales y la incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional. Sugiriendo que no se debe rechazar su uso de un supuesto efecto, ya que no se cuenta con evidencia en la literatura.<sup>16</sup>

**Factores ambientales y estilo de vida.** Hay información limitada acerca de otros factores de riesgo para enfermedad trofoblástica gestacional, tales como tabaquismo, consumo de alcohol, dieta, estado socioeconómico, o exposición a herbicidas. Tres estudios con RR > 2 para mola hidatiforme y coriocarcinoma en mujeres fumadoras con una tendencia a incrementarse dependiendo de la duración de este habito (RR para  $\geq$  10 años 4.2; IC 95% 1.6-10.8), sin embargo otros dos estudios no encontraron asociación entre el tabaquismo y la enfermedad trofoblástica gestacional y la mola completa. Una asociación entre alcoholismo y enfermedad trofoblástica gestacional se encontró en un estudio de Estados Unidos RR 2.1 IC 95 % 1.2- 3.9, para más de 53 bebidas por semana, pero no hubo asociación en un estudio realizado en Italia ni tampoco asociación para coriocarcinoma en un estudio realizado en China.<sup>7</sup>

La dieta también ha sido sugerida como un factor de riesgo debido a la alta frecuencia de enfermedad trofoblástica gestacional, en regiones donde la desnutrición es frecuente, sin embargo los resultados de estudios de las deficiencias en proteínas animales y grasas animales han sido inconsistentes.

El papel protector de una ingesta elevada de carotenos se ha sugerido en un estudio de Italia RR 0.2 IC 95% 0.1-0.3, para > 150,000 UI, compara con < 100,00 UI. La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional incremento en forma abrupta entre el final de los 70s y años 80s, en la ciudad Ho Chi Minh, Vietnam, en donde los herbicidas, pesticidas, incluyendo el agente naranja y sus contaminantes fueron utilizados ampliamente durante la guerra. El efecto el agente naranja y sus contaminantes dioxinas han sido investigados en un estudio de casos y controles como factor de riesgo en el embarazo molar. El estudio incluyo 87 casos de coriocarcinoma. No hubo diferencias significativas asociadas con la exposición de herbicidas entre los casos y controles (RR0.7 IC 95% 0.2-1.8). Sin embargo los niveles de exposición fueron medidos en forma indirecta. Los niveles de dioxina en el tejido celular podría proveer de una información mas confiable sobre la exposición, pero no se han hecho estudios al respecto.<sup>7</sup>

**Infecciones.** La posibilidad de un agentes de transmisión en la etiología del enfermedad trofoblástica gestacional. La presencia de papiloma virus humano (VPH 18) en las células trofoblasticas fue reportado por Pao en 2 de 11 molas hidatiformes, y en 4 de 8 coriocarcinomas; pero VPH 16 no ha sido encontrado. Un estudio Brasileño estudio la presencia de virus DNA adeno asociado en 63 muestras de tejido en pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, incluyendo 49 molas y 14 coriocarcinomas el virus fue encontrado en 32 muestres (57% molas, 29 % coriocarcinoma), sugiriendo que las células trofoblásticas humanas pueden ser blanco para este virus y que las infecciones por el mismo pueden ser parte de la patogénesis de la enfermedad trofoblástica gestacional. Ninguna asociación ha sido encontrada para otros agentes infecciosos, incluyendo virus Herpes Simple, Hepatitis, Varicela, Rubéola, Sarampión, Mononucleosis infecciosa o Infecciones de transmisión sexual durante el embarazo. Sin embargo pocos estudios han reportado una asociación positiva entre enfermedad trofoblástica gestacional y tuberculosis pulmonar RR 5.6 IC 95% 1.6-19.1 y otros marcadores indirectos de enfermedades infecciosas, número de parejas sexuales RR 2 IC 95% 0.8-5.2 para más de 10 parejas sexuales y una historia de infecciones de trasmisión sexual RR 1.3 IC 95% 0.8-2.<sup>7</sup>

## **Histogénesis**

La ETG incluye entidades que en su mayoría no se consideran tumores, en contraste con aquellas que aunque menos frecuentes, presentan rasgos propios de una lesión neoplásica. Se consideran producto de una fertilización anormal y existen evidencias de que su histogénesis está muy probablemente vinculada a su origen en diversos tipos de trofoblasto. El trofoblasto de las vellosidades coriales da origen a la mola hidatiforme y al coriocarcinoma; ha sido motivo de estudio desde hace muchos años. En cambio, el trofoblasto "extravellositario", originalmente denominado como "X" por su origen incierto (materno o fetal) se ha clarificado más recientemente y se sabe actualmente que corresponde a trofoblasto no vellositario. Cuando estas células proliferan presentan características arquitecturales y citológicas diversas, al igual que diferentes inmunofenotipos y también expresiones génicas propias.

Conviene por tanto de una manera resumida, presentar las diferencias entre estos tipos celulares. <sup>17</sup>

### **Tipos de trofoblasto <sup>17</sup>**

#### Características histológicas

##### A. Trofoblasto prevellositario

Trofoblasto mononucleado, también denominado sincitiotrofoblasto primitivo. No forma parte del revestimiento vellositario. El patrón es dimorfo, similar al coriocarcinoma.

##### B. Citotrofoblasto

Células epiteliales pequeñas, poligonales u ovoides, uniformes, mononucleadas y con citoplasma claro y granular. Los bordes celulares aparecen bien delimitados. Nucléolos conspicuos y mitosis presentes. Coexisten con sincitiotrofoblasto.

##### C. Sincitiotrofoblasto

Células grandes que forman masas con múltiples núcleos y citoplasma acidófilo denso y vacuolado. Núcleos oscuros y en ocasiones con picnosis. No hay mitosis. Patrón sincitial.

##### D. Trofoblasto intermedio vellositario

Se distinguen dos variedades que dan origen a lesiones diferentes.

D1. Trofoblasto del sitio de implantación placentaria Su apariencia varía dependiendo de su localización. En el endometrio: las células son poligonales o redondas con abundante citoplasma anfófilo similar a células del estroma con reacción decidual. En el miometrio (en decidua o alrededor de glándulas hipersecretoras): las células son fusiformes u ovoides con citoplasma abundante y eosinófilo o anfófilo. Pueden verse vacuolas y sus núcleos exhiben una cromatina granular y contornos irregulares. También pueden ser lobulados o mostrar indentaciones pronunciadas. Los nucléolos son menos prominentes que los del citotrofoblasto. Invaden la pared de las arteriolas espirales, sustituyen las fibras musculares pero respetan las estructuras de soporte.

##### D2. Trofoblasto intermedio de tipo coriónico

Células uniformes situadas por fuera del corion de las membranas fetales, bien cohesionadas con citoplasma eosinófilo o claro (glucógeno). Son más pequeñas que las células trofoblásticas del sitio de implantación placentaria aunque mayores que las citotrofoblásticas. Ocasionalmente forman islotes o cordones que se insinúan en la decidua adyacente.

## PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LAS MOLAS COMPLETA Y PARCIAL

CARACTERÍSTICA	MOLA COMPLETA	MOLA PARCIAL
<b>ASPECTO HISTOLOGICO</b>	Contorno redondeado u ovoide, retardo de la maduración, necrosis irregular de las células mesenquimales durante la formación de las cisternas	Notable festoneado que aumenta con la fibrosis de las vellosidades, no hay necrosis celular mesenquimal.
<b>TUMEFACCIÓN HIDRÓPICA</b>	Pronunciada; todas las vellosidades se afectan precozmente en la evolución molar	Netamente focal, menos pronunciada y lenta en su evolución
<b>VASCULARIZACIÓN-N-VELLOSIDADES</b>	Capilares formado “ in situ”, exangües, que desaparecen al formarse las cisternas	Capilares persistentes y funcionales que tienden a desaparecer tardíamente de las paredes de las cisternas; a menudo eritroblastos fetales (nucleados)
<b>TROFOBLASTO</b>	Importante hiperplasia del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto de distribución irregular	Inmaduro y focal; hiperplasia leve a moderada, principalmente sincitial.

<sup>17</sup> Grases P, Tresserra F. Enfermedad trofoblástica de la gestación: revisión. *Revista Obstet Ginecol Venez* 2004;64:101-113.

### Figura No. 1 Mola completa Figura No. 2 Mola incompleta

#### Manifestaciones Clínicas <sup>18</sup>

Ocurren en forma decreciente de frecuencia:

- Sangrado transvaginal
- Crecimiento uterino
- Opresión pélvica o dolor
- Quistes tecaluteínicos
- Anemia
- Hiperémesis gravídica
- Hipertiroidismo
- Preeclampsia antes de las 20 SDG
- Salida transvaginal de vesículas hidrópicas

Las mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional que presentan estas características clínicas son frecuentemente subdiagnosticadas.

El embarazo representa la fuente más común de gonadotropina coriónica humana. Los clínicos sospechan con estas manifestaciones clínicas una complicación del embarazo tal como amenaza de aborto, embarazo ectópico más que una enfermedad trofoblástica gestacional. <sup>18</sup>

**Mola hidatiforme.-** Las molas completas o parciales ocurren después de una fertilización aberrante. Con proliferación del tejido trofoblástico, no después de un embarazo clínico (espontáneo o aborto inducido, embarazo ectópico o embarazo de término o pretérmino). El sangrado transvaginal que resulta de la separación del tumor de la decidua subyacente, es común y frecuentemente atribuida a una amenaza de aborto. <sup>19</sup>

**Mola hidatiforme completa:** La presencia de una mola completa frecuentemente lleva a un crecimiento uterino excesivo para la edad gestacional esperada, el crecimiento uterino es debido al tumor mismo y o a una hemorragia intrauterina con coágulos retenidos. La marcada elevación sérica de la fracción  $\beta$  de Hormona Gonadotropina Corionica Humana ( $\beta$ -hCG), asociada con una mola completa tiene complicaciones. Estas son crecimiento ovárico por quistes tecaluteínicos, hiperémesis gravídica, desarrollo temprano de preeclampsia e hipertiroidismo (que es más frecuentemente subclínico). Estas complicaciones ocurren en aproximadamente 25% de las pacientes con un tamaño uterino mayor de 14 a 16 SDG. <sup>20</sup>

Hay considerable homología entre las subunidades  $\beta$ -hCG y de TSH. Como resultado, la  $\beta$ -hCG tiene una débil actividad estimulante del tiroides. En un ensayo de cultivo celular de tiroides humana, 1 mcU de hCG, fue equivalente a 0.0013 mcU de TSH. La actividad ha variado en otros ensayos, como formas anormales de hCG, que tienden a tener mayor actividad estimulante del tiroides. En comparación a las pacientes con enfermedad de Graves, las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional no tienen una proporción de T3/T4 elevada, probablemente por la enfermedad no tiroidea severa causada por el tumor, además de que no tienen oftalmopatía. <sup>21</sup>

Los quistes tecaluteínicos son una forma de hiperestimulación ovárica como resultado de niveles elevados de hCG circulante, asociado a enfermedad trofoblástica gestacional. Estos quistes son multiloculados bilaterales y se resuelven en pocas semanas o meses después de tratamiento para la enfermedad trofoblástica gestacional. <sup>22</sup> **Figura No. 3**

La disponibilidad de la monitorización de ultrasonograma y de niveles séricos de hCG, ha conllevado a un diagnóstico temprano de la enfermedad trofoblástica gestacional, antes de que se presenten las complicaciones. Esto se ilustra en los reportes de estudios realizados por Soto-Wright y colaboradores, en donde el 10% de las mujeres tuvieron un diagnóstico ultrasonográfico hecho antes del establecimiento de la sintomatología. A pesar de ello la incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional maligna no ha sido reducida ni siquiera con un diagnóstico temprano. <sup>19</sup>

Un segundo estudio realizado por Mosher R y colaboradores comparaba casos de mola hidatiforme completa diagnosticada desde 1994 a 1997, comparado con grupos históricos diagnosticados desde 1969 a 1975, comparado con los controles históricos, la edad gestacional promedio de evacuación en el grupo de estudio fue significativamente temprano (8.5 vs. 17 SDG) y los cambios patológicos fueron menos pronunciados. <sup>23</sup>

**Mola hidatiforme parcial.** Las molas parciales son el tipo más común de enfermedad trofoblástica gestacional asociadas con la presencia de un feto y de líquido amniótico, y la actividad cardiaca fetal puede ser detectada. Sin embargo, hay una alta tasa de muerte intrauterina relacionada al triploidia, como resultado de la fertilización de un óvulo (un par de cromosomas maternos haploides), y dos espermatozoides (dos pares de cromosomas paternos haploides). Además una mola parcial es frecuentemente diagnosticada como un aborto incompleto o aborto diferido, y el diagnóstico correcto de enfermedad trofoblástica gestacional se realiza después de la revisión histológica del espécimen quirúrgico. <sup>24</sup>

Estos embarazos son poco frecuentes asociados con un tamaño uterino excesivo, crecimiento ovárico, preeclampsia, hiperémesis, o hipertiroidismo ya que los niveles de hCG son generalmente bajos con aquellos observados en la mola completa. Como un ejemplo una revisión de 81 mujeres con una mola hidatiforme parcial realizada por Berkowitz RS y colaboradores. En 1985, encontraron que cinco de estas mujeres contaban con un tamaño uterino excesivo, o preeclampsia y sólo dos de 30 mujeres, tuvieron concentraciones de hCG, mayores de 100,000 mIU/mL que son hallazgos comunes en el embarazo molar completo. <sup>24</sup> **Figura No. 4**

**Enfermedad trofoblástica gestacional maligna.** Puede desarrollarse después de un embarazo molar ó no molar.

**Después de un embarazo molar.** La enfermedad trofoblástica gestacional es típicamente diagnosticada en mujeres asintomáticas monitorizadas con hCG después de una evacuación de un embarazo molar completo. EL síntoma más común es el sangrado transvaginal. La ruptura uterina con hemoperitoneo es rara pero puede ocurrir en pacientes sin seguimiento. <sup>25</sup>

Aproximadamente 15% de las pacientes tienen una enfermedad localizada después de la evacuación de un embarazo molar y otras 4% tienen una enfermedad metastásica. La mayoría de la enfermedad localizada es debida una mola invasiva, pero pocas son debidas a coriocarcinoma que puede ser localizada. La enfermedad metastásica es siempre debida a coriocarcinoma mientras la metástasis de la mola invasiva ocurre, pero esto es poco común. <sup>5</sup>

Las características que incrementan la probabilidad de neoplasia trofoblástica gestacional después de una evacuación molar incluyen quistes teca luteínicos grandes ( $\geq 6\text{cm}$ ), úteros con crecimiento excesivo para la edad gestacional, edad mayor de 40 años, una enfermedad trofoblástica gestacional previa, hCG inicial  $> 100,000\text{mIU/mL}$ , y la presencia de hiperplasia o atipia en los estudios histológicos. <sup>26</sup>

Los quistes tecaluteínicos son particularmente alarmantes, en un estudio realizado por Montz y colaboradores en 1988, la neoplasia trofoblástica gestacional después de un embarazo molar en pacientes con ovarios mayores a 5 cm. fue de 50-75%. La infección, hemorragia y la ruptura de los quistes es una complicación de aproximadamente 3% de los casos.<sup>27</sup>

La neoplasia trofoblástica gestacional es rara después de una mola parcial, pero la enfermedad localizada o metastásica puede ocurrir en esta variedad.<sup>28</sup>

**Después de un embarazo no molar.** La enfermedad trofoblástica gestacional maligna después de un embarazo no molar es siempre un coriocarcinoma, raramente un tumor trofoblástico en el sitio placentario.

