

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL
EN EL HOSPITAL DE LA MUJER SSA”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA LA: Dra. Paola Jurado Mendoza R4 GyO

Asesor: Alejandro Juárez Ramiro



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR ALEJANDRO JUAREZ RAMIRO
ASESOR DE TESIS

DR ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA MARIA DE LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

ÍNDICE

- I. RESUMEN

1. MARCO TEORICO

- 1.1 DEFINICIÓN
- 1.2 EPIDEMIOLOGÍA
- 1.3 CLASIFICACIÓN
- 1.4 ESTADIFICACIÓN
- 1.5 CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS
- 1.6 FACTORES DE RIESGO
- 1.7 DIFERENCIAS ENTRE MOLA PARCIAL-COMPLETA
- 1.8 CUADRO CLÍNICO
- 1.9 DIAGNÓSTICO
- 1.10 CONTROL CLÍNICO Y BIOLÓGICO POST LEGRADO
- 1.11 ULTRASONOGRAFIA Y LA MEDICION DE hCG
- 1.12 RETENCIÓN DE RESTOS CORIANICOS
- 1.13 VALORACION DE LA EXTENSION DE LA ENFERMEDAD
- 1.14 DIAGNOSTICO
- 1.15 TRATAMIENTO
- 1.16 SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO
- 1.17 QUIMIOTERAPIA
- 1.18 METASTASIS
- 1.19 COMPLICACIONES
- 1.20 SEGUIMIENTO DESPUES DEL TRATAMIENTO
- 1.21 PERSISTENCIA DE NIVELES DE GONADOTROPINA
CORIONICA
- 1.22 EMBARAZO POSTERIOR
- 1.23 CONSECUENCIAS PSICOLOGICAS
- 1.24 INDICACIONES DE HISTERECTOMIA

2. ANTECEDENTES
 3. JUSTIFICACION
 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
 5. OBJETIVOS
 6. HIPOTESIS
 7. MATERIALES Y METODOS
 - 7.1 DESCRIPCION DEL ESTUDIO
 - 7.2 METODOLOGICA
 - 7.3 METODOLOGIA TECNICA
 - 7.4 DURACION DEL ESTUDIO
 - 7.5 DISEÑO DEL ESTUDIO
 - 7.5.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN
 - 7.5.2 POBLACION DE ESTUDIO
 8. RESULTADOS
 9. DISCUSION
 10. CONCLUSIONES
 11. BIBLIOGRAFIA
-
5. OBJETIVOS
 6. HIPOTESIS
 7. MATERIALES Y METODOS
 - 7.1 DESCRIPCION DEL ESTUDIO
 - 7.2 METODOLOGICA
 - 7.3 METODOLOGIA TECNICA
 - 7.4 DURACION DEL ESTUDIO
 - 7.5 DISEÑO DEL ESTUDIO
 - 7.5.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN
 - 7.5.2 POBLACION DE ESTUDIO
 8. RESULTADOS
 9. DISCUSION
 10. CONCLUSIONES
 11. BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

La enfermedad trofoblástica gestacional agrupa a diferentes entidades interrelacionadas: mola completa, generalmente diploide con origen cromosómico paterno, mola parcial generalmente tríploide, tumor trofoblástico del lecho placentario y coriocarcinoma, así como la enfermedad persistente, con tendencias variables a la invasión local y a las metástasis, cuyo denominador común es la hipersecreción de hCG. El coriocarcinoma es diploide y proviene de ambos progenitores, excluyendo probablemente su origen directo en la mola completa. El tumor trofoblástico del lecho placentario está constituido por trofoblasto mononuclear intermedio no conteniendo vellosidades coriónicas e inmunohistoquímicamente caracterizado por expresar muchas de sus células hPL y unas pocas hCG. En el siguiente trabajo se pretende mostrar una revisión y actualización de aspectos clínicos y morfológicos de la enfermedad trofoblástica gestacional; así como demostrar la prevalencia que tiene la enfermedad trofoblástica gestacional en todas sus variantes, en pacientes vistas en el hospital de la mujer SSA, que cuentan con diagnóstico histopatológico, en el periodo que abarca de enero 2008 a mayo 2012.

1. MARCO TEORICO

1.1 DEFINICIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional es una entidad descrita por Hipócrates (400 AC), cuyo Pronóstico era bastante sombrío hasta 1956, cuando Li y colaboradores comunicaron la Remisión de un coriocarcinoma con quimioterapia. Son tumores originados en el tejido placentario, de poca frecuencia, con capacidad de invasión local y diseminación a distancia y con alta tasa de curación. (3)

La Organización Mundial de la Salud definió esta entidad, como una placenta anormal con degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y grados variables de proliferación trofoblástica; forma parte del heterogéneo grupo de lesiones caracterizadas por una proliferación trofoblástica anormal, agrupadas por su manejo y características histológicas bajo la denominación de enfermedad trofoblástica gestacional. (1)

La enfermedad trofoblástica gestacional son un conjunto de procesos benignos y malignos poco habituales, derivados de una proliferación anormal del trofoblasto de la placenta humana (hiperplasia) y del genoma paterno, con una contribución materna ocasional; incluye la mola hidatiforme completa invasiva o no, la mola parcial y los tumores trofoblásticos gestacionales, coriocarcinoma y tumor del lecho o sitio placentario, así como la persistencia de la enfermedad. Es extremadamente raro hallar trastornos similares en otras especies diferentes a la humana. Estas enfermedades se consideran peculiares, ya que el producto de la concepción a partir del cual se originan, es genéticamente extraño al anfitrión materno. (2)

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La incidencia exacta es difícil de definir, aunque suele aceptarse que la frecuencia del embarazo molar es mayor en el Lejano Oriente, esto puede deberse al sesgo de los informes de los trabajos que se realizan en los hospitales, más que los estudios que se basan en la población. Los informes del Sudeste Asiático y de América Latina suelen realizarse sobre trabajos basados en hospitales y, dado que muchos partos vaginales ocurren en las casas, este tipo de ensayos genera un sesgo en la sobrestimación de la incidencia real de la enfermedad trofoblástica gestacional. Estos factores pueden explicar la razón por la cual la mola hidatiforme parece tener una gran variabilidad geográfica, ya que en Indonesia sería tan frecuente como de 1 en 85 embarazos y, en Estados Unidos, de 1 en 1000 a 1500 embarazos en forma aproximada. Su frecuencia global se estima 1/1500 partos, siendo 7 a 10 veces más alta en el Sudeste Asiático que en Occidente. En Japón de 2/1000 embarazos y en Europa .6 a 1.1/1000 embarazos. En maternidades públicas de algunas ciudades de América Latina su frecuencia es de alrededor de 1/2000 partos, que en general en los países de América Latina la incidencia varía de 0.5- 8/1000 embarazos. (3). Así tenemos que en Colombia es de 3,73, Cuba 1, Brasil 1, Argentina 0.5, Paraguay 0.2 por 1000 embarazos. La Incidencia en Venezuela se calcula en 1/1000 embarazos; sin embargo al comparar la incidencia de algunos centros de salud esta resulta variable. En el Hospital Central de Valencia es de 1.32/1000 en el Hospital Central de Maracay 0.40/1000. Con una elevada frecuencia en mujeres mayores de 45 años y recurrencia de 1-2%. (4), con lo anterior se demuestra que diversos estudios epidemiológicos han reportado amplias variaciones regionales en la incidencia de la mola hidatiforme. En relación al coriocarcinoma las tasas de incidencia son más limitadas, ya que es más rara aun, así como es difícil distinguir clínicamente coriocarcinoma postmolar de una mola invasora, en Europa y América del Norte este afecta a 1 de cada 40,000 embarazos y en 1 en 40 de mola invasora, mientras que en el sudeste de Asia y Japón, las tasas son más elevadas con 9.2 y 3.3 por 40,000 embarazos respectivamente. El coriocarcinoma es 1000 veces más probable después de una mola completa que después de otro evento obstétrico, siendo también mayor en pacientes con grupo sanguíneo A y en quienes utilizan por largos periodos ACO.