**Coriocarcinoma.**- se origina del citotrofoblasto y ocurre aproximadamente en 1 de 16,000 embarazos normales, en 1 de 15,000 abortos, y en 1 de 40 embarazos molares completos. Cerca del 50% de los casos de coriocarcinoma se derivan de una mola hidatiforme completa un 25% adicional se origina después de un embarazo normal, el siguiente 25% es de un aborto o un embarazo ectópico.<sup>29</sup> **Figura No. 5 y 6**

El sangrado transvaginal irregular es el síntoma más frecuente. La presentación clínica es el sangrado postparto tardío, el cual persiste después de 6 a 8 semanas. La hemorragia posparto primaria o secundaria son presentaciones comunes. Sin embargo el sangrado transvaginal anormal puede desarrollarse un año o más tardíamente después de un embarazo. La hemorragia puede ser severa si el tumor erosiona a través del miometrio o de los vasos uterinos.<sup>29</sup>

Síntomas respiratorios tales como tos, dolor torácico y hemoptisis o signos gastrointestinales, urinarios o sangrado intracraneano son indicadores de enfermedad metastásica. La afección hepática de enfermedad avanzada puede causar dolor epigástrico o dolor en el cuadrante superior derecho.

El examen físico frecuentemente revela un crecimiento uterino y quistes ováricos bilaterales. Las metástasis vaginales pueden presentarse en cerca del 30% de los casos. Estas lesiones son muy vasculares y tienden a sangrar, y también a infectarse.<sup>29</sup>

**Tumores trofoblástico del sitio placentario:** son tumores malignos raros, derivados de las células del citotrofoblasto intermedio que se encuentra en la placenta. Generalmente se presentan después de meses o años de la gestación. El sangrado transvaginal irregular y el crecimiento uterino son comunes, la amenorrea y virilización pueden estar presentes, y el síndrome nefrótico también ha sido reportado en algunos casos. La concentración de hCG es relativamente baja en relación al volumen tumoral. Más del 30% de las pacientes cuentan con metástasis al momento del diagnóstico.<sup>30</sup>

### **Evaluación**

La posibilidad de enfermedad trofoblástica gestacional debe considerarse en cualquier mujer premenopáusica con sangrado uterino anormal. Deben obtenerse niveles de hCG y si se encuentran elevados, realizar un ultrasonido. La enfermedad trofoblástica gestacional maligna es una causa rara de sangrado uterino anormal.

**Hormona Gonadotropina Corionica Humana.** La concentración sérica está siempre elevada en la enfermedad trofoblástica gestacional, y es más elevada que la observada en embarazos intrauterinos o en los ectópicos con la misma edad gestacional. Cerca del 40% de las molas completas están asociadas con niveles de hCG >100,000 mIU/mL (sin embarazo <5 mIU/mL y en embarazo normal típicamente <100,000 mIU/mL) comparados con otros tipos de enfermedad trofoblástica gestacional el tumor trofoblástico de sitio placentario se ha asociado a niveles bajos de hCG, comparado con el volumen tumoral, debido al bloqueo de la proliferación del sincitiotrofoblasto.<sup>18, 30.</sup> **Figura No. 7**

**Hallazgos de ultrasonido.-** La sensibilidad del ultrasonido previo a la evacuación para la detección de mola hidatiforme de cualquier tipo fue de solo 44% y la especificidad del 74%. La mayoría de los casos no diagnosticados por ultrasonido fueron atribuidos a abortos incompletos o diferidos. Otro de los problemas a enfrentar es que la apariencia de una enfermedad trofoblástica gestacional benigna de la maligna son similares ultrasonográficamente. La presencia de hipervascularidad ayuda a distinguir entre las formas malignas de las molas parciales o completas, pero todas las formas malignas pueden tener una apariencia similar.<sup>31</sup>

**Mola completa.** Las características ultrasonográficas que sugieren una mola hidatiforme completa son<sup>32</sup>

- Ausencia de un embrión o feto.
- Ausencia de líquido amniótico
- Masa heterogénea central con numerosos espacios anecoicos (corresponden a edema difuso de las vellosidades coriónicas hidrópicas. Esto ha sido clásicamente como patrón de tormenta de nieve.
- Quistes tecaluteínicos: las áreas de quistes pequeños corresponden a las vellosidades hidrópicas que son una de las características macroscópicas, y de los hallazgos histopatológicos microscópicos.

La apariencia al ultrasonido de una mola completa es variable, puede haber una colección líquida central, grande que es similar a un embarazo anembriónico. O una masa central de ecogenicidad variable sin espacios anecoicos presumiblemente porque las vellosidades hidrópicas son muy pequeñas para ser visualizadas con el ultrasonido.<sup>32</sup> **Figura No. 8, 9 y 10**

**Mola parcial.-** Las características al ultrasonido son:<sup>33</sup>

- Feto presente, puede ser viable, y es frecuentemente con retraso en el crecimiento intrauterino
- Líquido amniótico escaso
- Espacios anecoicos localizados, y/o ecogenicidad aumentada de las vellosidades coriónicas (patrón similar de queso rockefort)
- Diámetro incrementado del saco gestacional
- Quistes teca luteínicos ausentes

El ultrasonido confunde una enfermedad trofoblástica gestacional en el 15 y 60% de los casos con un aborto diferido o un aborto incompleto y sucede porque las molas parciales se asocian con la presencia de feto y de líquido amniótico. Cuando un feto está presente puede ser particularmente difícil el distinguir una mola parcial de una mola completa o de un embarazo gemelar. <sup>31</sup>

### **Figura No. 11 y 12**

**Mola invasora** El ultrasonido se identifica como <sup>32</sup>

- Una o más masas irregularmente definidas en el útero con áreas anecoicas, el Doppler a color muestra áreas con flujo vascular alto, la invasión en el miometrio puede visualizarse.

Coriocarcinoma y tumor del sitio placentario:

Coriocarcinoma parece como una masa grande del útero, con una apariencia heterogénea que se correlaciona con áreas de necrosis y de hemorragia. El tumor usualmente con una hipervascularidad marcada en el Doppler, el tumor puede extenderse en los parametrios. El tumor puede también verse como una masa intrauterina hiperecoica usualmente con menos hemorragia que el observado en el coriocarcinoma. Tanto lesiones quísticas como sólidas pueden estar presentes con o sin un componente central, la masa usualmente invade la pared del miometrio. <sup>32</sup>

Las lesiones de la enfermedad trofoblástica gestacional son altamente vasculares y pueden estar asociadas a malformaciones arteriovenosas, además la hemorragia puede requerir de embolización o histerectomía. <sup>32</sup><sup>32</sup>

**Resonancia Magnética.-** Las molas invasivas involucran al parametrio lo cual puede ser visualizado y aparecer como una masa alargada en las imágenes de resonancia en T2; ya sea dentro del parametrio o mas allá de los confines del útero. Esto se identifica mejor en la resonancia magnética que en el ultrasonido. Cuando la vagina se ve involucrada aparece como una pared fusiforme en el fondo de saco posterior con márgenes indistinguibles y con una intensidad de señal anormalmente alta. La fase dinámica contrastada de la resonancia magnética, es potencial en la demostración temprana de la enfermedad invasiva postmolar. La enfermedad invasiva se manifiesta como áreas hiperintensas, focales, en el miometrio en las imágenes T2.

El tumor puede ser hipervascularizado y puede distorsionar las estructuras de la zona uterina, los límites entre el tumor y el miometrio son típicamente indistintos. La hemorragia y la necrosis son más comunes en este tipo de enfermedad, lo cual puede ser difícil de distinguir de un tumor viable, lo cual se hace más fácil de detectar de detectar con una resonancia magnética dinámica contrastada. Las características de la hemorragia en la resonancia magnética son variables dependiendo de la edad sin embargo se distinguen con facilidad con las imágenes en T1. <sup>34</sup> <sup>35</sup> **Figura No. 13**

### **Diagnóstico.-**

Mola parcial y completa. Cuando se sospecha de una mola completa o parcial basado en los hallazgos ultrasonográficos y en la determinación sérica de hCG, el diagnóstico debe confirmarse con el reporte histológico. La exactitud del diagnóstico histológico es más fidedigno al realizarse la citometría de flujo para determinar el contenido de DNA. El tejido es obtenido de la evacuación uterina bajo succión. <sup>36</sup>

El embarazo gemelar puede complicarse con la enfermedad trofoblástica gestacional ya sea con una mola (parcial o completa) y un feto viable o dos molas. El diagnóstico de mola es sugerido por ultrasonido y confirmado con estudios citogenéticos y hallazgos histopatológicos. <sup>18</sup>

### **Seguimiento.-**

**Después de un embarazo molar.** Los niveles de hCG deben monitorizarse en forma seriada después de el tratamiento de un embarazo molar aproximadamente la normalización sérica de hCG se completa entre los 99 días para la mola completa y 59 días para la mola parcial. <sup>18</sup> **Figura No. 14**

De acuerdo con los criterios de la FIGO, la presencia de una enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de la evacuación de un embarazo molar completo o parcial debe sospecharse cuando:<sup>37</sup>

- 4 valores o más en meseta por lo menos tres semanas de  $\beta$ -hCG (ejemplo. Días 1,7,14 y 21)
- Elevación de 10% de  $\beta$ -hCG o 3 valores elevados por lo menos dos semanas ( días 1, 7, 14)
- Persistencia de  $\beta$ -hCG detectable por más de 6 semanas después de la evacuación.
- Persistencia histológica de coriocarcinoma.

Aproximadamente el 75% de estos casos representa una mola invasiva y el 25% son coriocarcinomas; los tumores del sitio placentario son raros. La presencia de enfermedad metastásica implica la presencia de coriocarcinoma más que de mola invasora. Sin embargo el curetaje es ocasionalmente realizado para diferenciar entre mola invasiva y coriocarcinoma, una distinción que puede influenciar la opción de quimioterapia, sin embargo el curetaje repetido tiene riesgos tales como una perforación uterina, además la invasión puede ser difícil de diagnosticar en forma microscópica ya que los especímenes obtenidos por curetaje puede no contener el miometrio intacto requerido por ello, la histerectomía es usualmente necesaria para el diagnóstico histológico. Un diagnóstico histológico no es necesario ya que el tratamiento es el mismo tanto para la mola invasiva como para el coriocarcinoma. <sup>18</sup>

**Después de un embarazo no molar.-** Los valores de hCG regresan a valores normales entre las primeras dos a cuatro semanas después del parto o aborto. La elevación persistente de los niveles séricos de hCG después de un embarazo no molar (aborto o embarazo ectópico o pretérmino o de término), es siempre debida a coriocarcinoma o Tumor del sitio placentario. La monitorización hCG séricos, no se realiza de forma rutinaria de un embarazo no molar a menos que la paciente tenga un embarazo molar previo, las mujeres que desarrollan, enfermedad trofoblástica gestacional después de un embarazo no molar generalmente, se les realiza una evaluación con hCG sérico y ultrasonido, solo después de que se vuelven sintomáticas, lo cual puede ser en meses o hasta años después del embarazo, además aun no esta claro si se trata de una enfermedad trofoblástica gestacional, como un evento nuevo (parcial o completa) ó bien, una secuela maligna (coriocarcinoma ó tumor del sitio placentario) del embarazo previo. Por lo tanto la confirmación histología de los hallazgos al ultrasonido que sean sugestivos de una enfermedad trofoblástica gestacional maligna se requieren a menos que halla una evidencia de enfermedad metastasica, en cuyo caso la posibilidad de una mola hidatiforme parcial o completa esta excluida. Embarazo intrauterino, ectópico y tumor germinal del ovario deben ser excluidos. <sup>18</sup>

El porcentaje de hCG hiperglucosilada es un nuevo marcador tumoral de la enfermedad trofoblástica gestacional activa. Puede ser útil en el diagnóstico temprano de la enfermedad activa y para distinguir entre la enfermedad trofoblástica gestacional activa de la quiescente de tal forma que la quimioterapia innecesario a una intervención quirúrgica puede ser eludida. El tumor del sitio placentario debe considerarse en mujeres con una masa intrauterina y niveles séricos bajos de hCG (<100 mUI/mL), después de un embarazo normal a término. Puede ser difícil el distinguir un tumor del sitio placentario de una forma quiescente de la enfermedad trofoblástica gestacional o un coriocarcinoma inactivo. <sup>38</sup>

## **Estadificación**

En 1973 Hammond y colaboradores, sugirieron una nueva clasificación de la NTG. Hasta cierto punto, esta ha sustituido a la terminología antigua de corioadenoma y coriocarcinoma, ya que estas designaciones tendían a identificar entidades separadas y diferentes de lo que en realidad es un espectro de enfermedades. <sup>39</sup> La nueva clasificación (tabla 1) considera a la NTG como un espectro de neoplasias y permite la identificación de factores de alto riesgo en este proceso patológico. De este modo es posible individualizar la terapia y por tanto tratar a una determinada paciente de forma mas correcta.

**Tabla 1**  
**CLASIFICACIÓN COLEGIO AMERICANO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

I. No Maligna

- 1.- Mola Hidatiforme (completa e incompleta).
- 2.- Mola Invasora

II. Maligna

- 1.-No metastásica (sin evidencia de enfermedad fuera del útero ni factores pronósticos).

2.- Metastásica

a.- Buen pronóstico (bajo riesgo)

- 1.-Corta Duración (ultimo embarazo hace menos de 4 meses)
- 2.-  $\beta$ -hCG bajo antes del tratamiento (< 40,000 mUI/ml)
- 3.- Sin metástasis en el cerebro o en el hígado
- 4.-Sin antecedentes de embarazo a término
- 5.- Sin quimioterapia previa.

b.- Mal pronóstico (alto riesgo)

- 1.- Larga duración (ultimo embarazo hace más de 4 meses)
- 2.-  $\beta$ -hCG alto antes del tratamiento (> 40,000 mUI/ml)
- 3.-Metástasis en el cerebro o en el hígado
- 4.-Antecedente de embarazo a término
- 5.-Quimioterapia previa.

<sup>4</sup> ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstetrics Gynecol* 2004; 103(6):1365-75.

La estatificación y clasificación ha sido muy diversa por décadas. LA federación internacional de Ginecología y obstetricia (FIGO), en 1988 propuso una clasificación básicamente anatómica; la importancia de los factores pronósticos se consideración en la estatificación de Bagshawe en 1976 y fue revisada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1983. En septiembre 2000, la sociedad Internacional para el estudio de la enfermedad trofoblástica, La Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico y la FIGO, fusionaron la clasificación anatómica de la OMS. Con ello se modifica la escala de Factores pronósticos (0,1,2,3 y 4), se elimina el grupo sanguíneo y las metástasis hepáticas con factores de riesgo (correspondían a 2 puntos y ahora se otorgan 4). El estadio se expresa en números romanos y la escala del riesgo en arábigos (< 6 bajo riesgo, 7 o mas alto riesgo).<sup>37 40</sup>

El diagnostico de enfermedad metastasica requiere:<sup>37</sup>

- Telerradiografía de tórax y TAC
- TAC, de preferencia para valorar enfermedad metastasica intrabdominal y ultrasonido para metástasis hepáticas
- La Resonancia magnética es superior a la TAC para metástasis cerebrales.

En la nueva clasificación de la FIGO, el riesgo intermedio de la clasificación de la OMS se elimina y se propone tratamiento como categoría de alto riesgo.<sup>40</sup>

### CLASIFICACIÓN FIGO 2000

Fase I	Enfermedad confinada al útero				
Fase II	El tumor se extiende fuera del útero pero esta limitado a las estructuras genitales ( anexos, vagina, ligamento ancho)				
Fase III	El tumor se extiende a los pulmones con o sin afectación conocida del tracto genital				
Fase IV	Metástasis a otros sitios				
	1	2	3	4	
Edad (años)	<40	>40			
Embarazo antecedente	Mola hidatiforme	Aborto	Embarazo termino		
Intervalo entre el embarazo y el tratamiento (meses)	4	4-7	7-13	>13	
hGC (UI/L)	1.000	1.000-10.000	10.000-100.000	>100.000	
Tumor mayor, incluido el útero	<3 cm.	3-<5 cm.	≥ 5 cm.		
Sitios Metástasis	Pulmones	Bazo, riñones	Tracto Intestinal.	Gastro	Cerebro Hígado
Numero Metástasis	0	1-4	5-8	>8	
Quimioterapia previa			Monofarmaco	2 Farmacos	

<sup>40</sup> Ngan H.Y.S. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2004;1: 202-5.

### Tratamiento

El tratamiento es exitoso y casi siempre se acompaña de la preservación de la función reproductiva. Es necesario basar el tratamiento en el riesgo para minimizar las complicaciones agudas e identificar la aparición de metástasis para instituir una pronta atención. El abordaje inicial incluye evacuación uterina y vigilancia con cuantificación de niveles séricos de  $\beta$ -hCG . Alrededor de 80% de las molas completas y 90-95% de las parciales experimentan remisión completa sin quimioterapia.<sup>41</sup>

La paciente debe ser estabilizada hemodinámicamente previo a la evacuación molar cuando se presentan complicaciones, como anemia severa, hipertensión o hipertiroidismo. En la elección de la cánula de AMEU, se debe considerar el tamaño uterino, el cual refleja la cantidad de tejido molar; la cánula se introduce con movimientos rotatorios disminuyendo así el riesgo de perforación uterina; afortunadamente esta complicación es rara, mediante la técnica de AMEU y sin embargo, se presenta en el 8 % posterior a un legrado mecánico, este último se puede realizar posterior al AMEU garantizando la evacuación completa del tejido molar. El sitio anatómico más frecuente de perforación es el fondo uterino, la cual inicialmente se trata de forma conservadora dependiente del sitio de perforación, sangrado y datos de irritación peritoneal. **(Figura No.14)** El ultrasonido puede ser utilizado posterior a la evacuación para identificar tejido molar residual ante la persistencia de niveles elevados de  $\beta$ -hCG antes del inicio de la quimioterapia. En las pacientes consideradas de bajo riesgo con persistencia de la enfermedad es necesario valorar el segundo legrado uterino, disminuyendo con ello la necesidad de quimioterapia en un 9.4%. Otros estudio incluyen telerradiografía de tórax para valorar la presencia de metástasis pulmonares, pruebas de función hepática y renal, biometría hemática, tiempos de coagulación, grupo sanguíneo, electrolitos y pruebas de función tiroidea.<sup>41</sup>

### **Enfermedad no Metastásica**

Aun no se ha determinado bien si la quimioprofilaxis reduce la incidencia de enfermedad persistente. Sin embargo, se recomienda no administrar quimioprofilaxis a menos que la paciente pertenezca al grupo de alto riesgo. Se ha reportado una supervivencia del 99.5 % en paciente de bajo riesgo.<sup>41</sup>

Desde hace 30 años el fármaco de elección es el metotrexate con ácido folínico (.4 mg/kg IM o IV por cinco días cada 2 semanas). Con esta terapia el porcentaje de remisión es del 90.2 % y 81.5% de las pacientes tiene respuesta con el primer ciclo. De manera alternativa el Gynecologic Oncology Group propuso la administración de actinomicina D 1.25 ,mg/m<sup>2</sup>. IV cada 14 días. Con respuesta del 94%. Con un promedio de 3 ciclos o 6 semanas para normalizar los niveles de  $\beta$ -hCG con cualquier tratamiento. El 81 % de las pacientes con Actinomicina D presenta toxicidad, pero menos del 10% es grave.<sup>41</sup>

### **Enfermedad Metastásica.**

Este tipo de neoplasias tienen la capacidad de generar metástasis vasculares, rápidamente la mayoría se presentan aproximadamente 6 meses posterior a la evacuación de la enfermedad, el sitio mas común de metástasis es pulmón en un 60 a 75% aproximadamente, vagina de 40 a 50%, cerebro e hígado 15 a 20 %, bazo 10%, e intestino 10 %. El tratamiento en el numero y la localización de lesiones, tiempo transcurrido posterior a la evacuación y los niveles de hCG. Los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar son generalmente asintomáticas, la lesión se diagnostica en una radiografía de tórax o pueden presentar disnea, dolor torácico tos o hemoptisis.

Las metástasis cerebrales generalmente son sintomáticas, la paciente presenta: vómito, convulsiones, cefalea, hemiparesias y alteraciones visuales, que generalmente son el resultado de un incremento en la presión intracraneal o de hemorragia intracerebral. La radioterapia está indicada en metástasis cerebrales y actividad tumoral pélvica (vagina), con sangrado considerable. La radioterapia a cráneo en combinación con la quimioterapia ofrece mejores cifras de supervivencia, además de ofrecer el acceso del metotrexate al sistema nervioso central. En el hígado se ha recomendado la radioterapia y quimioterapias, combinadas para disminuir el riesgo de hemorragia total; la hepatitis posterior a la radioterapia es poco probable si la dosis es menor de 35 Gy. En resumen la radioterapia puede suministrarse para aliviar los síntomas de la enfermedad metastásica de cualquier sitio, con propósitos paliativos en pacientes con enfermedad progresiva, resistentes a medicamentos y reducción de la sintomatología secundaria al efecto de la masa tumoral.<sup>42 37</sup>

**Bajo riesgo.-** La terapia con fármaco único es recomendable (MTX o AD), es un tratamiento muy efectivo y bien tolerado. El éxito de la terapéutica es de 100%, pero 30% de las pacientes desarrolla resistencia a la quimioterapia, por lo que es importante vigilar los niveles séricos de  $\beta$ -hCG. La estabilidad o incremento de los niveles y la aparición de metástasis exigen cambiar la terapia. Cerca de 5-15 % de las pacientes requieren poli quimioterapia para alcanzar la remisión completa. En este grupo la administración de etopósido y actinomicina D ha demostrado ser útil en el tratamiento de la enfermedad persistente o recurrente. La resección puede ser necesaria para erradicar la enfermedad persistente confinada en el útero. La histerectomía puede incorporarse a la terapéutica.<sup>41</sup>

**Alto Riesgo.-** Las pacientes de este grupo deben tratarse con poli quimioterapia acompañada de radioterapia o resección. Newlands formuló el esquema EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D, Ciclofosfamida y vincristina) y comunicó de manera inicial respuestas completas de 80% y supervivencia de 80%. Con posterioridad, Coger demostró 72% de respuesta completas que incrementaron la respuesta a 90% cuando se complementó la quimioterapia con cisplatino y a 88% la supervivencia global. Lara y colaboradores demostraron en 27 pacientes con NGT de riesgo intermedio y alto (antigua clasificación de la OMS), que la combinación de etopósido y actinomicina D se vincula con respuesta globales de 70% con adecuado perfil de toxicidad.<sup>41</sup>

Cerca de 20-30% de las pacientes desarrolla respuesta incompleta o falla a la quimioterapia de primera línea, en estas pacientes la adición de platino ha demostrado ser eficaz. El régimen de EMA-EP (etopósido y cisplatino en sustitución de ciclofosfamida y vincristina) es una opción en estos casos. La atención de la enfermedad que metastatiza a SNC comprende distintas opciones terapéuticas. La radioterapia a cráneo total (3000 cGy), junto con terapia sistémica es una de ellas. Otra alternativa propuesta es la administración de quimioterapia intratecal en combinación con dosis altas de metotrexate sistémico. Se han registrado respuestas globales de 86% y se concluyó que la respuesta al tratamiento es de 50-80%.<sup>41</sup>

**Experiencia Institucional en México.-** Se llevó a cabo un estudio descriptivo en el Instituto Nacional de Cancerología donde se registraron 71 casos, cuya media de edad al diagnóstico fue de 26 años, 60.6 % presentó coriocarcinoma. El sangrado vaginal fue la manifestación clínica más común. El grupo de bajo riesgo se inscribieron 30 pacientes, de ellas 25 fueron tratadas con quimioterapia basada en metotrexato ácido fólico, 88% presentó respuesta completa. Se utilizó quimioterapia de salvamento en 10% y registro respuesta completa en este mismo porcentaje. La supervivencia global fue de 100% a cinco años. Las 41 pacientes que pertenecían al grupo de riesgo intermedio y alto fueron tratadas con quimioterapia (etopósido y actinomicina en 68.3%), la respuesta global fue de 90.2 %, con respuesta completa de 58.5% y parcial de 33.3 %. La supervivencia global fue 94% a cinco años 2 casos desarrollaron segundas neoplasia secundarias a etopósido. <sup>43</sup>

### **Procedimientos quirúrgicos.**

La resección está indicada para controlar la hemorragia y resolver la obstrucción urinaria o intestinal. La ablación de rescate como la histerectomía y la toracotomía, son útiles para eliminar focos de enfermedad quimiorresistente en individuos seleccionados. Los sujetos con afectación uterina, con o sin mínima enfermedad metastásica extrauterina, pueden beneficiarse de la histerectomía. La metastasectomía pulmonar en mujeres seleccionadas (nódulo pulmonar solitario, sin evidencia en otro sitio de enfermedad metastásica y niveles de  $\beta$ -hCG  $<1000$ UI) ha demostrado mejorar la supervivencia en 93% de los casos. <sup>41</sup>

### **Radioterapia**

La radioterapia, en combinación con quimioterapia sistémica, se ha suministrado en el tratamiento de la enfermedad metastásica al SNC y la resolución de los síntomas sobre la hemorragia a cualquier nivel. <sup>41</sup>

### **Tumor trofoblástico de situación placentaria**

Es una forma infrecuente de anormalidad. Se describió en 1976 y se adaptó el término de pseudo tumor en virtud de su curso clínico benigno. El intervalo entre la gestación y el desarrollo de la enfermedad es muy variable y el síntoma más común es la hemorragia transvaginal seguida de amenorrea; otras manifestaciones menos comunes son la galactorrea, virilización, síndrome nefrótico, policitemia y metástasis cutáneas. El tratamiento es quirúrgico y guarda relación con el estado reproductivo. En mujeres que desean conservar su fecundidad se recomienda la exéresis del tumor, en los casos en que la paridad ya no es una consideración esta indicada la histerectomía. El tratamiento de la enfermedad metastásica se basa en poli quimioterapia. <sup>41</sup>

## Seguimiento <sup>37</sup>

- 1.-Determinación de  $\beta$ -hCG cada 1-2 semanas hasta que se obtengan 2 resultados negativos sucesivos.
  - a.- Luego cada 2 meses durante 1 año
  - b.- Anticoncepción durante 6-12 meses
- 2.-Exploración física, incluyendo la pélvica, cada 2 semanas hasta la remisión
  - a.- Luego cada 3 meses durante 1 año
- 3.- Placa de tórax inicial
  - a.- Solo se repite si el título de  $\beta$ -hCG se eleva o estabiliza durante el seguimiento
  - b.= Se detectan metástasis en cualquier momento.

## Avances Moleculares

La mola hidatiforme completa es androgenica con un genoma diploide que es de origen paterno. La mola parcial tiene un genoma triploide, con tres copias de cada cromosoma, 2 de los cuales son de origen paterno. Cuando dos de las tres copias en la mola parcial son de origen materno los embarazos triploides tienen una placenta subdesarrollada. **Figura No. 15** Por lo tanto la excesiva herencia de genes paternos resulta en un embarazo molar, lo cual sugiere una alteración en la regulación de los genes improntados. La mola completa se caracteriza por una degeneración embrionaria entre los días 15 y 31 posteriores a la concepción; con grados variables de proliferación anormal tanto de citotrofoblasto como de sincitiotrofoblasto. El termino mola parcial se usa cuando los cambios molares son localizados y menos avanzados y el desarrollo fetal esta preservado. Tienen vellosidades coriónicas avasculares que progresan lentamente mientras las vellosidades vascularizadas son escasas. La mayoría de las molas completas tienen un cariotipo 46 XX que es resultado de una fertilización monospermita de un ovocito cuyo genoma esta inactivado, por lo que el genoma masculino se duplica. A pesar de que puede encontrarse un cariotipo 46 YY, nunca se ha observado en una mola completa, lo que sugiere que la ausencia de cromosoma X no es compatible con el desarrollo temprano. Cerca del 20 % de las Molas completas androgénicas, son resultado de una fertilización dispérmica de un ovocito, con un genoma inactivo del ovocito y pueden presentar cariotipos 46 XY o 46 XX. La mola parcial en su mayoría es triploide diandrica (69XXY; 69 XXX ó 69 XYY), que se forma por una fertilización dispérmica de un ovocito, resultando en una concepción de 2 cromosomas paternos y uno materno. A pesar de que la mola parcial se asocia con un desarrollo mas prolongado de un feto viable la triploidia es una anomalía cromosómica altamente letal y la mayoría de los embriones mueren a las pocas semanas de la concepción. Y aquellos que logran sobrevivir más de 70% tienen retraso en el crecimiento intrauterino severo y 93 % sufren anomalías estructurales, incluyendo sindactilia, hidrocefalia, anomalías cardiacas y micrognatia. La triploidia diginica de resulta de 2 pares de cromosomas maternos con un desarrollo pobre de la placenta.