1.3 CLASIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN OMS MODIFICADA DE LAS ENFERMEDADES DEL TROFOBLASTO

1. Enfermedades molares

- Mola hidatiforme: Completa y Parcial
- Mola invasora

2. Enfermedades no molares:

- Coriocarcinoma
- Tumor trofoblástico del sitio placentario
- Tumor trofoblástico epitelioideo
- Misceláneas:

Sitio Placentario exagerado

Nódulo del sitio placentario

ENTIDADES CLÍNICAS SON:

- Mola hidatiforme
- Mola invasora
- Coriocarcinoma

CLASIFICACIÓN DE LA OMS Y DE LA SOCIEDAD DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

- Tumor trofoblástico epiteloide
- Tumor del sitio trofoblástico
- Lesiones misceláneas como Sitio placentario exagerado
- Nódulo o Placa del sitio placentario

SEGÚN ORIGEN GENÉTICO:

- Mola parcial (14% de los casos).
- Mola completa (86% de los casos).

1.4 ESTADIFICACION:

Para estadificar la enfermedad se cuenta con los siguientes criterios, tanto de la FIGO, OMS, NIH (nacional institute of health), el pronóstico en general es favorable, aun cuando la enfermedad este diseminada a distancia, debido a que es muy sensible a los esquemas de quimioterapia existentes, el tratamiento se deberá realizar previa estatificación, la combinación de los sistemas de estatificación, resulta útil para valorara la extensión de la enfermedad, el pronóstico y para adecuar los planes de tratamiento de manera individual. A continuación se muestran dichos criterios. (6)

SEGÚN EL POTENCIAL METASTÁSICO:

- Enfermedad no metastásica: signos de patología fuera del útero.
- Enfermedad metastásica: cualquier signo de patología fuera del útero.

SEGÚN EL PRONÓSTICO: CLASIFICACIÓN DE HAMMOND:

1. Enfermedad metastásica de pronóstico favorable:

- Último embarazo hace menos de 4 meses.
- HCG > 40000 UI/L o < 100000 UI en orina de 24 h antes del tratamiento
- Sin metástasis en cerebro o hígado
- Quimioterapia previa no satisfactoria
- Neoplasia trofoblástica gestacional tras embarazo a término

SISTEMA DE PUNTAJE PRONÓSTICO DE LA OMS

| <u>FACTORES DE PRONÓSTICO</u> | 0 | 1 | 2 | 4 |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| Edad | <39 | <39 | | |
| Embarazo Previo | Mola hidat | Aborto | Término | |
| Intervalo de tratamiento | <4 | 4 - 6 | 16 - 7 | >12 |
| HCG (mU/ml) inicial | <10 3 | 10 3 – 10 4 | 10 4 – 10 5 | >10 5 |
| Tamaño de tumor cm | <3 cm | 3-5 | >5 | |
| Zona de metástasis | No detectadas Vagina-pulmón | Bazo, riñón | Tracto gastrointestinal- hígado | cerebro |
| Número de metástasis** | | 1-4 | 4-8 | >8 |
| Quimioterapia previa | | | Una droga | Más 2 drogas |
| Grupo sanguíneo | | O x A | B-AB | |

≤ 4: bajo riesgo, riesgo intermedio 5-7, ≥ 8: alto riesgo. (*): Incluido el útero.

(**): Para ser contabilizadas, las metástasis pulmonares deben medir > 3 cm.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN FIGO PARA TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES

La estadificación se realiza por medio de los criterios de FIGO, del NIH (National Institute of Health) y de la Organización Mundial de la Salud.

Estadio I. Enfermedad confinada del útero.

- Ia. Sin factores de riesgo
- Ib. Con un factor de riesgo
- Ic. Con dos factores de riesgo.

Estadio II. Tumor trofoblástico gestacional que se extiende fuera del útero, pero que se limita a los elementos genitales (anexos, vagina, ligamentos anchos).

- IIa. Sin factores de riesgo
- IIb. Con un factor de riesgo
- IIc. Con dos factores de riesgo.

Estadio III. Enfermedad trofoblástica gestacional que se extiende hasta los pulmones, con o sin afectación de elementos genitales.

- IIIa. Sin factores de riesgo
- IIIb. Con un factor de riesgo
- IIIc. Con dos factores de riesgo

Estadio IV. Otros sitios de metástasis

- IVa. Sin factores de riesgo
- IVb. Con un factor de riesgo
- IVc. Con dos factores de riesgo

SISTEMA ESTADIFICACIÓN DE NIH

- Estadio I Enfermedad Trofoblástica Gestacional Benigna:
 - A: Mola completa
 - B: Mola parcial
- Estadio II Enfermedad Trofoblástica Gestacional Maligna

1.5 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLOGICAS

Se conoce con el nombre de enfermedad trofoblástica gestacional a un conjunto de procesos benignos y malignos poco habituales, derivados de una proliferación anormal del trofoblasto de la placenta humana (hiperplasia) y del genoma paterno, con una contribución materna ocasional; incluye la mola hidatiforme completa invasiva o no, la mola parcial y los tumores trofoblásticos gestacionales, coriocarcinoma y tumor del lecho o sitio placentario. Estas enfermedades se consideran peculiares, ya que el producto de la concepción a partir del cual se originan, es genéticamente extraño al anfitrión materno. Estas representan un espectro único de patologías interrelacionadas con el denominador común de un hipersecreción de gonadotropina coriónica (hCG), siendo un marcador tumoral sensible que se correlaciona bien con la progresión y persistencia de la enfermedad, excepto el tumor del sitio placentario que produce lactógeno placentario, con tendencias variables a la invasión local y a las metástasis y se encuentra entre las raras enfermedades que se pueden curar, incluso en casos de extensa diseminación.

Mola hidatiforme: es un producto de la concepción que se caracteriza por una hiperplasia trofoblástica y por la tumefacción edematosa de las vellosidades coriónicas,

Cuyo diámetro oscila entre 0.1 y 3 cm, adquiriendo la morfología de bandas y cúmulos de vesículas, que confieren el típico aspecto de <racimos de uvas>.

La variedad de la mola hidatiforme más fácilmente identificable es la completa o clásica, son avasculares aunque puede observarse algún vaso degenerado, siendo notable la hiperplasia del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto. Se suele identificar precozmente por un patrón ecográfico característico, descrito hace muchos años. Esta es una anomalía cromosómica asociada a hiperplasia del tejido placentario, ausencia de vestigios embrionarios, presencia de degeneración hidrópica con vellosidades edematosas, proliferación del epitelio trofoblástico de grado variable y ausencia de embrión, feto o amnios. Los criterios histopatológicos actuales para la clasificación de las molas completas son, la presencia de marcado edema de las vellosidades en virtud de la degeneración hidrópica; presencia de cavitaciones o cisternas acelulares extensas llenas de fluido, carentes de células mesenquimales, hiperplasia circunferencial del trofoblasto y atipia citológica variable. Las molas hidatiformes completas tempranas (aquellas entre 6,5 a 8,5 y 12 semanas) carecen de dos criterios histopatológicos fundamentales; el edema universal de las vellosidades coriales y las cisternas centrales. Puede observarse hiperplasia circunferencial del trofoblasto, sin embargo el diagnóstico puede sustentarse en otros hallazgos tales como: la presencia de una población uniforme de vellosidades, caracterizadas por mostrar una forma poligonal e inusualmente alargada con un estroma extremadamente celular con abundantes células estrelladas de color azulado y de aspecto mixoide, lo cual constituye una característica de gran ayuda en el diagnóstico. Las vellosidades pueden encontrarse plegadas unas sobre otras, formando proyecciones bulbosas. El patrón histológico a menor aumento es descrito como con aspecto de coliflor. El aspecto macroscópico e histopatológico de las molas hidatiformes completas puede variar de acuerdo a su edad gestacional, así cuando son evacuadas antes de las 12 semanas las vesículas a menudo no están presentes, menos del 25% exhiben cavitaciones, el diámetro medio de las vellosidades es de 5.47mm, la hiperplasia circunferencial del trofoblasto involucra más del 50% de las vellosidades acompañada de un estroma primitivo con vasos sanguíneos estromales prominentes mientras aquellas evacuadas después de las 12 semanas presentan las características clásicas.