Los teratomas ováricos tumores que se originan de las células germinales femeninas, contienen una amplia variedad de tejidos, pero nunca trofoblasto, lo que sustenta que el efecto de la impronta del genoma paterno contribuye a la proliferación y diferenciación del trofoblasto y los genes maternos son esenciales, en el equilibrio de este efecto. <sup>44</sup>

### **Mola Hidatiforme Biparental**

Helwani y colaboradores, estudiaron la contribución genómica parental de los tejidos del embarazo molar, estos embarazos eran fenotípicamente descritos como una mola completa androgénica o mola parcial diandrica, sin embargo tenían herencia biparental, por lo que concluyeron que el fenotipo del embarazo molar puede ser causado por una alteración en la regulación de la impronta de uno o más genes en estos embarazos. <sup>44</sup>

Los casos familiares de embarazos molares biparentales, son extremadamente raros, pero su patrón de herencia, sugiere que se trata de una alteración autosómica recesiva. La estructura familiar de estos grupos muestra consanguinidad de los padres de la mujer afectada, así como de estas mujeres y de sus parejas. Además en algunas familias unas cuantas de las familias afectadas tuvieron embarazos molares recurrentes con diferentes parejas, que así mismo ya eran padres de otros hijos sanos, tanto de relaciones previas como subsecuentes. Esto indica que las mujeres *per se* son afectadas con una mutación autosómica recesiva que causa la recurrencia de mola biparental y que el genotipo paterno no contribuye en la patogénesis. Esta relación genética reveló que las mujeres afectadas son homocigotas para una región 15.2cM del cromosoma 19q13.3-19q13.4, sin que se pudiera establecer una mutación específica considerando además una probable alteración de genes en la metilación del DNA, lo cual puede ser específico de la Impronta genómica y no solo el resultado de una disrupción global de la metilación del DNA. <sup>44</sup>

Murdoch y colaboradores han reportado recientemente que las mutaciones autosómicas recesivas del Gen NALP 7 del cromosoma 19q13.4, han sido identificados en mujeres con mola hidatiforme recurrente. El gen NALP 7 ha sido expresado y pertenece a una familia que codifica proteínas cuyo papel se encuentra en la respuesta inflamatoria intracelular a infecciones bacterianas y apoptosis. La función conocida de este gen no sugiere un papel directo en los eventos moleculares que regulan el establecimiento o mantenimiento de la impronta en la línea germinal, o en el embrión temprano. Murdoch por lo tanto propone que la disrupción de los marcadores epigenéticos en los genes imprintados puede ser secundario a un defecto general en el crecimiento del ovocito y su maduración al tiempo que los marcadores de impronta son reiniciados. Además estas mutaciones de NALP 7 se han visto asociadas tanto a pérdidas reproductivas como retraso en el crecimiento intrauterino. <sup>45</sup>

## Recurrencia embarazo molar

### Mola Hidatiforme Recurrente Familiar

A pesar de que la mayoría de los embarazos molares son esporádicos, un síndrome familiar de mola hidatiforme recurrente fue descrito inicialmente en 1980, y se ha reportado en un número limitado de familias tanto de Asia como de descendencia Europea. En el análisis de pedigree, sugiere que se trata de un desorden de un solo gen con un patrón de herencia autosómica recesiva. Esto se sustenta por el hallazgo de consanguinidad en más del 50% de las familias afectadas. <sup>22</sup>

En el cariotipo se observa contribución tanto materna como paterna, en cromosomas. La mola recurrente familiar debe ser considerada en mujeres con embarazos molares y que tienen un familiar cercano con antecedentes de embarazo molar. <sup>22</sup>

Esto se encuentra en relación directa a la mola completa esporádica, en la cual un sólo cromosoma paterno complementa la carga genética. En relación a los embarazos molares parciales esporádicos, las molas parciales ocasionales identificadas en la mola hidatiforme familiar recurrente son diploides y biparenterales más que triploides. Las correlaciones genotipo-fenotipo, entre las molas completas androgénicas y las molas parciales triploídicas diándricas han sugerido que la sobre expresión de los genes paternos son responsables de la proliferación del trofoblasto. También es bien sabido que la alteración en la regulación del proceso de impronta normal, el proceso por el cual un alelo de un padre es inactivado en la transcripción; esto es al parecer el defecto subyacente en las molas recurrentes familiares. El gen de la mola recurrente familiar ha sido mapeado en un intervalo 15.2cM del cromosoma 19q13.3-13.4. Esta región del cromosoma contiene aproximadamente 60 genes. La función de este gen ha sido elucidado pero basado en el análisis de los embarazos molares, es evidente que el gen tiene una importante función en la regulación de la impronta. <sup>22</sup>

Entre las mujeres con  $\geq 2$  embarazos molares completos, sin embarazos normales y/o con antecedente de aborto o mola parcial, la posibilidad para demostrar un origen diploide por ambos padres, debe sugerir un síndrome familiar. <sup>22</sup>

### Embarazo subsecuente

Mola Completa y Parcial.- La mola completa y la parcial han sido descritas como entidades independientes desde 1977. Se cuenta con poca información en cuanto al embarazo subsecuente en pacientes con antecedentes de una mola parcial. <sup>46 47</sup>

**Embarazo subsecuente a mola completa:** Entre junio de 1965 al 30 noviembre 2001, las pacientes con mola completa se estudiaron en el centro de enfermedad Trofoblástica de Nueva Inglaterra. Estas tuvieron un total de 1278 embarazos posteriores, los cuales derivaron 877 (68.6%) en recién nacidos vivos a término, 95 (7.4%), de partos preterminos vivos, 7 (0.5%) óbito, 229 (17.9%) abortos espontáneos, 41 (3.2%) abortos terapéuticos y 11 (0.9%) de embarazos ectópicos. Se observaron anomalías congénitas tanto mayores como menores al nacimiento en 40 recién nacidos (4.1%). Entre enero de 1979 y noviembre 2001 70 cesáreas fueron realizadas (18.8%) de 373 nacimientos.

46

La información disponible de otros centros demostró que el embarazo subsecuente en pacientes con antecedente de una mola completa es similar a la de la población general. En resumen la experiencia de 4 centros diferentes 588 embarazos subsecuentes resultaron en 429 recién nacidos vivos (73%), 57 abortos espontáneos (9.7%) y 4 recién nacidos con anomalías congénitas (0.9%). Además la quimioterapia profiláctica, algunas veces utilizada con mola completa, con el objetivo de reducir el riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional postmolar, no parece tener influencia en la evolución del embarazo subsecuente.

**Embarazo subsecuente a mola incompleta:** Entre el 1ero de Junio 1965 al 30 Noviembre 2001, las pacientes con antecedente de mola parcial en nuestro centro tuvieron 251 embarazos subsecuentes, resultando en 189 (75.3%) recién nacidos vivos 4 (1.6%) recién nacido pretérmino, 1 óbito (0.4%) y 1 (0.4%) embarazo ectópico. 39 embarazos (15.5 %) resultaron en aborto espontáneo y hubieron 11 abortos terapéuticos (4.4%). La cesárea fue realizada 29 (14.9%), de los 194 nacimientos, entre enero de 1979 a noviembre 2001. Las anomalías congénitas tanto mayores como menores, se observaron al nacimiento en 3 de los recién nacidos 1.5%.

La información de nuestro centro, sugiere así como la mola completa el embarazo subsecuente a la mola parcial es comparativa a la observada en la población general.

**Embarazo subsecuente posterior mola persistente:** Entre el 1ero de Junio 1965 al 30 Noviembre 2001, las pacientes que fueron tratadas en forma satisfactoria con quimioterapia como tratamiento de mola persistente, tuvieron 581 embarazos subsecuentes. Estos resultaron en 393 (67.6) embarazos normales a término, 35 (6%) nacimientos pretérmino vivos, 99 (17%) abortos espontáneos, 28 abortos terapéuticos (4.8%) y 7 (1.2%) embarazos ectópicos. La cesárea fue realizada en 68 (20.3%) de 335 nacimientos entre 1979 al 2001. Hubieron 9 obitos (1.5%); esta evolución es mayor que la esperada en la población general, un incremento en la tasa de obitos fue reportada también por Woolas después del tratamiento quimioterapéutico para la mola persistente. Sin embargo no hay explicación para este hallazgo. Las anomalías congénitas tanto mayores como menores se observaron al nacimiento en 10 recién nacidos (2.3%) Con ninguna anomalía en particular detectada. Mientras que en general las anomalías congénitas no se ven incrementadas, es posible que las pacientes que reciben quimioterapia tengan una incidencia mayor de anomalías letales, lo que podía explicar la elevada tasa de obitos.

Ninguna de las pacientes tratadas en este centro con quimioterapia desarrollo falla ovárica prematura. La incidencia de infertilidad secundaria fue de 4.4%. Una tasa de infertilidad secundaria de 3.2 % ha sido reportada en 547 pacientes tratadas en otros centros.<sup>46</sup>

La información con la que se cuenta de otros centros del embarazo subsecuente a quimioterapia por mola persistente, demuestra que las mujeres que son tratadas en forma satisfactoria, alcanzan embarazos subsecuentes normales con una tasa comparable a la población general. Woolas no observo ninguna diferencia en la tasa de concepción o en la evolución del embarazo en pacientes que fueron tratadas con metotrexate y aquellas que recibieron quimioterapia combinada.<sup>46</sup>

**Embarazo Molar de Repetición.-** El riesgo de un embarazo molar subsecuente es de aproximadamente 1%, que es un riesgo incrementado comparado con el riesgo de embarazo molar en la población general (1 en 1000 embarazos). De ahí que la recomendación en embarazos subsecuentes sea la realización de un ultrasonido al final del primer trimestre para la confirmación de un desarrollo normal. 6 semanas después de completar el embarazo un nivel de hCG debe obtenerse para excluir coriocarcinoma oculto, particularmente en aquellas mujeres con sangrado persistente. No se recomienda una evaluación rutinaria de la placenta después de un nacimiento normal a término subsecuente. Sin embargo en el caso de un aborto terapéutico o espontaneo, los productos de la concepción deben ser examinados por un patólogo.<sup>46</sup>

Un total de 34 pacientes que tuvieron al menos 2 embarazos molares entre el 1ero de junio de 1965 al 30 noviembre 2001, cada embarazo molar fue confirmado histológicamente, y todas las pacientes tenían como mínimo de 6 meses niveles normales de hCG, previos a la concepción. 10 pacientes tuvieron mola parcial subsecuente y 14 mola completa subsecuente. Sin embargo 4 pacientes con una mola parcial inicial tuvieron mola completa subsecuente, y 6 pacientes con mola completa inicial, tuvieron mola parcial subsecuente. Por lo tanto las pacientes con un embarazo molar tienen un riesgo incrementado de desarrollar tanto molas parciales como completas en los embarazos subsecuentes. 6 de las pacientes desarrollaron un embarazo molar con al menos 2 parejas sexuales diferentes, y una paciente con 3 parejas sexuales diferentes. Mangili describió un paciente con 2 embarazos molares con una pareja sexual y el desarrollo de una tercera mola de una inseminación de un donador. El embarazo molar de repetición con diferentes parejas sexuales sugiere que el problema se encuentra en el ovocito, la donación de ovulo puede ser una opción para las pacientes con mola de repetición y diferentes parejas sexuales. De hecho una paciente con mola de repetición y diferentes parejas sexuales tuvo un embarazo a término normal después de la donación de óvulo. La fertilización in Vitro con selección del embrión no garantiza la prevención de un embarazo molar ya que se han reportado caso de embarazo molar subsecuente en pacientes sometidas a FIVTE. Ya que las molas completas ocurren en el escenario de una fertilización monospermica, con replicación de los cromosomas paternos, el intento al prevenir embriones tripoides por la inyección intracitoplasmática del esperma no es satisfactoria en la prevención del embarazo molar por sí solo.

El uso de fertilización in Vitro con hibridación fluorescente in situ para selección del sexo masculino o con tipificación del DNA ha sido descrito como una técnica para identificar aquellas concepciones anormales. <sup>46</sup>

Después de 2 embarazos molares subsecuentes 22 pacientes tuvieron 35 embarazos subsecuentes resultando 20 (57.1%) embarazos a término, 7 (20%) embarazos molares, (6 completos y 1 parcial), 3 (8.6%) abortos espontáneos, 3 (8.6%), abortos terapéuticos, 1 (2.9%) óbito y 1 (2.9%) embarazo ectópico. La incidencia de malformaciones congénitas fue de 5%; el obito tuvo síndrome de Down, ninguno de los 20 recién nacidos a término tuvo anomalías. Bagshawe y Sand tuvieron hallazgos similares, reportando que después de 2 embarazos molares el riesgo de una enfermedad molar subsecuente era de 15 y 28 % respectivamente. En pacientes con mola de repetición hay un riesgo incrementado de mola persistente después de embarazos molares subsecuentes. Parazinni reporto un riesgo 3 veces mayor de mola persistente en embarazos molares subsecuentes, en pacientes con mola de repetición. Entre las 34 pacientes con mola de repetición 4 (20%) tenían antecedente de mola completa fueron tratadas para mola persistente; ninguna de las 14 con antecedente de mola parcial fueron tratadas para mola persistente, después de su primer embarazo molar. La mola persistente ocurrió en estas pacientes después del primer embarazo molar (completo o parcial), en 4 (11.8%) de las 34 pacientes y la mola persistente ocurrió después del 2º embarazo molar (completo o parcial) en 10 de las 34 paciente (29.4%). <sup>46</sup>

**Embarazo previo al término del seguimiento de un embarazo molar o de mola persistente.** El seguimiento constante para asegurar una remisión de gonadotropina sérica en pacientes con embarazo molar y mola persistente, es un componente esencial del cuidado de las pacientes. En el centro de Enfermedad trofoblástica gestacional de Nueva Inglaterra, las pacientes con embarazo molar son seguidas semanalmente hasta que los niveles de hGC son normales durante 3 semanas consecutivas y después cada mes hasta que los niveles de hGC por 6 meses consecutivos. Las pacientes con mola persistente son seguidas cada mes con hCG hasta que esta es normal por 12 meses consecutivos. La anticoncepción es altamente recomendada durante este periodo. 70 pacientes con embarazo molar (33 mola completa y 37 mola parcial) se embarazaron antes de completar los 6 meses de seguimiento. Todas las pacientes habían tenido por lo menos un valor normal de hCG. El tiempo promedio de la normalización de este nivel fue de 3.4 meses en las molas completa y 3.1 meses en las molas parciales. 13 pacientes abandonaron el tratamiento. Las 57 restantes, reportaron 11 paciente con abortos terapéuticos, 10 abortos espontáneos y uno con embarazo ectópico. 35 (61.4%) tuvieron un embarazo a término y ninguna anomalía congénita fue identificada. Ninguna paciente desarrollo mola persistente. <sup>46</sup>

45 pacientes con mola persistente en el centro de enfermedad trofoblástica de Nueva Inglaterra, tuvieron 1 embarazo previo al termino del seguimiento de 1 año. 40 pacientes tenían estadio I enfermedad, 1 estadio 2 enfermedad y 4 estadio III. El antecedente de embarazo para mola completa fue positivo en 33 pacientes (73.3%) y para mola parcial 12 (26.7%).

Todas las pacientes habían alcanzado niveles normales de hGC, y había un promedio de 6.3 meses de remisión. 4 pacientes no terminaron el seguimiento, de las 41 pacientes restantes 10 (24.4%) tuvieron abortos terapéuticos, 3 (7.3%) tuvieron abortos espontáneos y 1 (2.4%), tuvo embarazo molar. Hubieron 24 recién nacidos a término (58.5%) y 3 (7.3%), nacimientos pretérmino. 1 Paciente que desarrollo coriocarcinoma con lesiones pulmonares, tuvo un parto a las 28 semanas. No fue detectado coriocarcinoma en la placenta, sugiriendo que el tumor se originó de la mola previa. <sup>46</sup>

## **CAPÍTULO No.2**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas y sociodemográficas de una serie de casos de pacientes con diagnóstico de Embarazo Molar Recurrente (EMR)\* atendidas en el Servicio de Oncología del INPer IER en el periodo comprendido desde enero de 1997 hasta junio de 2008.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Señalar el grupo etáreo que con mayor frecuencia presenta esta entidad patológica de las pacientes del instituto.
2. Indicar los antecedentes heredofamiliares asociados con al EMR\*.
3. Establecer la evolución descrita en el expediente clínico de las pacientes durante su seguimiento.
4. Identificar la edad gestacional más frecuente cuando se lleva a cabo el diagnóstico
5. Señalar el tratamiento que recibieron las pacientes, refiriendo el seguimiento y evolución según el caso.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPOTESIS NULA**

No existe relación entre la los antecedentes heredofamiliares de EMR y la frecuencia de molas recurrente observadas en las pacientes estudiadas en el servicio de oncología del INPer, así como factores de riesgo sociodemográficos como el nivel socioeconómico.

### **HIPOTESIS ALTERNA**

Los antecedentes heredofamiliares y el nivel socioeconómico se asocian a la presencia de enfermedad molar recurrente en las pacientes estudiadas en el servicio de oncología del INPer.

**\*\* En estudios descriptivos no es necesario señalar Hipótesis, se establece por aspectos académicos.**

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional es un evento en el cual por si solo representa una situación adversa para el futuro reproductivo de las pacientes. Por si mismo el embarazo molar puede condicionar secuelas en las pacientes en edad reproductiva por las complicaciones asociadas a esta patología.

En el caso de pacientes con antecedentes de embarazo molar, el riesgo de un nuevo embarazo molar se ve incrementado dependiendo del número de episodios por los cuales hayan presentado la paciente, llama poderosamente la atención que existan pacientes hasta con más de 5 embarazos molares y ninguna institución de salud los ha involucrado en acciones preventivas, que es menester en una institución de tercer nivel como el nuestro donde estamos comprometidos con ofrecer un servicio de calidad, pero a la vez de optimizar los costos de la atención médica con acciones anticipatorias.

Por ello al saber que el grupo de pacientes de embarazo molar recurrente, después de haber presentado al menos tres embarazos molares, la posibilidad de llevar a término es prácticamente mínima, no podemos solo atender la parte médica, sino por el contrario tenemos como médicos en formación en la especialización de ginecología y obstetricia tener las competencias que demuestren nuestro hacer profesional con un espíritu crítico y propositivo, <por ello nuestro gran interés en el presente tema de estudio como tema original de tesis.

Por lo tanto estas pacientes deben de ser asesoradas de manera oportuna acerca de un método de reproducción asistida, así como un método de planificación familiar definitivo. Este grupo de pacientes debe de ser de manera particular seguido en forma estrecha por un grupo multidisciplinario, sobre todo en una unidad hospitalaria de tercer nivel

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO.

1. **Tipo de investigación:** Observacional donde no hay intervención en la variable resultado, como es el presente trabajo donde se lleva a cabo la revisión de una serie de casos con Enfermedad de Mola Recurrente.

### 2. Tipo de diseño:

#### **Transversal:**

al reunir en un solo momento cada uno de los indicadores clínicos, de laboratorio y tratamiento de las pacientes objeto de nuestro estudio.

**Retrospectivo.-** Los datos hacen referencia a los datos ya asentados tanto parámetros clínicos, de laboratorio y/o gabinete, así como el manejo y evolución de la paciente en un momento dado.

**Descriptivo.-** Como serie de casos se identifica el primer nivel de evidencia, pero debe reconocerse que no existen estudios que integren a un número de casos como el de nuestra institución.

Por su nivel de evidencia: Serie de casos

### METODOLOGIA

Se estudiaron 16 pacientes de un total de 21 identificadas con el diagnóstico de Enfermedad Molar Recurrente (EMR)\* atendidas en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Perinatología IER. Se buscó también en el Departamento de Estadística para tener la totalidad de casos, siendo apoyados por el Departamento de Archivo para obtener tanto los expedientes activos como los de "archivo muerto", pero debiendo excluir 5 casos por no ser posible encontrar los expedientes.

Una vez identificados los expedientes se recabo de esta fuente secundaria la información para construir en Excel una base de datos que permitiera identificar con mayor claridad los indicadores clínicos y sociodemográficos, así como la información sobre el manejo y los datos de seguimiento y evolución de la paciente con EMR \*

Posteriormente recolectados los datos se transformó a SPSS para obtener de las variables cuantitativas como edad materna, semanas de edad gestacional a su ingreso al INPer su promedio y desviación estándar.

En tanto de las variables cuantitativas discretas como el número de molas solo establecimos las frecuencias con su porcentaje, así como con la edad pudimos indicar rangos con sus frecuencias para establecer cual es donde con mayor frecuencia se presenta la EMR.

VARIABLES como los antecedentes ginecoobstétricos se presentan en forma sencilla indicando sus frecuencias y porcentajes.

Como serie de casos se presenta una descripción de las características clínicas de cada una de nuestra 16 pacientes atendiendo a la edad gestacional, el tratamiento y manejo establecido, el reporte si fuera el caso de patología y una relación general de su evolución y seguimiento hasta de la recurrencia de mola.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

No ameritó un análisis estadístico profundo puesto que no es la intención de nuestro trabajo, pero cabe destacar que se realizó la identificación de cada uno de los parámetros clínicos y sociodemográficos, utilizando para las frecuencias y porcentajes el programa SPSS Versión No. 10

## **LUGAR Y DURACIÓN**

Se realizó en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Perinatología, de donde se obtuvieron el número de expedientes cotejado en el Departamento de Estadística dando un total de 21 pacientes con Diagnóstico de EMR, pero estudiándose solo 16 al tener el expediente completo de pacientes atendidas desde enero de 1997 hasta junio del 2008, llevando a cabo nuestra investigación durante enero a junio del 2008.

## **UNIVERSO**

Pacientes del Servicio de Oncología que han acudido desde enero de 1997 hasta junio del 2008.

## **UNIDADES DE OBSERVACIÓN**

Expedientes de 16 pacientes del servicio de Oncología con Diagnóstico de Embarazo Molar Recurrente atendidas desde enero de 1997 hasta junio del 2008.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Molar Recurrente (EMR)\*atendidas en el Servicio de Oncología del INPer IER
- Paciente con expediente completo
- Pacientes con consentimiento en el formato de trabajo social, donde afirma dar su autorización para el manejo confidencial de los datos de su Expediente.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes sin consentimiento institucional del INPer
- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes con tratamiento actual en otra institución.

### **TIPO DE MUESTREO**

No Probabilístico de Casos Consecutivos

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No necesario.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación se ajusta a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y a la Declaración de Helsinki.

- Carta de consentimiento informado no lo amerita y se tiene el consentimiento de la paciente por la firma de las hojas médico – quirúrgicas que durante la valoración para su ingreso al INPer ha sido recabado por explicado por Trabajo Social.

## CAPITULO No. 3

### RESULTADOS

#### RESULTADOS TESIS EMBARAZO MOLAR RECURRENTE

**Edad:** De los 16 casos estudiados, 1 paciente (**6.3%**) tuvo 19 años; en el rango de 20-24 años 3 (**18.9%**); en el rango de 26-29 un total de 5 pacientes (**31.4%**); de 30-34 años 4 pacientes (**25%**); y mayor 35 años 3 pacientes (**18.8%**). Como se observa en la **Tabla 1**. En cuanto a la edad paterna, un caso de 19 años (6.3%), de 26 a 28 años, 5 pacientes (**31.3%**), de 30 a 34 años, 7 pacientes (**43 %**) y de 37 años 3 pacientes (**18.1 %**).

**Numero mola:** Dentro de los antecedentes de embarazo molar recurrente pudimos observar la recurrencia del numero de molas de la siguiente forma **Tabla 2:** en 5 (31.3%) tuvieron 3 molas, en 4 pacientes (25%) tuvieron 4 molas; 3 pacientes (18.8 %) tuvieron con 5 molas, 2 pacientes (12.5%) tuvieron 2 embarazos molares, 1 caso con 6 molas (6.3%) y 1 caso con 10 molas (6.3%).

**Cariotipo Materno:** Se observo que 12 (75%) un cariotipo materno normal, no pudiendo corroborarse en 4 casos, **Tabla 3**, situación similar observada en relación al cariotipo paterno, **Tabla 4**.

**Antecedente Familiar de Embarazo molar:** En 13 pacientes (81.3%), no identificamos dicho antecedente, observando en un caso (6.3%) la hermana, tenia el antecedente de una recurrencia de 4 embarazos molares, así mismo 2 pacientes (12.5%), afirmaron el antecedente de esté en sus hermanas **Tabla 5**.

**Antecedentes de embarazo molar a su ingreso al INPER:** Un total de 10 paciente (68.8 %) fueron remitidas por dicho antecedente, pero reconociéndose, desde su ingreso el antecedente de recurrencia solo en 5 de ellas (31.3%). **Tabla 6**.

**Nivel socioeconomico:** En el nivel 2 se encontraron 12 (75%); en el nivel 3, 2 pacientes (12.5%), en el nivel 1 y 4, 1 paciente (6.3%) respectivamente.

**Escolaridad:** 6 pacientes (37.6%) cuenta con secundaria completa; con primaria completa 4 (25%); siguiéndole 2 aquellas con preparatoria completa (12.5%), existiendo pacientes con primaria incompleta, carrera técnica y licenciatura con un caso cada uno de estos (6.3%) respectivamente. **Tabla 7**

**Ocupación:** El total de nuestras pacientes afirmaron dedicarse al hogar.

**Toxicomanias:** Negaron este antecedente al igual que alcoholismo

**Tabaquismo:** Encontramos 2 pacientes (12.5%) con dicho antecedente, pudiendo fumar entre 1-2 cigarrillos por día. **Tabla 8 y 9**

**Control prenatal:** Llama la atención que un 37.5% de nuestras pacientes no se precisó el antecedente de control prenatal; negándose en el 31% de los casos y solo 5 casos (31.3%) afirmo haber tenido control prenatal. **Tabla 10.** Observando que solo 1 paciente pudo tener 3 consultas prenatales.

**Motivo ingreso INPER:** Dentro de los motivos de ingreso al INPER, encontramos desde la paciente con antecedentes de infertilidad secundaria, 1 caso (6.3%); en 8 casos (50.4) por el antecedente de mola recurrente, de 2 hasta 8 veces presentado. Por envió para recibir quimioterapia 1 casos (6.3%), por PGR 5 casos (31.5%), así como otros diagnósticos de mola y aborto incompleto. Así mismo la pacientes presentaron datos clinicos concomitantes como: presencia de masa submaxilar (6.3%) 1 caso, Legrado uterino instrumentado de hace apenas 9 meses 1 caso (6.3%), o a su vez la presencia de embarazo. **Tabla 11 y 12**

**Grupo Sanguíneo:** 14 pacientes con grupo sanguíneo O + (87.6%), B+ y AB+ 1 caso (6.3%) respectivamente. **Tabla 13.**

**Antecedentes Ginecobstétricos:** Las pacientes estudiadas tuvieron el antecedente de 2 gestas en un caso (6.3%); 3 gestas con 5 pacientes (31.3%); 4 gestas en 2 casos 12.5 %; 5 gestas en en el 31.3 % y con 7 hasta 10 gestas 18.9 %, observados en la **Tabla 14.** Dentro de la paridad solo se reporta un caso con 1 parto. A diferencia de las pacientes con el antecedente de aborto en donde el 25% han tenido de 1 a 2 abortos, así como en 1 caso (6.3%) se encontró 3 abortos.

#### **Presentación de casos.**

**Caso 1:** AHC. 26 años de edad con 10 molas, se detecta en el INPER en octavo embarazo molar, manejado a las 8.2 SDG, con LUI + AMEU, como complicaciones, presento retención de restos y posteriormente en el seguimiento con datos de mola persistente requiriendo manejo a los 6 meses con metotrexate y acido folinico, embarazo al año. Noveno embarazo molar manejado con AMEU, presentándose nuevamente como complicación restos placentarios, en esta ocasión completo seguimiento de embarazo molar y manejo con anticonceptivos orales, enviándose a clínica de riesgo pregestacional, donde presento 10mo. Embarazo molar a las 7 semanas de gestación, realizando AMEU + LUI, no completando seguimiento y ultimo anticonceptivo preescrito hormonal inyectable.

**Caso 2:** ACMG 30 años de edad, cuyos motivos de ingreso fueron PGR por antecedente de 2 abortos y un embarazo molar, valorada en INPer con embarazo de 8.6 SDG, con 2ndo embarazo molar realizándose AMEU, presentando como complicación retención de restos placentarios con consiguiente manejo quirúrgico con LUI y posteriormente presento datos de mola persistente con manejo a base de Metrotexate 4 ciclos. Reporte histopatologico de mola hidatiforme.

**Caso 3:** CHSP 29 años de edad, ingreso INPER 2 molas previas, el grupo y RH es AB+, manejada por 3er embarazo molar a las 10 SGD realizandose AMEU completando seguimiento al año y manejo con anticonceptivo oral. Reporte histopatológico de mola completa.

**Caso 4:** JBM 29 años de edad, con antecedente de 1 hermana con 4 embarazos molares, con antecedente de 5 embarazos molares manejados fuera de nuestra institución, ingresada para manejo con quimioterapia, manejada con 2 ciclos de ciclofosfamida y metotrexate y posterior tratamiento quirurgico con histerectomia, reporte de patología con endocervicitis con metaplasia escamosa.

**Caso 5:** GMJ 24 años de edad, ingresa al INPER por antecedente de 4 embarazos molares y para manejo del 5to embarazo molar a las 9.5 SDG, realizándose LUI + AMEU, sin complicaciones, no completándose seguimiento de la paciente.