El segundo tipo de mola hidatiforme, la parcial, presenta al mismo tiempo características de una placenta de desarrollo normal y de una mola hidatiforme completa, con una gama de vellosidades desde normales a quísticas, mientras que la hiperplasia trofoblástica es sólo focal y por lo general afecta a la capa sincitiotrofoblástica y se asocia con el festoneado del contorno de las vellosidades desde normales a quísticas, mientras que la hiperplasia trofoblástica es sólo focal y por lo general afecta a la capa sincitiotrofoblástica y se asocia con el festoneado del contorno de las vellosidades y la presencia de inclusiones trofoblásticas en el estroma. En algunos casos está presente el feto, pero su desarrollo es casi siempre anormal, y aunque en la mayoría de los casos el feto no está presente, puede deducirse existencia de desarrollo fetal por la demostración de hematíes nucleados en los vasos sanguíneos de las vellosidades, es decir fetales. El carácter propio de la mola hidatiforme parcial se confirmó por los estudios sobre la constitución genética, generalmente tríploide, o aneuploide con trisomía para un cromosoma, sugiriendo que las molas hidatiformes comprendían dos entidades diferentes no solo anatomopatológicamente, sino también desde un punto de vista genético. Dicho estudio, definió las molas hidatiformes parciales, como aquellos productos de la concepción en los que existía un feto, cordón o membranas amnióticas con vellosidades normales e hidrópicas; la hiperplasia, presente en algunos casos, no era importante según ellos. En actualidad se acepta que la hiperplasia es un elemento esencial para establecer el diagnóstico anatomopatológico. Las molas hidatiformes completas son diploides y las parciales, generalmente tríploides.

La mola hidatiforme parcial es diagnosticada según los siguientes criterios histopatológicos: dos poblaciones de vellosidades coriales, unas pequeñas, fibrosas con apariencia de vellosidades normales inmaduras; otras grandes, irregulares y edematosas, vellosidades coriales de 3-4 mm con cavitación central, vellosidades coriales irregulares con bordes geográficos e inclusiones de trofoblasto, hiperplasia focal del trofoblasto, principalmente del sincitiotrofoblasto; estas características histopatológicas son consideradas actualmente como criterios diagnósticos mayores para la mola parcial., aunado a estos hallazgos se describe la evidencia histológica de desarrollo fetal incluyendo la presencia de vasos sanguíneos en el estroma de la vellosidad corial, amnios, cordón umbilical, disco coriónico y tejidos fetales. Cuando existen partes fetales reconocidas al examen macroscópico, estas muestran malformaciones; particularmente

sindáctila. Se debe hacer diagnóstico diferencial además con los huevos muertos retenidos en los cuales suele observarse un saco gestacional colapsado, vellosidades pequeñas, algunas con cambios hidrópicos que exhiben una distribución circunferencial a partir del saco gestacional. Carecen de proliferaciones y atipias trofoblástica; el escaso trofoblasto que existe se encuentra atenuando o aplanado rodeando la vellosidad coriónica. En los abortos hidrópicos no molares, las vellosidades son pequeñas, redondeadas. Las proliferaciones trofoblásticas son polares con aspecto de columnas que parecen originarse de uno de los polos de la vellosidad. (8)

La enfermedad trofoblástica persistente, ocurre tras la evaluación o el fin de la gestación y pueden proceder, no sólo de la mola hidatidiforme, sino después de cualquier suceso gestacional, incluido abortos, terapéuticos o espontáneos, gestaciones ectópicas y embarazos a término.

El término tumor trofoblástico gestacional, comprende la mola invasiva y los tumores malignos coriocarcinoma y tumor trofoblástico del lecho o sitio placentario e incluye a procesos con secreción anormalmente elevada y prolongada de hCG más de 6 semanas después del suceso gestacional. Esta secreción es independiente de la naturaleza del trofoblasto, que puede ser malformativo y de crecimiento limitado en las molas parciales y completas o neoplásico, de crecimiento ilimitado y rápido en el coriocarcinoma o lento en el tumor del sitio placentario.

En la mola invasiva se produce la invasión del miometrio o de sus vasos sanguíneos por células del citotroblasto y del sincitiotroblasto; este proceso se distingue morfológicamente por la persistencia de las vellosidades placentarias, que no se observan en el coriocarcinoma ni en el tumor del sitio placentario.

El coriocarcinoma en la proliferación atípica del trofoblasto, comprende tanto al citotroblasto como al sincitiotroblasto, sin presencia de estroma; es el típico que la lesión esté formada por un área central de tejido necrótico, rodeada por un anillo periférico de tejido tumoral. No se puede deducir la clase de gestación previa a partir de las características histopatológicas; sin embargo la naturaleza de dicha gestación previa es importante en la consideración de la genética del coriocarcinoma.

El tumor trofoblástico del lecho placentario fue descrito en 1976 como un pseudo tumor no neoplásico, pero posteriormente se definió anatomopatológicamente como entidad propia y se determinó su potencial maligno, al observarse que algunas pacientes desarrollaban metástasis y fallecían por la enfermedad; se han descrito unos 100 casos en el mundo y la mortalidad estimada oscila entre un 15 y 20%. En 1995 se describieron dos casos en España, en mujeres de 25 y 27 años que manifestaron la enfermedad con hemorragia genital persistente, con antecedentes en ambos casos de abortos previos 3 años antes. Se ha descrito la eritrocitosis como patología asociada al tumor, resolviéndose la policitemia tras la histerectomía. Recientemente se ha publicado el caso de una paciente con prolongada remisión tras metástasis consecuentes a tumor del lecho placentario, tratada con quimioterapia. También recientemente se ha expuesto la experiencia de 7 casos de tumor del sitio placentario, 3 de los cuales fueron tratados con histerectomía por tumor confinado al útero, 2 evolucionan satisfactoriamente y continúan con quimioterapia por metástasis pulmonares y 2 hay fallecido por enfermedad metastásica a pesar de la terapia. El tumor del sitio placentario es de lenta progresión, se origina a partir del trofoblasto intermedio, principalmente por citotrofoblasto mononuclear, con muy escasas células sincitiotrofoblásticas plurinucleadas; la casi total ausencia de sincitiotrofoblasto caracteriza a dicho tumor y lo diferencia del coriocarcinoma. Tiene tendencia a formar nódulos generalmente múltiples, e infiltra la decidua, el miometrio y las arteriolas espirales. La inmunohistoquímica demuestra gran cantidad de células productoras de lactógeno placentario y unas pocas células productoras de hCG. Desde el punto de vista genérico puede proceder tanto de un producto de la concepción normal, como de una mola hidatiforme o aborto.

La enfermedad trofoblástica gestacional persistente, puede metastatizar más allá del cuerpo uterino, originando el estadio de la enfermedad denominado enfermedad trofoblástica gestacional metastásica o tumor trofoblástico metastásico. Es conveniente recordar que en el embarazo normal se produce, a veces, cierto grado de embolia trofoblástica a los pulmones, aunque es excepcional el transporte de vellosidades completas. El diagnóstico de la enfermedad trofoblástica es esencialmente anatomopatológico, aunque en ciertos casos es apoyado por técnicas citogenéticas, por la citometría de flujo y la utilización de sondas moleculares. (2)

1.6 FACTORES DE RIESGO

MOLA HIDATIFORME: Gran cantidad de factores clínicos parecen correlacionarse con la ocurrencia del embarazo molar como son: Edad (extremos de la edad reproductiva: menor a 15 años o mayor de 40 años), antecedentes de mola hidatiforme anterior, antecedente de aborto espontáneo anterior, dieta pobre en vitamina A, uso prolongado de anticonceptivos, edad paterna superior a los 45 años: riesgo relativo (RR) = 3 a 5, entre los factores de riesgo no confirmados se incluyen el Tipo de sangre Rh +, la consanguinidad, Inseminación artificial, Nuliparidad, ocupación profesional. También se consideran los factores clínicos que parecen reducir el riesgo entre los cuales están: embarazo de término previo sin aborto espontáneo, dieta adecuada en vitamina A, son frecuentes las gestaciones múltiples complicadas con molas, inducción de la ovulación. (3)

CORIOCARCINOMA: El factor de riesgo más importante para desarrollar un coriocarcinoma es el embarazo molar, pues existen mil veces más posibilidades de desarrollar esta neoplasia después de un embarazo molar que durante o después de un embarazo normal. Aquellos países que presentan una frecuencia elevada de mola hidatiforme tienen un número mayor de coriocarcinomas gestacionales. Se han estudiado muchos factores que se ha sospechado que tienen relación con el desarrollo del coriocarcinoma gestacional, como son: edad materna, número de embarazos, consanguinidad, raza, estado socioeconómico, estado nutricional, grupos sanguíneos, enfermedades virales y uso de anticonceptivos, todos son resultados no concluyentes y/o contradictorios. Se considera que el 50% de los coriocarcinomas procede de una gestación molar anterior, el 25% de un aborto embarazo ectópico y el 25% restante de un embarazo normal. (9)

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA PERSISTENTE: Diversos factores epidemiológicos han sido identificados en relación al riesgo de evolución de enfermedad trofoblástica persistente, siendo la edad materna mayor de 40 años, títulos de fracción beta de gonadotropina coriónica mayores de 1000.000 posterior a evacuación, tamaño uterino superior a 16 semanas de gestación, quistes tecaluteínicos superiores a 6 cm, retraso en la evacuación de más de 4 meses, manifestaciones clínicas graves, antecedentes de enfermedad trofoblástica gestacional, mola completa con cromosoma Y, también se ha descrito cierta predisposición genética en familias con historia recurrente de enfermedad trofoblástica gestacional, en general la enfermedad trofoblástica persistente posterior a una mola parcial es consecuencia de la presencia de restos degenerados intrauterino o de la evolución hacia mola invasiva. En el caso de molas parciales el riesgo de recidiva en embarazos futuros es inferior al 2% de los casos. (10). Los criterios para esta pueden variar entre países, esta puede llegar a presentarse clínicamente aparente, lo cual es poco común, así como con persistencia en la elevación de hCG lo cual es más común, al momento de identificarse es necesario realizar una serie de estudio tanto clínicos como de ultrasonografía, los cuales determinan la etapa y el pronóstico, para determinar el bajo o alto riesgo en que se encuentra la paciente.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ENFERMEDAD PERSISTENTE

- Persistencia en los niveles de hCG (4 mediciones) en un periodo de 3 semanas o mas
- Elevación de hCG en 3 mediciones consecutivas semanales en un periodo de 2 semanas o mas
- Evidencia histológica de coriocarcinoma
- Aumento de la basal post evacuación de hCG durante 6 meses o mas

Las técnicas de imagen desempeñan un papel importante en la evaluación inicial de estas pacientes, la lesión a nivel uterino, principalmente intramiometrial puede llegar a no ser visualizada o por el contrario las anomalías a nivel miometrial pueden llegar a persistir hasta después del tratamiento con quimioterapia. (11)

1.7 DIFERENCIAS ENTRE MOLA COMPLETA Y MOLA PARCIAL

En los casos de molas hidatiformes completas, todos los cromosomas son de origen paterno. Alrededor del 95% de las gestaciones molares completas tienen un patrón de cromosomas 46 XX. La androgénesis explica este patrón y consiste en el desarrollo de un huevo bajo la influencia de un núcleo de origen espermático cuando el núcleo del oocito está ausente o inactivo. Se propuso que el caso raro de una mola hidatiforme con un cariotipo 46 XY proviene de una fertilización dispérmica. En cambio, la etiología de la mola hidatiforme parcial no se comprende con claridad. Las anomalías cromosómicas son más frecuentes dado que la mayor parte de las molas hidatiformes parciales presentan un cariotipo tríploide, que incorpora un complemento cromosómico paterno. El siguiente cariotipo más frecuente es la trisomía, más comúnmente la 16. Una minoría de las molas parciales presenta un cariotipo diploide normal (buscar gestación gemelar). A diferencia de la mola completa, en la mola parcial que no existe una asociación entre la edad materna y la paterna. Clínicamente el crecimiento uterino excesivo se observa en el 4% a 11% de las molas parciales. (3)

| <i>CARÁCTERÍSTICAS</i> | <i>COMPLETA</i> | <i>PARCIAL</i> |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Frecuencia | 80 al 90% | 10 al 20% |
| Anomalías cromosómicas | Menos Frecuente | Más frecuente |
| Cariotipo | 46 XX 90% 46 XX 10% | Tríploide 90% a 95% |
| Vellosidades hidrópicas | Difusa | Focal |
| Hiperplasia trofoblasto | Difusa | Focal |
| Vellosidades Coriónicas | Ausente | Presente |
| Trofoblasto | Difuso, atípicos | Focal |
| Presentación clínica | Temprana | Más tardía |
| Tamaño uterino | Aumentado 50% | Aumentado 11% |
| Embrión | No | Si |
| Tratamiento | Más simple | Más complejo |

1.8 CUADRO CLÍNICO

La mayor parte de las pacientes son embarazadas de cuatro a cinco meses de gestación quienes clásicamente presentan hemorragia de la primera mitad del embarazo, hiperémesis severa y toxemia precoz. La ecografía puede permitir el diagnóstico antes de que se inicien los síntomas, que para la mola completa sucede a las 6 a 8 semanas y para la parcial entre las 16 a 18 semanas. La hemorragia es el síntoma más constante, encontrándose en 90% a 97% de los casos; el hallazgo de un útero de mayor tamaño al que corresponde por amenorrea ha sido encontrado en 38 a 51%; la hiperémesis puede ocurrir de 20 a 26%, según algunos estudios; la toxemia precoz se presenta, paradójicamente, en momento tardío en el embarazo molar, teniendo una frecuencia de 27% y de 12%, según la zona geográfica. Existe la formación de quistes tealuteínicos por una respuesta exagerada de los ovarios a niveles elevados de hCG, los cuales son generalmente bilaterales y con una frecuencia entre 15 y 25%. Es considerablemente mayor la frecuencia de pacientes con mola que tienen pruebas de laboratorio de función tiroidea alterada e incrementada. (12)

1.9 DIAGNÓSTICO CLINICO DE ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL

Con el conjunto de elementos clínicos que proporciona la enferma, tanto síntomas, como signos físicos, podremos elaborar el diagnóstico de presunción, expuesto en el siguiente cuadro clínico básico:

1.- Crecimiento desproporcionado del útero en relación con el periodo de amenorrea, el tamaño del útero es siempre mayor, al que correspondería, al mismo lapso, en una amenorrea por embarazo normal, con las dos siguientes excepciones: primera, a que se trate de una mola hidatidiforme embrionaria, y que ya haya sido expulsado el feto, como

sobreviene en la generalidad de estos casos después del tercer mes, disminuyendo entonces el volumen uterino; y segunda, a que exista desprendimiento del huevo molar, pero sin verificarse su expulsión, acarreado, por ende, una disminución del tamaño uterino.

2.- Crecimiento no uniformemente progresivo del útero. Se trata casi siempre de falta de regularidad en el desarrollo rápido del útero. Se ha observado, que en dos semanas no se apreciaba el crecimiento; en cambio, en las siguientes dos semanas no se apreciaba el crecimiento; en cambio, en las siguientes dos semanas, el aumento uterino fue sorprendente.

3.- Escorrimento serosanguinolento y metrorragia, síntoma constante de la casi totalidad de las pacientes, la presencia de este síntoma, que en un 95%, es de aparición precoz, de intensidad muy variable, pero generalmente es profusa, no se acompaña de fenómenos dolorosos y no cede a la terapéutica habitual. El flujo serosanguinolento es menos frecuente en este padecimiento. Se presenta, sobre todo, cuando ya existe la expulsión de fragmentos de mola y persiste hasta la aparición de una nueva metrorragia.

4.- Toxemia precoz. Se presenta la toxemia en forma precoz, con signos acentuados de gestosis severa: sialorrea exagerada, estado nauseabundo y vómitos muy persistentes y rebeldes al tratamiento habitual.