**Caso 6:** HPJ 32 años de edad, ingresa al INPER por antecedente de 4 embarazos molares y para seguimiento, con antecedente haberse realizado 1 año previo a ingreso LUI, manejando cifras de b-HGC negativas, no completando seguimiento ni manejo con anticonceptivo.

**Caso 7:** HVL 35 años de edad, llamando atención el antecedente de hermana de 4 embarazos molares, siendo referida por antecedente de 2 molas, presentando una 3era mola a las 8.6 semanas de gestación, manejada con LUI sin complicaciones, con presencia de mola persistente que amerito manejo con metotrexate, presentando elevación de b HGC, por lo que es enviada a INCAN para manejo con multidroga, reporte de histopatología Mola completa. 4to embarazo molar, manejado con LUI, sin complicaciones, con envío nuevamente a INCAN para manejo con quimioterapia por no completar seguimiento adecuado, presentando 5to embarazo molar a los 10 meses de haberse resuelto el embarazo. Presentando embarazo de 6.6 SDG manejada con LUI sin complicaciones, completando seguimiento 1 años 8 meses, presentando 6to embarazo molar 9.2 semanas de gestacion, amerita AMEU, sin complicaciones con seguimiento y anticonceptivo oral. Se envio en esta ocasión a riesgo pregestacional, pasando 5 años y posteriormente presento 7mo embarazo molar a las 8 SDG que amerito AMEU + LUI, reporte histopatológico de mola completa, y nuevamente envió a clínica de riesgo pregestacional.

**Caso 8:** JGI 20 años de edad, llama la atención edad paterna es de 19 años, ingresa INPER por antecedente de 1 embarazo molar, presentando 2 do embarazo molar 12.2 SDG requiriendo AMEU, sin complicaciones, con reporte histopatológico de mola parcial, no completando seguimiento, posteriormente al año 3 meses presenta 3er embarazo molar a las 9.3 SDG manejada con LUI sin complicaciones no completando seguimiento.

**Caso 9:** MGV 35 años de edad, valorada INPER por infertilidad secundaria y antecedente de 1 embarazo molar. Presentando 2do embarazo molar a las 10.5 SDG, realizándose AMEU sin complicaciones, con reporte histopatológico de mola hidatiforme, completando manejo con anticonceptivo y seguimiento adecuado. Tercer embarazo molar a las 8.6 semanas de gestación a las 8.6 SDG en manejo con AMEU sin complicaciones, completando seguimiento y manejo con anticonceptivo oral.

**Caso 10:** OLI 22 años de edad, con antecedente de hermana con embarazo molar, ingreso INPER por antecedente de 3 molas y con 4º embarazo molar a las 7 SDG realizándose AMEU presentando enfermedad trofoblástica persistente, ameritando 6 ciclos de metotrexate. Posteriormente a esto seguimiento adecuado y manejo con anticonceptivo oral.

**Caso 11:** RMN 19 años de edad, ingresa con antecedente de 1 legrado por embarazo molar 9 meses previo a valoración. Valoración con 2do embarazo molar a las 9 SDG realizándose AMEU, sin complicaciones, completando seguimiento y manejo con anticonceptivo oral adecuadamente. Reporte histopatológico de mola hidatiforme. Tercer embarazo molar manejado a las 6.1 semanas de gestación, con LUI sin complicaciones, con seguimiento y manejo con anticonceptivo oral

**Caso 12:** RGMV 30 años de edad ingresa Antecedente de 3 molas, habiéndose 2 años previo a su ingreso LUI, solo se valoró fracción beta negativa y seguimiento con anticonceptivo oral.

**Caso 13:** SCA 29 años de edad Ingresa INPer para manejo de 2º embarazo molar 6,2 semanas de gestación realizándose AMEU, con determinaciones negativas de fracción beta hGC, tercer embarazo molar a los 18 meses, manejado 7.1 SDG manejo con AMEU, reporte histopatológico de mola hidatiforme, en esta ocasión con seguimiento y anticonceptivo oral adecuado. Cuarto embarazo molar a las 7 semanas de gestación, manejada con LUI sin complicaciones, con seguimiento y anticonceptivo oral adecuado.

**Caso 14:** SCJ 37 años, ingresa inicialmente INPER por antecedente de PGR, 2 molas previas, manejo tercer embarazo 12.3 SDG, recibiendo LUI sin complicaciones seguimiento con fracción beta y Anticonceptivo oral por 18 meses, presentando 4to embarazo molar 13.0 Semanas de gestación Realizándose LUI, como complicación mola persistente, quimioterapia con metotrexate. Seguimiento por 30 meses, presentando 5ta mola a las 9 SDG, tratamiento con AMEU, sin complicaciones completo seguimiento y Anticonceptivo oral. Sexto embarazo molar 9.4 semanas de gestación, manejo con AMEU, sin complicaciones, no se evidencia seguimiento

**Caso 15:** SSV 27 años de edad, ingreso por antecedente de 3 embarazos molar y cuarta gesta de 12 SDG, realizándose AMEU, con seguimiento y anticonceptivo oral adecuadamente, reporte histopatológico de mola hidatiforme. Primera ocasiones, que observa en nota medica alta servicio y desaconseja el embarazo.

**Caso 16:** CLA 32 años ingresa INPER por presencia de 2º embarazo molar, realizándose LUI como complicaciones embarazo molar persistente, manejo con ciclofosfamida y metotrexato 1 ciclo con Registro histopatológico de mola parcial. Con presencia de masa submaxilar y presencia de invasión a parametrios estableciéndose el diagnóstico de mola invasora, envió a INCAN para seguimiento y manejo.

**PRESENTACIÓN**

**TABLAS**

**EDAD DE LAS PACIENTES CON MOLA RECURRETE TABLA 1**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
19	1	6.3	6.3
20	1	6.3	12.5
22	1	6.3	18.8
24	1	6.3	25.0
26	1	6.3	31.3
27	1	6.3	37.5
29	3	18.8	56.3
30	2	12.5	68.8
32	2	12.5	81.3
35	2	12.5	93.8
37	1	6.3	100.0
Total	16	100.0	

**NUMERO DE MOLAS RECURRENTES EN LOS CASOS ESTUDIADOS TABLA 2**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
2	2	12.5	12.5
3	5	31.3	43.8
4	4	25.0	68.8
5	3	18.8	87.5
6	1	6.3	93.8
10	1	6.3	100.0
Total	16	100.0	

**CARIOTIPO MATERNO TABLA 3**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
NO TIENE	4	25.0	25.0
NORMAL	12	75.0	100.0
Total	16	100.0	

**CARIOTIPO DEL PADRE TABLA 4**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
NO TIENE	4	25.0	25.0
NORMAL	12	75.0	100.0
Total	16	100.0	

**ANTECEDENTES FAMILIARES CON EMBARAZO MOLAR TABLA 5**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
HERMANAS	2	12.5	12.5
HERMANA (4 E.M.)	1	6.3	18.8
NO IDENTIFICADO	13	81.3	100.0
Total	16	100.0	

**BARAZOS MOLARES A SU INGRESO AL INPER**  
**TABLA 6**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
2.00	3	18.8	60.0
3.00	1	6.3	80.0
4.00	1	6.3	100.0
Total	5	31.3	
System	11	68.8	
Total	16	100.0	

**URIDAD**

**TABLA 7**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
CARRERA TECNICA	1	6.3	6.3
LICENCIATURA	1	6.3	12.5
PREPARATORIA COMPLETA	2	12.5	25.0
PRIMARIA	1	6.3	31.3
PRIMARIA COMPLETA	4	25.0	56.3
PRIMARIA INCOMPLETA	1	6.3	62.5
SECUNDARIA COMPLETA	6	37.6	100.0
Total	16	100.0	

**QUISMO**

**TAB**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
1	2	12.5	12.5
2	14	87.5	100.0
Total	16	100.0	

**NUMERO DE CIGARRILLOS DIARIOS****TABLA 9**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
	14	87.5	87.5
1	1	6.3	93.8
2	1	6.3	100.0
Total	16	100.0	

**TIPO DE CONTROL PRENATAL****TABLA 10**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
1	5	31.3	50.0
2	5	31.3	100.0
Total	10	62.5	
System	6	37.5	
Total	16	100.0	

**MOTIVO DE ESTUDIO EN INPER****TABLA 11**

	Frecuencia	Porcentaje
EMBARAZO MOLAR NO ESPECIFICADO	1	6.3
EMBARAZO MOLAR	1	6.3
INFERTILIDAD SECUNDARIA	1	6.3
ANTECEDENTE DE TRES MOLAS	2	12.5
PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA ENVIO	1	6.3
POR TENER UNA QUINTA MOLA	1	6.3
ANTECEDENTE DE DOS MOLAS	1	6.3
ANTECEDENTE DE CINCO MOLAS	1	6.3
MOLA DE REPETICION	1	6.3
PGR + ANT DOS ABORTOS	1	6.3
PGR CON AMENORREA DE 9 SDG	1	6.3
PGR + DOS MOLAS PREVIAS	1	6.3
PGR TRES ABORTOS ANEMBRIONICO 9.1 MOLA	1	6.3
PGR Y DX INICIAL ABORTO INCOMPLETO	1	6.3
REFERIDA POR ENF. MOLAR PERSISTENTE	1	6.3
Total	16	100.0

**DATOS CLINICOS****TABLA 12**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
EMBARAZO DE 12SDG	10	62.5	62.5
LUI HACE 9 MESES	1	6.3	68.8
MASA SUBMAXILAR EN ESTUDIO	1	6.3	75.0
MOLA PREVIA	1	6.3	81.3
PGR + DM DX 126	1	6.3	87.5
TERCERA MOLA DE 8.6 SDG	1	6.3	93.8
Total	16	100.0	100.0

**UPO Y RH EN PACIENTES CON MOLA RECURRENTE****TABLA 13**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
AB POSITIVO	1	6.3	6.3
B POSITIVO	1	6.3	12.5
O POSITIVO	14	87.6	37.5
Total	16	100.0	

**NUMERO DE GESTA EN LAS PACIENTES DEL ESTUDIO****TABLA 14**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
10	1	6.3	6.3
2	1	6.3	12.5
3	5	31.3	43.8
4	2	12.5	56.3
5	5	31.3	87.5
7	1	6.3	93.8
8	1	6.3	100.0
Total	16	100.0	

## CAPITULO NO. 4

### DISCUSION

En cuanto a la edad, podemos observar en el presente estudio que la mayoría de las pacientes se ubican entre la tercera y cuarta década de la vida, y no corresponde con lo citado en la literatura en relación, a un riesgo incrementado de embarazo molar en los extremos de la vida sobre todo en pacientes en rangos de edad de menores de 15 años y mayores de 35 años. En relación a la edad paterna las parejas también se ubicaron en el mismo rango de edad, con escasa información disponible para este rubro, no pareciendo significativa ya que se ha asociado de manera independiente.

Con respecto al antecedente del embarazo molar pudimos corroborar lo citado a nivel mundial en relación a que las pacientes con 2 o más embarazos molares previos, el futuro reproductivo se ve ensombrecido ya que ninguna de las pacientes mencionadas en el presente estudio presento un embarazo a término o por lo menos con viabilidad fetal.

Cabe destacar que en la totalidad de las pacientes y de las parejas estudiadas, siempre que se pudo corroborar el cariotipo en ambas situaciones fue normal, para los dos individuos, esto apoya la teoría del origen del embarazo molar recurrente tiene un origen genético biparental, y mas aun origen con solo afectación de un gen.

En cuanto a la presencia de embarazo mola hidatiforme recurrente familiar en 2 casos se pudo documentar la presencia de familiar cercano, misma teoría propuesta en la literatura mundial en relación probable afectación de un solo gen.

En relación al nivel socioeconómico la mayoría de las pacientes revisadas en el presente estudio se encontraron con un nivel socioeconómico bajo, acorde a lo reportado en la literatura mundial, no existió un antecedente de ocupación o de toxicomanías reportado significativo. Solo la presencia de tabaquismo en 2 pacientes que como se ha reportado en la literatura esta asociación se ha establecido mas a la presencia de coriocarcinoma que en ninguna de las pacientes mencionadas estuvo presente.

Es importante también mencionar que en la totalidad de las pacientes se llevo a cabo el diagnostico de embarazo molar recurrente acorde con las recomendaciones donde se menciona que en embarazos subsecuentes sea la realización de un ultrasonido al final del primer trimestre para la confirmación de un desarrollo normal y no se recomienda una evaluación rutinaria de la placenta después de un nacimiento normal a termino subsecuente. Sin embargo en el caso de un aborto terapéutico o espontáneo, los productos de la concepción deben ser examinados por un patólogo.

Los hallazgos en relación al grupo sanguíneo reportado de manera particular para el embarazo molar sugieren un factor de riesgo en relación a pacientes con grupo sanguíneo A o AB, opuesto a lo encontrado en el presente estudio donde en casi el 90 % de las pacientes se presentó el grupo sanguíneo O.

De lo anterior se desprenden los siguientes comentarios: Es muy importante informar a las pacientes con presencia de un embarazo molar de los riesgos que conlleva por sí solo al antecedente. Mas aun enfatizar en el adecuado uso de anticoncepción, así como finalizar de manera adecuada el seguimiento posterior al evento, para poder monitorizar adecuadamente las posibles complicaciones y de estar presentes iniciar el tratamiento oportuno de cada una de ellas.

Llama la atención que del total de procedimientos realizados en el Instituto para la evacuación uterina, contando la mayoría de los embarazos molares dentro de 12 semanas de gestación, de un total de 27 procedimientos realizados solo en 4 casos se llevo a cabo Legrado uterino instrumental y Aspiración manual endouterina, de acuerdo con lo descrito en las Normas Institucionales del INPer de los años 2003, en 14 casos (51.85%) se realizo únicamente AMEU y en 9 casos (33.3%) únicamente LUI. La presencia de retención restos estuvo presente en 4 casos; 3 de ellos donde se realizo AMEU y en 1 caso cuando se realizo AMEU + LUI. No se reporto esta complicación en ningún caso cuando se realizo únicamente LUI. De las 16 pacientes analizadas 6 de ellas en algún momento del seguimiento presentaron mola persistente. 1 paciente presento a su vez mola invasora y mola persistente. De las pacientes reportadas con mola persistente, solo 2 requirió manejo con multidroga y 1 de estas pacientes requirió manejo con histerectomía por pobre respuesta a tratamiento. De lo cual se deriva que la asesoría oportuna y el conocimiento sobre el embarazo molar recurrente puede disminuir el riesgo de complicaciones en futuros embarazos para las pacientes.