5.- Ausencia de signos fetales. Cuando el embarazo Molar llega al cuarto mes, lo que es poco frecuente, pues el aborto molar sobreviene alrededor del tercer mes, entonces el clínico advierte la falta de movimientos fetales y la ausencia de latidos del feto.

6.- Dolores intermitentes de trabajo de parto. Desde el segundo mes del embarazo molar, y en algunos casos, desde el primero, se presentan dolores de parto o de expulsión, intermitentes e irregulares.

7.- Contracciones uterinas no bien marcadas. Acompañando a los dolores intermitentes e irregulares, se manifiestan contracciones uterinas incompletas y variables.

8.- Útero muy blando. La consistencia de “útero blando”, que se presenta en los embarazos, se encuentra exagerada en los casos de mola, es decir, el útero está muy blando.

9.- Dosificación de gonadotrofinas (más de 40,000 U.R. por litro de orina). Autores como Zondek, Meyer y Hertig enseñan que la eliminación por la orina de más de 40, 000 unidades, de gonadotrofinas coriónicas por litro, traduce hiperactividad coriónica patológica, tipo mola hidatiforme.

10.- La radiografía de pelvis, con determinada penetración es negativa a puntos de osificación fetales.

11.- Expulsión espontánea de vesículas en forma de pequeñas uvas, es dato de seguridad en el diagnóstico de mola hidatiforme.

12.- El aborto molar. Puede suceder en algunos casos, la expulsión en masa de toda la mola vesicular. (13)

DIAGNOSTICO ULTRASONOGRAFICO

Tradicionalmente el diagnóstico de la mola hidatidiforme se realizaba en el segundo trimestre de la gestación por la presencia de una altura uterina superior a la amenorrea, metrorragia y más raramente por la expulsión de material vesicular y/o manifestaciones sistémicas, como hipertensión y vómitos. Tras la introducción de la ecografía transvaginal en el seguimiento del primer trimestre, la mayoría de las gestaciones molares tanto completas como parciales se presentan actualmente como una gestación interrumpida, con o sin metrorragia. La imagen ecográfica clásica se describe como la de una masa ecogénica con imágenes lacunares en su interior que ocupa la cavidad uterina, en la que no se identifican estructuras embrionarias, con un aspecto denominado en tormenta de nieve. Sin embargo, dicha imagen es más propia de las molas completas; el diagnóstico de las molas parciales es más difícil, si bien se han propuesto una serie de criterios ecográficos de sospecha: cambios quísticos, irregularidad o aumento de ecogenicidad del corion y presencia de un saco gestacional elongado. Además, estos criterios ecográficos son más patentes conforme avanza la edad gestacional, y no siempre están presentes en el primer trimestre precoz. Sin embargo, estos hallazgos son poco específicos y pueden confundirse con los cambios ecográficos que puede presentar un aborto retenido de largo tiempo de evolución, o con los cambios hidrópicos locales hallados ocasionalmente en las aneuploidías.

La detección ecográfica transvaginal de la mola hidatiforme es posible en etapas precoces de la gestación, incluso de forma previa a la aparición de sintomatología, la tasa de detección para mola parcial es elevada y no difiere significativamente de la tasa de detección para mola completa. La sensibilidad de la técnica depende básicamente la edad gestacional, siendo mayor conforme esta avanza. El valor predictivo positivo para el diagnóstico de mola parcial por ecografía es del 90% cuando aparecen las características placentarias. El diagnóstico histológico continúa siendo hoy en día el pilar básico para la identificación correcta de esta patología, por lo que el manejo expectante de las gestaciones no evolutivas debe individualizarse a casos muy seleccionados y, en cualquier caso probablemente debería proponerse el estudio histológico de todos ellos. La adicción de la determinación de B-HCG en sangre, según la edad gestacional, o la demostración de marcadas anomalías en la vascularización mediante el estudio Doppler podría ayudar a seleccionar a aquellas pacientes que presentan mayor riesgo de presentar una MH no identificable por ETV y en las que por tanto conviene realizar una

evacuación uterina y análisis histológico de los restos ovulares (16). Entre otras entidades clínicas que pueden confundir el diagnóstico se incluyen los miomas uterinos, el hidramnios y la hiperplacentosis (en especial en gestaciones múltiples). En las situaciones clínicas en que los hallazgos ecográficos no son convincentes, las determinaciones seriadas de HCG pueden apoyar el diagnóstico de embarazo molar. Si la ecografía y las pruebas seriadas HCG presentan dudas para el diagnóstico puede considerarse la realización de una amniografía. Se realiza una amniocentesis y, si se obtiene líquido amniótico, se presume que el embarazo es normal. En la mayor parte de los centros, se abandonó la amniografía debido a la precisión de la ecografía en la actualidad. Se utiliza también en la actualidad la resonancia magnética nuclear; sin embargo, existen diversos autores que lo consideran un estudio costoso y no decisivo para el manejo de la enfermedad no metastásica. El grupo de Kohorn y col., realizando una revisión en todas las publicaciones inglesas y alemanas, observó que las lesiones evaluables por resonancia presentaban valores de HCG que obligaban a la utilización de un quimioterápico posterior, por lo que la imagen no cambiaba la conducta. Por otro lado con valores de HCG < 700 m IU/ml, las lesiones intramiometriales podían no ser visualizadas por el método. Expusieron así una sensibilidad del método no mejor del 70% y una especificidad aún menor, por lo que confirmaban el valor confiable y definitivo para el enfoque terapéutico de las determinaciones con HCG. Sin embargo, no negaban el valor de la resonancia magnética en la enfermedad metastásica para su estadificación y manejo. Antes del tratamiento, se debe realizar una cantidad de estudios de base. La radiografía de tórax puede revelar enfermedad metastásica, edema pulmonar o embolia trofoblástica. Pueden aparecer anomalías o trastornos cardiacos secundarios al hipertiroidismo o la hipertensión grave incluida por el embarazo. Las pacientes con taquicardia supraventricular pueden beneficiarse mediante el tratamiento con un betabloqueante antes de la evacuación quirúrgica. Antes de la evacuación, también debe evaluarse si existen problemas en la coagulación. El tratamiento de reposición de sangre puede indicarse sobre la base de hallazgos clínicos y debido a la presencia de anemia. Los quistes teca-luteínicos ocurren en alrededor del 25% al 60% de las pacientes con mola hidatiforme; la hemorragia y el riesgo de que se rompan pueden requerir manejo quirúrgico. Estos quistes teca-luteínicos se deben a los niveles elevados de HCG que producen una respuesta fisiológica exagerada en el ovario. Estos quistes pueden experimentar regresión en forma lenta luego del descenso de la HCG, y no son necesarias su remoción ni su descompresión en el momento de la histerectomía. (16)

ACTUALIDADES EN ULTRASONOGRAFIA Y ENFERMEDAD TROFOBLASTICA

El ultrasonido juega un papel importante en el manejo, identificación, vigilancia y diagnóstico de la enfermedad trofoblástica gestacional en cualquiera de sus variantes. Los datos que sugieren enfermedad molar aparecen desde el 1er trimestre, el signo de copos de nieve aparece en el 2do trimestre, entre los datos característicos incluyen una cavidad uterina con una masa heterogénea, así como espacios anecoicos de diferente tamaño y forma sin un desarrollo fetal, así como la presencia de quistes tekaluténicos bilaterales, los cuales son secundarios a una elevación de los niveles de B hCG. El diagnóstico depende de la experiencia del examinador y de esta manera haber una correlación histopatológica del 80% en mola completa y del 30% en mola parcial. En un principio la mayoría de las molas hidatidiformes que no se sospechaban antes de la evacuación, eran confundido con un aborto espontáneo o un embarazo anembriónico. Actualmente se intenta que la mayoría de las enfermedades trofoblásticas sean diagnosticadas previa evacuación por medio de la ultrasonografía desde el 1er y 2do trimestre hasta en un 40-60% de los casos cuando se practica de rutina. Se calcula que la media del diagnóstico de enfermedad trofoblástica es a las 10 SDG, que el diagnóstico final por medio de resultado histopatológico muestra un total de casos de mola hidatidiforme de 859, de los cuales 253 son mola completa 29%, 606 mola parcial 71%, aproximadamente el 40% de los casos fueron evacuadas con previo diagnóstico por USG, incluyendo 80 % de mola completa y 30% de mola parcial, se observa que mientras el embarazo sea mayor, la tasa de detección aumenta, mostrando que un 35% fue diagnosticado antes de la semana 14, mientras que el 60% fue después de este tiempo. También se identificó el potencial del ultrasonido para identificar falsos positivos, siendo el 10% de los abortos espontáneos diagnosticados como mola hidatidiforme, con el transcurso del tiempo ha mejorado la detección temprana de este tipo de padecimientos, lo cual está dado por la creciente especialización de los ecografistas obstetras, así como el aumento en la experiencia para reconocer este tipo de patologías y con las mejoras en la tecnología, sin embargo las tasas de detección no irán en aumento, debido a los aspectos intrínsecos de la mola hidatidiforme en etapas tempranas, ya que se observa que las que son identificadas por ultrasonido, han mostrado vellosidades hidrópicas más marcadas, lo cual aumenta con la edad gestacional, los que no se detectan por ultrasonido no mostraban cambios significativos de las vellosidades hidrópicas. En un estudio en reino unido para valorar especificidad del ultrasonido, se observó que de las mujeres en quien se sospechaba mola hidatidiforme, siendo 56 pacientes, se corroboró histopatológicamente el diagnóstico en 27 (48%). La sensibilidad global y el valor predictivo positivo para el diagnóstico ecográfico fue de 44% y 48% respectivamente.

La ecografía es adicionalmente útil en modo B Doppler para el diagnóstico de mola hidatidiforme, ya que en el 2do trimestre existen las altas velocidades y baja resistencia al flujo en la circulación arterial uterina. La mola invasora aparece como áreas focales con aumento de la ecogenicidad del miometrio que pueden ser similares a los del tumor

trofoblástico del sitio placentario, la lesión suele ser heterogénea con pequeñas cavidades llenas de líquido, el Doppler color puede ser utilizado para evaluar la extensión de la lesión y la respuesta que tenga a la quimioterapia.

Es importante hacer un diagnóstico previo a la evacuación uterina, ya que en algunos casos el material que es enviado para estudio histopatológico es muy poco, por lo que una mola hidatidiforme puede no ser identificada con un riesgo incrementado de presentar complicaciones en comparación con los casos previamente identificados ya que en estos casos se lleva un seguimiento con medición de fracción beta sérica. Se calcula que pueden llegar a identificarse un 90% de los casos cuando se utiliza en conjunto la ecografía con la elevación de la concentración sérica de hCG de más de 2 desviaciones estándar de la media, así como una concentración baja de fetoproteína sérica.

En un estudio se informó que un aumento de tamaño uterino, presencia de nódulos, hipervascularización en el miometrio o en el endometrio en el examen con Doppler se asocia a un mayor riesgo de presentar enfermedad trofoblástica persistente.

En un estudio con 350 casos de enfermedad trofoblástica de varios tipos, la ecografía mostro tejido molar limitado a cavidad endometrial, mientras que en los casos de coriocarcinoma o de mola invasiva se aprecia la invasión al miometrio; en particular las molas persistentes o coriocarcinoma muestran anormalidad en el flujo sanguíneo uterino con aumento del mismo con una reducción de la resistencia al flujo, los cuales posteriormente a la evacuación vuelven a la normalidad, existiendo una correlación con la disminución de los niveles de hCG y los hallazgos en el Doppler. Se sugiere que la resistencia de la arteria uterina es menor en los casos de enfermedad trofoblástica de características malignas o en caso de la persistente que requieren tratamiento con quimioterapia en comparación con los que solo necesitan evacuación, por lo que puede tomarse como un factor de riesgo adicional.

El tratamiento de pacientes de bajo riesgo se lleva a cabo con terapias simples por lo general metotrexato, ácido fólico, mientras que las pacientes con alto riesgo utilizan terapias con múltiples fármacos por lo general etopósido, metotrexato, dactinomicina, (actinomicina- D), ciclofosfamida y vincristina.

La supervivencia global se dice que es del 100%, varias publicaciones describen el uso de un examen ecográfico, incluyendo el Doppler color para la evaluación del flujo sanguíneo uterino para la predicción y vigilancia de la respuesta a la quimioterapia, así como para indicar la presencia de tumoraciones nuevas o residuales, así como datos de enfermedad extrauterina, sin embargo la medición en suero de hCG tiene mayor sensibilidad como parámetro para determinar la ausencia de enfermedad. En ocasiones permanecen lesiones uterinas vasculares, con la necesidad de embolización o incluso histerectomía para controlar el sangrado.

Debido a la asociación del desarrollo fetal y una placenta molar en la mola parcial, siendo anomalías tríploides, a veces da lugar a abortos espontáneos y en caso de continuar la gestación, se presentan anomalías estructurales en el feto.

El mosaicismo placentario para mola completa es raro, pero es bien reconocido y demostrado genéticamente, tales embarazos se presentan aparentemente normales, un feto bien desarrollado en asociación con cambios difusos por ecografía en cuanto a la placenta, aunque el resultado aun es desconocido.

LA DISPLASIA MESENQUIMAL PLACENTARIA: es el contraste del mosaicismo, por ecografía se observa placenta difusa con lesiones quísticas que afectan el parénquima, con vasos coriales prominentes, con cambios moleculares en la placenta en asociación con un feto aparentemente normal. Existen 70 casos documentados, una prevalencia de 1 en 4000-5000 nacidos vivos, los hallazgos histológicos incluyen vellosidades hidrópicas sin hiperplasia del trofoblasto, los niveles de hCG se elevan en 40% de las pacientes, así como también hay elevación de alfa-fetoproteína. Las complicaciones son comunes como prematuridad 75%, RCIU 20%, muerte fetal intrauterina 30%, con predominio de fetos femeninos.

NEOPLASIA EPITELIAL MALIGNA: Se presenta con diferenciación anormal del trofoblasto, con ausencia de vellosidades coriónicas (coriocarcinoma) o trofoblasto intersticial extravelloso (tumor trofoblástico del sitio placentario), en raras ocasiones se encuentra enfermedad fuera del útero, sin embargo por ser malignas pueden llegar a metastásicas y a distancia, puede surgir de cualquier forma de concepción, incluyendo mola parcial, completa, embarazo a término, muerte fetal, aborto espontaneo, embarazo ectópico, esta se puede presentar después de un largo periodo después del último embarazo conocido, se manifiestan con un nódulo hemorrágico, que puede estar comunicado con el útero o aparecer dentro del miometrio, histológicamente el tumor muestra anormalidades en las vellosidades del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto, el tumor viable se observa en la periferia del nódulo y dentro de los espacios vasculares en el miometrio adyacente, el tumor no tiene una vascularidad intrínseca, las metástasis tempranas pueden ser en el cuello uterino, así como en vagina, a distancia puede presentarse como una hemorragia cerebral aguda, cor pulmonale. Ecográficamente aparece como una lesión en el útero, heterogénea con áreas de necrosis y hemorragia.