También cabe destacar que en el presente estudio en la totalidad de los casos el diagnostico de embarazo molar solo se realizo mediante el examen patológico, en ninguno de los casos se reporto el análisis cromosómico de los especímenes. Esto es de vital importancia debido a que como se reviso en un principio el futuro reproductivo de las pacientes cambia por ejemplo con o sin la presencia de un embarazo molar completo o incompleto. De ahí que la asesoría para un embarazo futuro debería de estar sustentada de la mejor manera por que sin lugar a dudas en las pacientes con mas de 3 embarazos molares, confirmados el probable beneficio de una técnica de reproducción asistida como podría ser la donación de ovulación se convertiría en la primera opción para un embarazo futuro y no continuar con embarazos con un alto de riesgo de un nuevo embarazo molar o simplemente continuar en vigilancia en las clínicas de riesgo pregestacional.

## CONCLUSIONES

En México la incidencia de embarazo molar es aparentemente mayor con lo reportado en otras regiones del mundo, esto aunado a que se trata en nuestro caso de una unidad hospitalaria de concentración, hay una alta probabilidad de manejo de pacientes con embarazo molar recurrente. En tales casos el diagnóstico debe ser realizado de manera precisa ya que el tratamiento, seguimiento y asesoría sobre su futuro reproductivo va a depender de las veces y del tipo de hallazgos presentes al momento del diagnóstico.

Como grupo particular las pacientes con embarazo molar recurrente, atraviesan por secuelas propias de la historia natural de esta enfermedad que conlleva problemas inherentes inclusive a su vida conyugal, por eso es imperativo proponer lo antes posible a estas pacientes una propuesta concreta en relación a su salud reproductiva, ya sea la utilización de un método de planificación familiar reproductivo, una técnica de reproducción asistida avanzada o en su caso inclusive propuesta de adopción.

Es indispensable mantener el seguimiento estrecho de cada una de estas pacientes, ya que en su mayoría la imperiosa necesidad de la maternidad en relación a desinformación del embarazo molar recurrente, inclusive a veces también por parte del personal médico, conlleva a las pacientes a riesgo innecesarias en un embarazo subsecuente.

De manera particular el futuro reproductivo de las pacientes en el INPER es incierto, ya que la mayoría de las pacientes descritas, abandonaron o no concluyeron su seguimiento o simplemente, se continúa con vigilancia en la clínica de riesgo pre gestacional sin una propuesta clara a sus expectativas de vida reproductiva.

## **CAPITULO No. 5**

### **BIBLIOGRAFIA**

- 
- 1.** Instituto Nacional de Perinatología. Enfermedad trofoblástica gestacional. En: Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. México, 2003. p.100-107.
  - 2.** American Cancer Society (ACS) Gestational Trophoblastic Tumors. National Cancer Institute, 2008; <http://www.cancer.org>
  - 3.** Organización mundial de la Salud (OMS). Enfermedad trofoblástica gestacional. OMS, 1983; <http://www.who.int>
  - 4.** ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. Obstetrics Gynecol 2004; 103(6):1365-75.
  - 5.** Berkowitz, RS, Goldstein, DP. Chorionic tumors. N Engl J Med 1996; 335:1740.
  - 6.** Gillespie, AM, Lidbury, EA, Tidy, JA, Hancock, BW. The clinical presentation, treatment, and outcome of patients diagnosed with possible ectopic molar gestation. Int J Gynecol Cancer 2004; 14:366.
  - 7.** Altieri, A, Franceschi, S, Ferlay, J, et al. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol 2003; 4:670.
  - 8.** Lira J, Tenorio G, Gomez-Pedroso J, Novoa A, Aranda C, Ibarquengoitia Ochoa F. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia de 6 años en el Instituto Nacional de Perinatología. Ginecología y Obstetricia de México. 1995; 63: 478-82.
  - 9.** Palmer, JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994; 39:155.
  - 10.** Messerli, ML, Lilienfeld, AM, Parmley, T, et al. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:294.
  - 11.** Rice, LW, Lage, JM, Berkowitz, RS, et al. Repetitive complete and partial hydatidiform mole. Obstet Gynecol 1989; 74:217.

---

**12.** Tsukamoto, N, Iwasaka, T, Kashimura, Y, et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol* 1985; 20:53.

**13.** Berkowitz R, Tuncer S, Bernstein M. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol*. 2000; 27(6): 678-85.

**14.** Bagshawe, KD, Dent, J, Webb, J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83. *Lancet* 1986; 2:673-77.

**15.** Sand, PK, Lurain, JR, Brewer, JI. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1984; 63:140.

**16.** Costa, HL, Doyle, P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia-A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 100:579.

**17.** Grases P, Tresserra F. Enfermedad trofoblastica de la gestacion: revision. *Reve Obstet Ginecol Venez* 2004;64:101-113.

**18.** Burger RA, Creasman WT. Neoplasia trofoblastica gestacional. IN: Disaia PJ, Creasman WT, editors. *Oncologia Ginecologica Clinica*. Madrid: Mosby; 2002. p. 185-210.

**19.** Soto-Wright, V, Bernstein, M, Goldstein, DP, Berkowitz, RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:775.

**20.** Soper, JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006; 108:176.

**21.** Yamazaki, K, Sato, K, Shizume, K, et al. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of <sup>125</sup>I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:473.

**22.** Garner EO, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational Trophoblastic Disease. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007; 50(1): 112-122.

- 
- 23.** Mosher, R, Goldstein, D, Berkowitz, R, et al. Complete hydatidiform mole comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med* 1998; 43:21.
- 24.** Berkowitz, RS, Goldstein, DP, Bernstein, MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66:677.
- 25.** Kennedy, AW. Persistent nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995; 22:161.
- 26.** Murad, TM, Longley, JV, Lurain, JR, Brewer, JI. Hydatidiform mole: clinicopathologic associations with the development of postevacuation trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 32:359.
- 27.** Montz, FJ, Schlaerth, BJ, Morrow, CP. The natural history of theca lutein cysts. *Obstet Gynecol* 1988; 72:247.
- 28.** Hancock, BW, Nazir, K, Everard, JE. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole incidence and outcome. *J Reprod Med* 2006; 51:764.
- 29.** Nugent, D, Hassadia, A, Everard, J, et al. Postpartum choriocarcinoma presentation, management and survival. *J Reprod Med* 2006; 51:819.
- 30.** Zhao, J, Xiang, Y, Wan, XR, et al. Clinical and pathologic characteristics and prognosis of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2006; 51:939.
- 31.** 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.
- 32.** Wagner, BJ, Woodward, PJ, Dickey, GE. From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16:131.
- 33.** Fine, C, Bundy, AL, Berkowitz, RS, et al. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1989; 73:414.
- 34.** Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, Blunt DM, Mitchel AW. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol* 2006;61: 301-13.

- 
- 35.** Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, et al. Contrast-enhanced dynamic MR imaging of postmolar gestational trophoblastic disease. *Acta Radiol* 1995;36:188—92.
- 36.** Niemann, I, Hansen, ES, Sunde, L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecol Oncol* 2007; 104:411.
- 37.** Arteaga Gomez AC. Enfermedad trofoblástica gestacional. In: Delgado Udarpillata J, Fernandez del Castillo C, editors. *Ginecología y reproducción humana Temas selectos*. Mexico D.F.: COMEGO; 2006.p 631-637.
- 38.** Cole, LA, Butler, SA, Khanlian, SA, Giddings, A, Muller, CY, et al. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 102:151.
- 39.** Hammond CB, Borchert LG, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Treatment of metastatic Trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *Am J. Obstet Gynecol.* 1973; 115(4):451-57.
- 40.** Ngan H.Y.S. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004;1: 202-5.
- 41.** Arce Salinas C, Alvarado Miranda A, Castañeda Soto N, Morales Vazquez F, Lara Medina. IN: Herrera Gomez A, Granados Garcia M, editors. *Manual oncología Procedimientos medico quirurgicos*. Mexico: McGraw-Hil;2006.p. 532-542.
- 42.** Hurteau J. Gestational Trophoblastic disease: Management of Hydatiform mole. *Clin Obstet and Gynecol.* 2003; 46 (3):557-569.
- 43.** Fernando ML, Alvarado AM, Candelaria M, Arce CS. Neoplasia gestacional trofoblástica. Experiencia del INCAN. *GAMO* 2005;4(6): 147-151.
- 44.** Van den Bellver I.B., Al- Hussaini T. K. Biparental hydatiform moles: a maternal effect mutation affectin imprinting in the offspring. *Human Reproduction Update* 2006:112;233-242.
- 45.** Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R, Bagga R, Kircheisen R, Ao A, Ratti B et al. (2006) Mutations in *NALP7* cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet* 38,300–302.
- 46.** Garner E, Lipson, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2002;47:380-86.

---

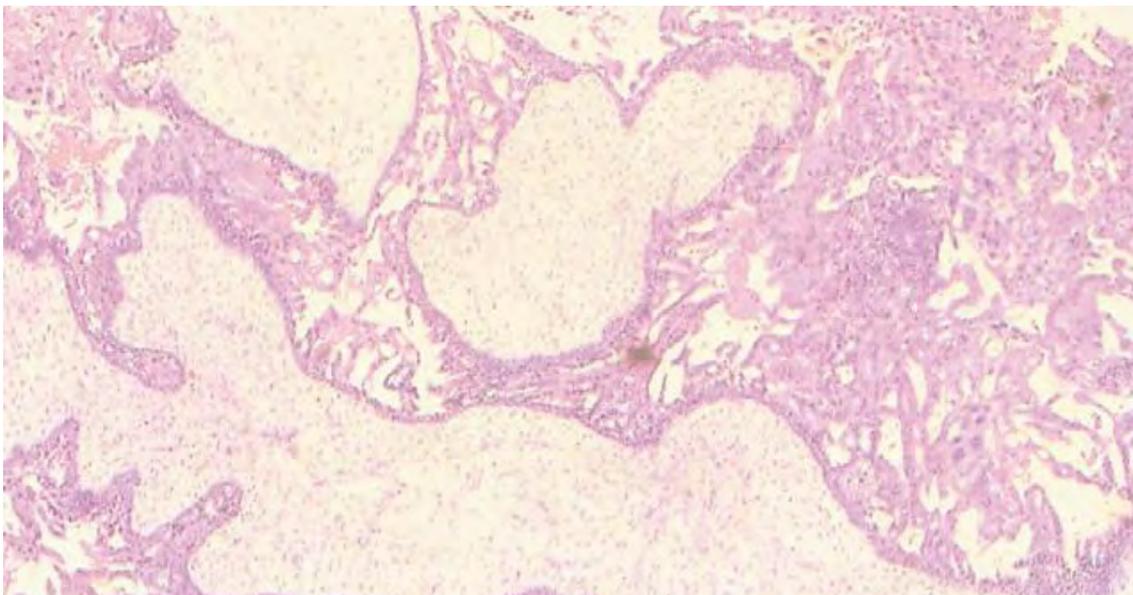
47. Berkowitz, RS, Im, SS, Bernstein, MR, Goldstein, DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. J Reprod Med 1998; 43:81.

---

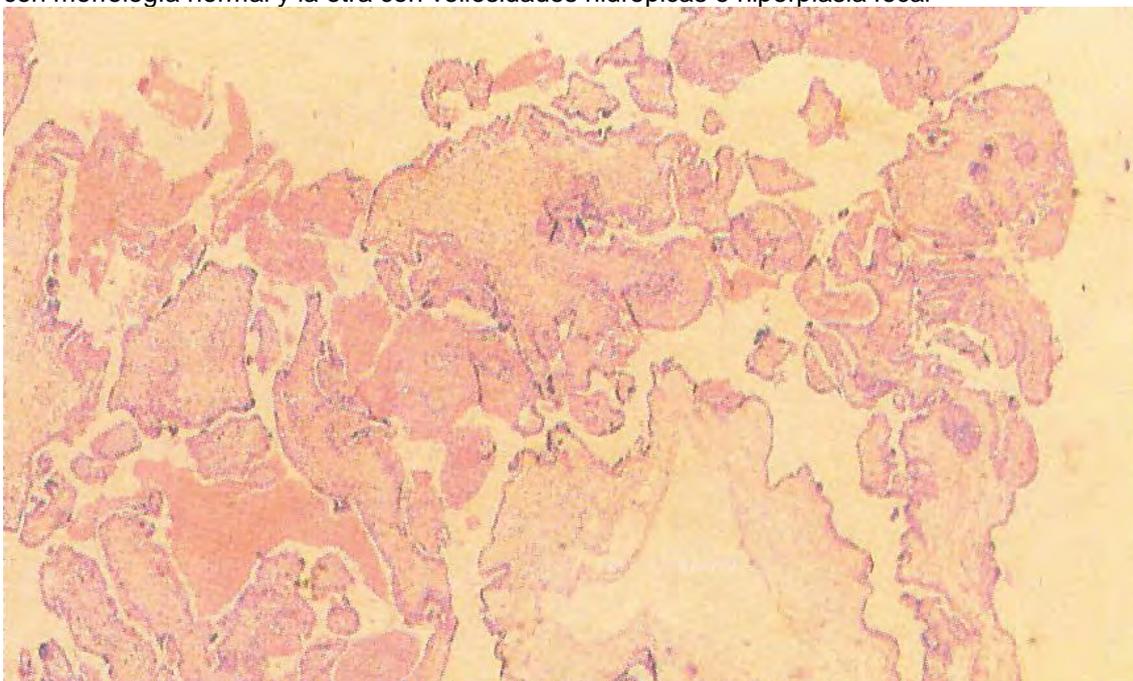
## CAPITULO 6

### ANEXOS

**Figura No. 1** Mola completa que muestra presencia de vellosidades corionicas y edema difuso hidropcio con hyperplasia del trofoblasto



**Figura No. 2** Mola parcial con presencia de 2 poblaciones de vellosidades corionicas; una con morfología normal y la otra con vellosidades hidropicas e hiperplasia focal



---

### Figura No. 3

#### Ultrasonido de quistes teca luteínicos



Los quistes teca luteínicos están asociados con la mola completa: el ultrasonido reporta quistes teca luteínicos bilaterales asociados con un embarazo molar completo. La imagen muestra un quiste de ovario izquierdo de 6.5 x 3.8 x 3.7 cm.

**Figura No. 4**

**Diferencias entre mola completa y mola parcial**

<b>Características</b>	<b>Mola completa</b>	<b>Mola parcial</b>
Cariotipo	46XX o 46XY	Triploide
Embrión	Ausente	Presente
Vellosidades	Circulares, edematosas, y todas las vellosidades involucradas	Scalloped, less swollen, focal villi involved with fibrosis
Proliferación trofoblástica	Circunferencial, marcada	Focal, mínimo
Atipia Trofoblástica	Frecuentemente presente	Ninguna
Inmunocitoquímica	hCG, raramente PLAP*	PLAP, raramente hCG
Tamaño uterino	Más grandes para la edad gestacional	Frecuentemente menor para la edad gestacional
Quistes teca luteínicos	Presentes en $\leq 25\%$	Raro
Secuelas malignas	Ocurren en más de un tercio	Ocurre en menos del 5%

\* hCG: gonadotropina coriónica humana; PLAP: fosfatasa alcalina placentaria

**Adaptada de Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th ed, Kurman, RJ (Ed), Springer-Verlag, New York, 1994, capítulo 24.**

**Figura No. 5**  
**Ultrasonido de Coriocarcinoma**



Coriocarcinoma: Estadio 3 posterior a un embarazo a término. La cavidad endometrial está llena de una masa hiperecoica con medidas de 3.0 x 2.9 x 2.8 cm.