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO: este suele presentarse con amenorrea o meses a años de sangrado irregular, después del último embarazo, el tiempo de presentación es de 3 a 4 años, con niveles ligeramente aumentados de hCG, histológicamente hay infiltración del miometrio por células trofoblásticas, la mortalidad está relacionada con el intervalo de aparición y el embarazo anterior, por ecografía no hay datos sugestivos, solo con aparición de una masa con aumento de vascularización, siendo la TAC Y RM la principal modalidad para el diagnóstico, puede llegar a presentarse invasión a órganos adyacentes, siendo resistente a la quimioterapia, por lo que la cirugía es el tratamiento de elección. (14)

1.10 CONTROL CLÍNICO Y BIOLÓGICO SUBSECUENTE AL ABORTO O LEGRADO MOLAR

La curación clínica y biológica en mola hidatiforme se hará evidente por los siguientes signos físicos y de laboratorio:

- a) La ausencia de metrorragia. Cuando una mola es expulsada en su totalidad, o bien se ha practicado un legrado cuidadoso completo.
 - b) El nivel de concentración de gonadotrofinas coriónicas, eliminadas por la orina, baja de manera progresiva hasta llegar a un nivel de cero, o muy cerca de él, en un lapso de treinta días.
 - c) La involución uterina se realiza de una manera normal
 - d) El legrado de control que practicamos a los treinta días de la expulsión espontánea o quirúrgica, de una mola vesicular, nos demuestra la ausencia de tejido trofoblástico.
- (13)

1.11 ULTRASONOGRAFIA Y LA MEDICION DE FRACCION BETA DE GONADOTROPINA EN LA NEOPLASIA POR ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL

La neoplasia trofoblástica gestacional es una complicación rara de la gestación, sin embargo el riesgo de presentarla posterior a una enfermedad trofoblástica es mayor, se estima que de 6-36% de las pacientes pueden llegar a desarrollar la misma, en donde persiste la elevación de la (B-hCG), cuando el tratamiento no es efectivo pueden llegar a desarrollar enfermedad metastásica, e inclusive la muerte; por lo que la monitorización de la (B-hCG) es el método al alcance de todos para el seguimiento de la enfermedad molar.

En un estudio que evalúa a 189 pacientes, en donde la finalidad es de valorar la efectividad del ultrasonido para identificar a las pacientes con alto riesgo de presentar enfermedad neoplásica, el cual abarca el periodo comprendido de 1992-2004, en el hospital san Rafael en Millán, Italia; en donde el ultrasonido transvaginal es usado para descartar la presencia de quistes tecaluteínicos los cuales se consideran cuando su medición es mayor a 3mm, los cuales generalmente revierten posterior a evacuación y

curación que va de la mano con una disminución de la (B-hCG), así como de retención de tejido trofoblástico y la presencia de nódulos miometriales, esto hasta 3 semanas después de la evacuación, en donde se lleva a cabo una valoración cuidadosa de la longitud uterina, así como de la presencia de datos positivos como pueden ser lesiones hiperecogénicas, identificadas en el miometrio, en las imágenes con Doppler se observa un aumento de la vascularización, ya sea en miometrio e endometrio

Entre los factores de riesgo para enfermedad persistente se consideran la edad materna mayor de 40 años, grupo sanguíneo A o AB, mayor tamaño del útero para la edad gestacional, presencia de quistes tecaluteínicos, afección miometrial vista pos USG, así como la persistencia de sangrado transvaginal post evacuación.

En este estudio se identificó que la edad materna de mayor riesgo es > 40 años, así como también se identificó que una evacuación posterior a las 12 SDG es de riesgo potencial para desarrollar enfermedad neoplásica. Los grupos sanguíneos A o AB no mostraron un aumento del riesgo significativo. Un aumento uterino desproporcionado para la edad gestacional, se mostro en 26.3% de las pacientes, con resolución espontanea, mientras el 57.1% requirió quimioterapia; la presencia de quistes tecaluteínicos así como la persistencia de sangrado transvaginal no mostro significancia estadística. La precisión de la ultrasonografía para detectar neoplasia trofoblastica, muestra una especificidad de 96.5 % y una sensibilidad de 53.9%

Es importante una identificación oportuna de los factores de riesgo para presentar enfermedad neoplásica para llevar un seguimiento adecuado con énfasis en las pacientes con mayor riesgo. (15)

Después del año 2000, la FIGO establece los criterios para pensar en una neoplasia trofoblastica incluyen:

- Persistencia de B hCG después de 3 semanas post evacuación de 2000 U/L
- Niveles elevados persistentes de B hCG 1-7-14-21 días post evacuación
- Aumento secuencial de B hCG cada 2 semanas que persiste 2-4 meses post evacuación

1.12 RETENCIÓN DE RESTOS CORIÓNICOS

1.- Reparición de la metrorragia. Se presenta a los pocos días de la expulsión de la mola, o bien, después del legrado, y tiene las mismas características que las metrorragias iniciales.

2.- La dosificación de gonadotrofinas nos demuestra una curva de nivel de concentración, muy alta y prolongada.

3.- El útero no vuelve a su tamaño normal, queda grande, es decir, existe subinvolución uterina.

4.- El estudio histológico del producto del legrado nos demuestra la presencia de restos coriales activos. (13)

1.13 VALORACION DE LA EXTENSION DE LA ENFERMEDAD

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional, se deben hacer una serie de estudios para determinar la extensión de la enfermedad, lo cual se basa en el sistema de clasificación de la FIGO, así como el sistema para el pronóstico de la enfermedad aprobado por la OMS, lo cual deberá incluir:

- Historia clínica
- Examen físico
- Cuantificación de fracción B-hCG cuantitativa
- PFH
- Pruebas de función renal
- Plaquetas
- Revisión de muestras de patología disponibles
- Ecografía pélvica: para detectar afección a nivel uterino para determinar el alcance, riesgo de perforación, cáncer, así como para determinar quienes requerirán de HTA, citorreducción tumoral.
- TL de tórax: para determinar la presencia de METS, en caso de sospecha a pesar de ser esta negativa, solicitar una TAC, ya que aproximadamente el 40% de las pacientes con TL de tórax negativa muestran lesiones de METS en la TAC, las METS en otros órganos son raras

- RM de cerebro
- TAC abdominopelvica se indican para descartar lesiones a estos niveles (hígado y otros órganos abdominopelvicos) cuando se corrobora la presencia de METS a nivel pulmonar

No existe indicación para realizar nuevo LUI después de la evacuación molar a menos que exista sangrado excesivo con retención de tejido molar.

- Análisis de líquido cefalorraquídeo: se utiliza a veces para corroborar afección a este nivel
- Proyecciones adicionales tales como 18F-Fluoro-tomografía por emisión de positrones puede ser útil para identificar los sitios con enfermedad activa metabólicamente o identificar metástasis

1.14 TRATAMIENTO

TIPO DE TRATAMIENTO DE ACUERDO AL RIESGO DE RESISTENCIA DE ENFERMEDAD METASTASICA

Existe un sistema que determina el riesgo de resistencia al tratamiento y este es cuando tienen menos de 7 puntos, bajo, puntuaciones mayores a 6 puntos se considera de alto riesgo, las pacientes con enfermedad no metastásica pueden ser tratados con un agente único, con tasas de curación del 80-90%, las pacientes de alto riesgo con enfermedad metastásica, requieren tratamiento con fármacos múltiples, con probable radioterapia adyuvante y/o cirugía, se cree que cuando presentan niveles mayores de 100,000 mUI de fracción b-hCG tienen un riesgo aumentado de presentar resistencia, por lo que debe tratarse inicialmente con multiagentes. Este sistema se utiliza para determinar la terapia óptima inicial, con mejores resultados y mínima morbilidad. (17)

1.15 DIAGNOSTICO

NEOPLASIA TROFOBLASTICA

Como la mola invasora no suele dar síntomas, el diagnóstico a menudo es incidental, luego de la histerectomía, debido a complicaciones hemorrágicas. Si no existe enfermedad metastásica, las pacientes requieren seguimiento posquirúrgico y un tratamiento similar al de las molas completa y parcial.

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO

El alto índice de sospecha puede basarse en la presentación clínica característica. El diagnóstico histológico se obtiene mediante raspado uterino. También puede lograrse por medio de la histeroscopia, pero generalmente se obtiene mediante histerectomía. Cuando se sospecha esta patología deberían buscarse metástasis y realizar HCG seriada. La ecografía transvaginal no muestra patrón específico. (17)

CORIOCARCINOMA

Debe considerarse en toda mujer en edad fértil que presenta enfermedad metastásica a partir de un tumor primario desconocido o mal documentado. El diagnóstico de coriocarcinoma suele basarse en la evolución, los estudios por imágenes y las determinaciones de HCG. Aunque a veces es posible la confirmación histológica, no es necesaria, debido a 2 grandes complicaciones:

- 1.- Riesgo de sangrado profuso en el sitio de la biopsia.
- 2.- Material insuficiente (hemorragia y necrosis), lo que demora el diagnóstico.