**Figura No. 6**



## **Coriocarcinoma**

**Figura No. 7**

### **Causas de hCG falsos positivos**

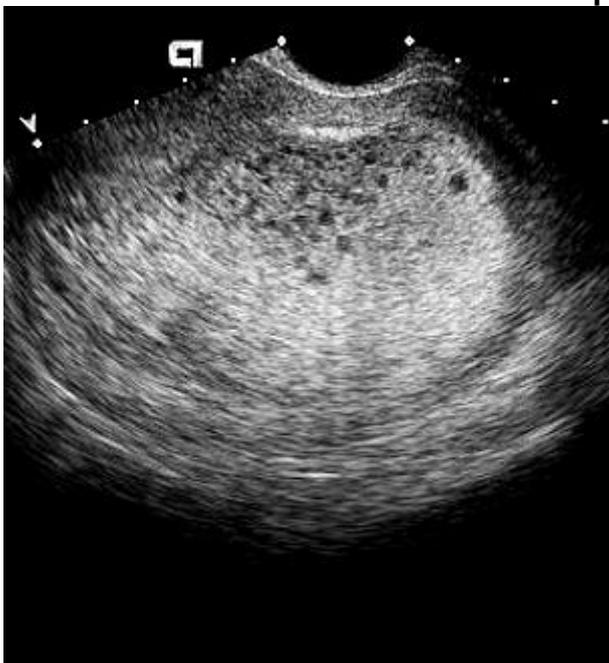
Sustancia similar a la Hcg secretada por la hipófisis
Producción libre de subunidad $\beta$ de hCG
Administración de hCG en el pasado
Microheterogeneidad (variedad en el tamaño de la molécula de hCG)
Formas aberrantes de hCG
Interferencia por otras sustancias:
Hormona luteinizante
Anticuerpos Anti-animale
Factor reumatoide
Anticuerpos Anti-hCG
Factores séricos no específicos
Anticuerpos heterófilos
Dificultados en el análisis
Demora en el análisis de las muestras
Contaminación con yodo radioactivo o fluoroforos

Adaptado de Braunstein, GD. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:217

---

**Figura No. 8**

**Ultrasonido de una mola hidatiforme completa**



El feto está ausente y los cambios hidrópicos vesiculares del trofoblasto tienen la imagen de racimo de uvas.

**Figura No. 9**

**Mola completa**

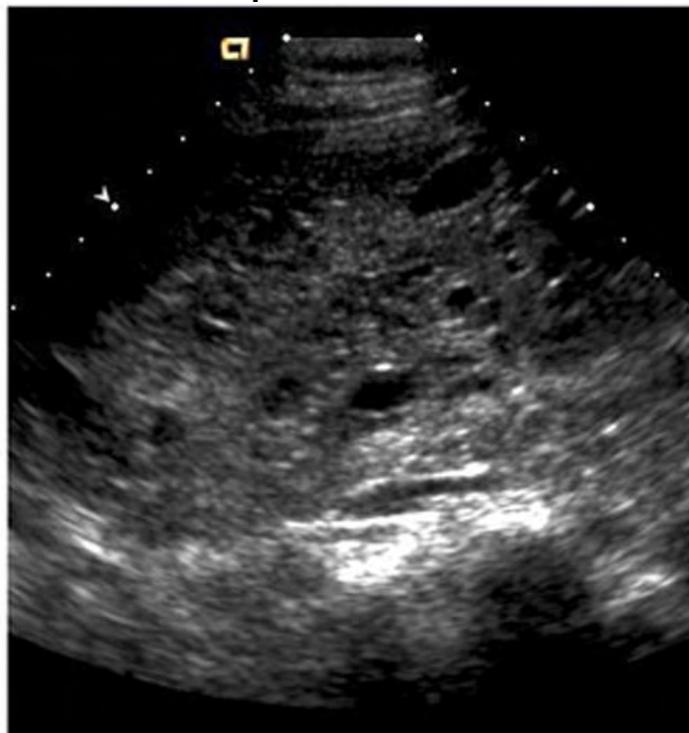


Ultrasonido sagital transabdominal a las 15 SDG el cual muestra un útero crecido con material heterogéneo con quistes múltiples y pequeños. Del lado derecho se encuentra la vejiga materna distendida.

---

**Figura No. 10**

**Ultrasonido completo de una mola hidatiforme**



Mola hidatiforme completa: el ultrasonido muestra un tamaño uterino de aproximadamente 20 semanas. La cavidad endometrial está llena de material ecogénico vesicular. No se observa feto.

**Figura No. 11**

**Mola parcial**

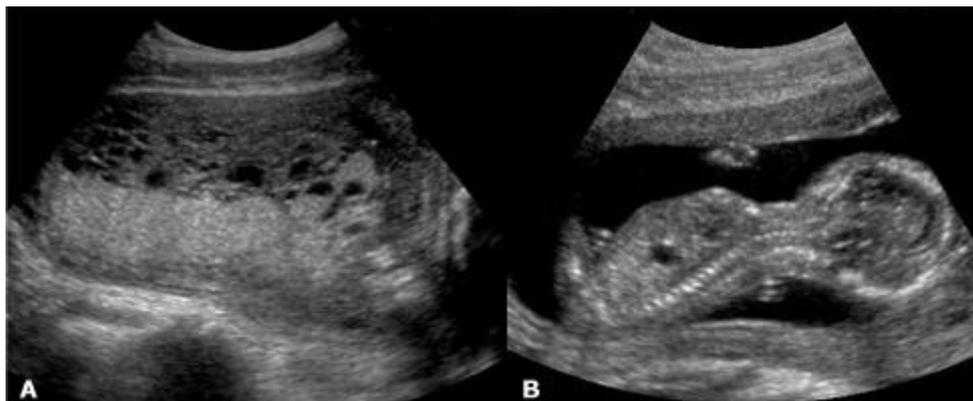


Imagen transabdominal a las 15 SDG muestra: (A) placenta heterogénea con múltiples quistes y (B) un feto vivo. Los hallazgos son compatibles con un embarazo molar parcial.

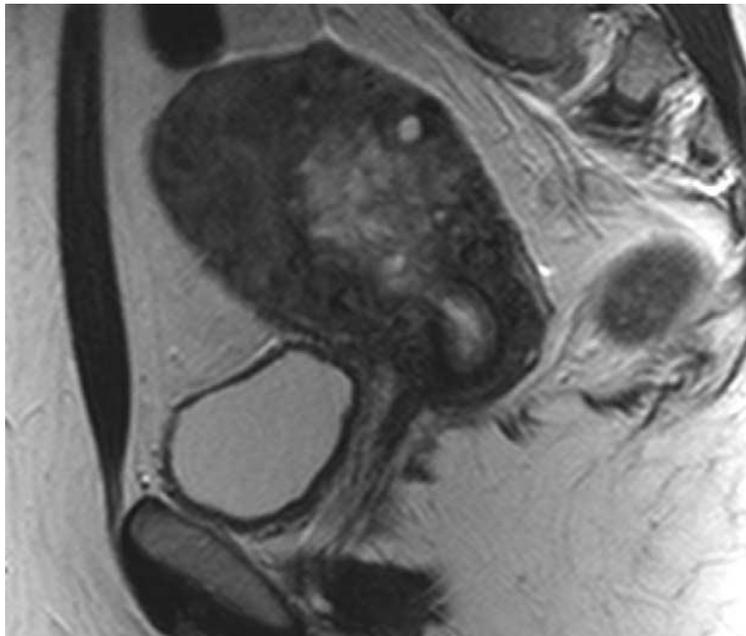
**Figura No. 12**

**Ultrasonido de mola hidatiforme parcial**



Mola hidatiforme parcial: el ultrasonido muestra el endometrio lleno de una masa parcialmente sólida y otra porción parcialmente multiquística con medidas de 7.5 x 5.5 x 4.4 cm. Así mismo pueden observarse espacios anecoicos focales.

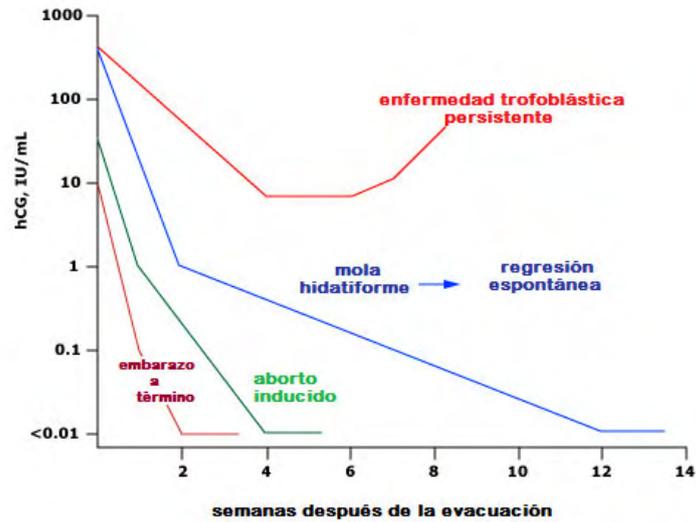
**Figura No. 13**



**Imagen de resonancia magnetica en T2 sagital que muestra masa uterine heterogenea con egrosamiento endometrial.**

Figura No. 14

**hCG fracción  $\beta$  sérica posterior a la evacuación uterina**



La concentración sérica de la fracción  $\beta$  de hCG es medida en forma seriada posterior a la terminación de embarazos normales y molares. El descenso de mola hidatiforme es indicativo de una regresión completa, mientras que en la enfermedad trofoblástica persistente, el descenso y posteriormente la meseta seguida de una elevación en los niveles indica la necesidad de quimioterapia.

**Pastorfide, et al, Am J Obstet Gynecol 1974; 118: 293, and Pastorfide, et al, Am J Obstet Gynecol 1974; 120:1025.**

Figura No. 14

**Curetaje por succión de embarazo molar**

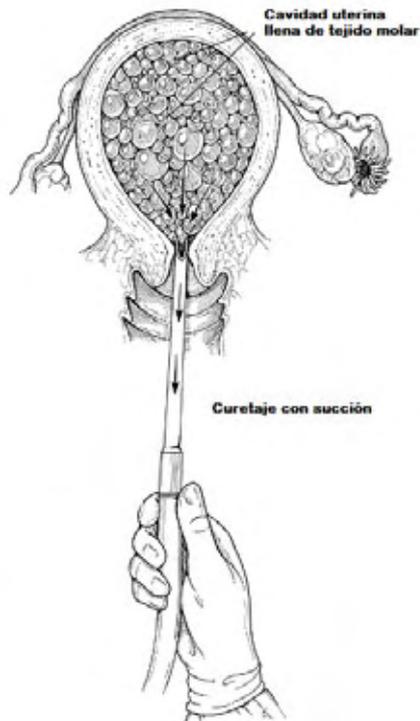
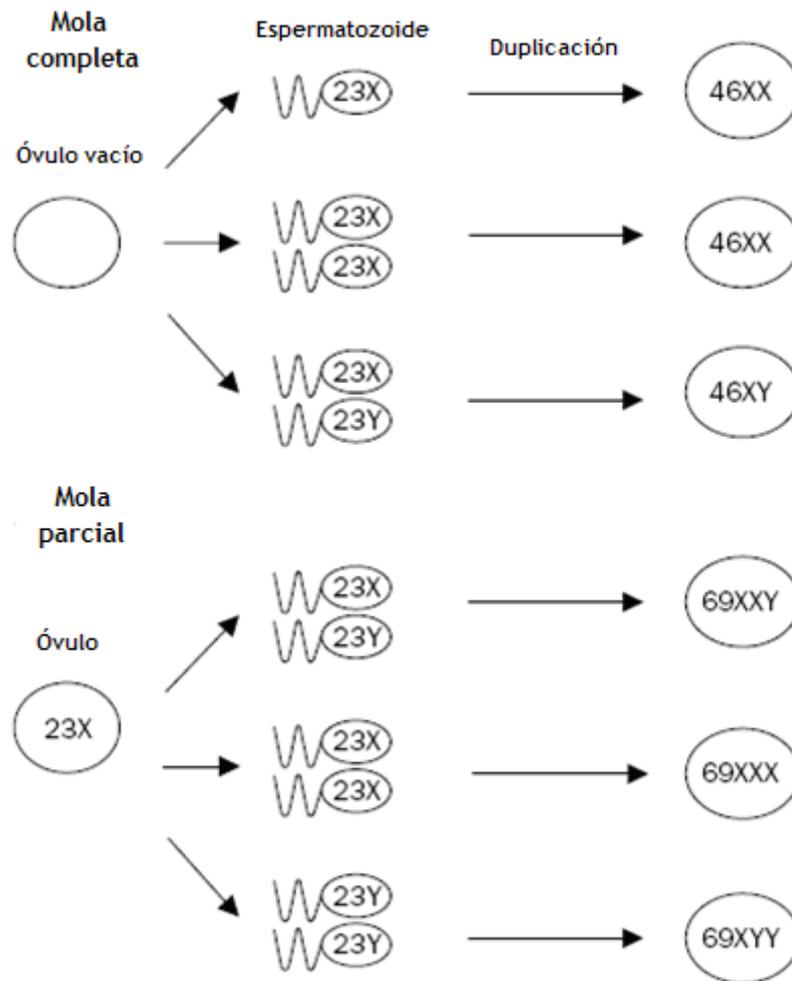


Figura No. 15



**Posible origen cromosómico mola completa y mola parcial**

7. Altieri, A, Franceschi, S, Ferlay, J, et al. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol 2003; 4:670.

---

## CAPITULO No. 7

### CURRICULUM VITAE DEL TESISISTA

Nombre: Dr. HUGO RICO OLVERA

Edad: 28 años

Nacionalidad: Mexicano

Dirección: Privada Aldama # 6, Colonia Los Dicios, San Martin Texmelucan  
Puebla

E-mail: [hugoricoolvera@prodigy.net.mx](mailto:hugoricoolvera@prodigy.net.mx)  
[hugoricoolvera@hotmail.com](mailto:hugoricoolvera@hotmail.com)

### FORMACIÓN PREVIA:

Medico-Cirujano: Benemerita Universidad Autonoma Puebla

### TRABAJO INSTITUCIONAL:

Internado Rotativo: Hospital Militar Regional Puebla

Médico Rural: Unidad Rural IMSS San Antonio Tlatento  
Chiautzingo, Puebla

Actualmente se encuentra realizando la especialización de Ginecología y Obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, avalado por la Universidad Nacional Autónoma de México.