MOLA HIDATIDIFORME

La urgencia de la evacuación uterina depende del entorno clínico. Las pacientes que presentan hemorragia y evidencia de contracciones uterinas deben evacuarse con rapidez, siempre que la paciente esté estable. Las pacientes sintomáticas en las cuales se realiza el diagnóstico mediante una ecografía prenatal de rutina, pueden evacuarse dentro de las 24 a 48 h.

El método de elección es la succión con raspado; Si el sangrado uterino es nulo o es leve, no se administra oxitócina intravenosa hasta que se inicia el procedimiento de succión y raspado. Si la paciente presenta hemorragia vaginal grave, puede ser necesario comenzar con la oxitócina antes de la evacuación quirúrgica. Aunque el fármaco puede disminuir la hemorragia, también puede aumentar el riesgo de embolia trofoblástica, en especial si la paciente presenta el útero de tamaño aumentando, pero este riesgo no tiene evidencia científica comprobada. La técnica de succión y raspado debería ser específica para la mola hidatiforme. Luego de dilatar el cuello para permitir la inserción de una cánula de succión de 10 a 12 mm a través del orificio cervical interno, se inicia la succión y se evacua el contenido uterino por medio de la rotación suave de la cureta sin introducirla más. Esta técnica limita el riesgo de perforación uterina. Existe un riesgo significativo de perforación en las pacientes con mola hidatidiforme, en especial ante focos de enfermedad molar invasora. Debe comenzarse con una infusión de oxitócina al mismo tiempo que se realiza el procedimiento de succión. Luego de completar la evacuación, puede usarse una cureta grande para remover en forma suave cualquier remanente de tejido molar. (17)

La evacuación de una mola hidatidiforme sin el uso de una cureta de succión es potencialmente problemática. La evacuación de un embarazo molar muy grande con una cureta tradicional puede arriesgar a una paciente muy joven a presentar una lesión uterina

Grave y a una histerectomía. Este riesgo existe debido a la posibilidad de que la enfermedad molar haya invadido el miometrio, potencialmente en toda su extensión. Sobre la base de este riesgo, ante la falta de un aparato de succión, se recomienda la histerectomía para evacuar un útero con un tamaño mayor que el correspondiente a 14 semanas de gestación. En las pacientes que son buenas candidatas para la cirugía y que no desean más hijos, se debe considerar la realización de una histerectomía primaria para la terminación de un embarazo molar. Aunque las pacientes presentan el riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional persistente, este es significativamente menor con respecto a las pacientes que se someten a evacuación. Además, si luego se indica quimioterapia, se requieren menos ciclos para el tratamiento exitoso. Aunque la histerectomía elimina el riesgo de invasión local de la enfermedad, no elimina el riesgo de enfermedad metastásica. Se sugirió quimioterapia profiláctica (administración de quimioterapia con un solo agente inmediatamente antes o después de la evacuación de la mola hidatidiforme). Este tratamiento reduce el riesgo de secuelas neoplásicas (desde 15% a 20% hasta el 1% a 2%). Estas pacientes requerirán determinaciones de HCG. En otras palabras, la quimioterapia profiláctica no sustituye en forma apropiada el seguimiento postevacuación. Aunque es controversial el uso de quimioterapia profiláctica al momento de la evacuación en las molas de alto riesgo redujo la aparición de neoplasia trofoblástica gestacional del 50% al 10% a 15% comprobado en estudios aleatorizados. (17). Sin embargo, debería considerarse la quimioterapia profiláctica en las pacientes que se consideran en riesgo de mal cumplimiento, en especial si existen factores de alto riesgo para recurrencias. Además, existe la preocupación acerca de la posibilidad de inducción de resistencia a la quimioterapia en las pacientes que desarrollan un coriocarcinoma. Con respecto a las situaciones de fetos gemelares con molas coexistentes, puede ser útil realizar una ecografía obstétrica completa para evaluar malformaciones fetales y para caracterizar la placenta. Debe evitarse el manejo apresurado de los embarazos gemelares que coexisten con una mola completa hasta que se evalúen por completo, debido a que el diagnóstico diferencial con una enfermedad molar parcial puede ser difícil. Un porcentaje significativo de las gestaciones múltiples con feto/mola puede generar un feto viable y, aunque es más frecuente la enfermedad maligna postmolar, se comunicó una respuesta excelente a la quimioterapia.

1.16 SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO

Luego de evacuar el tejido molar, las pacientes requieren determinaciones semanales de HCG hasta que este título sea negativo durante 3 semanas. Luego un control mensual hasta completar 6 meses de la negativización. Dentro de las primeras 8 semanas del seguimiento, el 65% y 70% de las pacientes deberían haber comenzado la regresión espontánea, de las restantes enfermas, entre 10% y 15% seguirán con títulos en descenso, mientras que entre 15% y 20% mostrarán una meseta o un aumento. Este último grupo requiere quimioterapia. Luego de la evaluación, las pacientes requieren anticoncepción efectiva. Si no existe una contraindicación para el uso de anticonceptivos orales, se prefiere este método. En los primeros trabajos retrospectivos, se incriminó a los anticonceptivos orales como causantes de aumentar la posibilidad de una NTG persistente. Informes retrospectivos posteriores en los inicios de la década de 1980 dejaron de apoyar la relación entre anticonceptivos orales y enfermedad molar persistente. En Gynecologic Oncology Group (GOG) condujo un estudio aleatorizado prospectivo que no reveló asociación alguna entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo mayor de requerir quimioterapia. En un informe más reciente se sugiere que puede existir una ventaja en el resultado en las pacientes que utilizan anticonceptivos orales luego de la evaluación.

TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO

El raspado o la resección endometrial selectiva mediante histeroscopia pueden ser curativos en pacientes con proliferaciones focales del sitio placentario. Dado que esta enfermedad suele dar metástasis tardías, tiende a ser de algún modo resistente a la quimioterapia y se recomienda la cirugía (histerectomía). En las mujeres que tienen deseos de fertilidad, el tratamiento es más difícil. Se puede realizar quimioterapia o raspado; en cambio, en las pacientes con metástasis, la histerectomía puede ofrecer poco o nada de mejoría en la supervivencia a largo plazo. El seguimiento se debe realizar a 5 años. (4)

1.17 QUIMIOTERAPIA

Las neoplasias trofoblásticas gestacionales son los primeros y únicos sólidos diseminados que han probado ser sumamente curables mediante quimioterapia, que es la modalidad principal del tratamiento para el coriocarcinoma y la mola invasiva. La tasa de remisión de neoplasias metastásicas es de buen pronóstico con el uso de quimioterapia en aproximadamente del 90%. A diferencia del coriocarcinoma y la mola invasiva, el tumor trofoblástico del sitio placentario es relativamente resistente a la quimioterapia, aunque se han publicado informes de casos de remisión completa en respuesta al tratamiento combinado con EMA y EMA-CO.

El tumor trofoblástico gestacional presenta un espectro amplio de comportamiento y las pacientes se asignan a grupos de bajo, medio o alto riesgo según los factores pronósticos. Hay muchos sistemas diferentes de calificación pronóstica, como los de la FIGO, la OMS y el de Bagshawe. Los factores pronósticos de la OMS incluyen edad, historia del embarazo, intervalo desde el embarazo anterior, nivel de HCG, grupo ABO, sitios de la metástasis tumoral, quimioterapia previa. Una puntuación total de hasta 4 se considera bajo riesgo, de 5 a 7 es riesgo medio y 8 ó más es alto riesgo. El sistema de calificación de Bagshawe es similar al sistema de calificación de la OMS. El sistema de calificación de la FIGO difiere del de la OMS en que se elimina el factor de riesgo de los grupos sanguíneos ABO y el factor de riesgo de metástasis hepática se eleva de 2 a 4 en el grupo de mayor riesgo. Una puntuación de 6 o menos se define como bajo riesgo y una puntuación de 7 o más se clasifica como de alto riesgo. La international Society for the Study of Trophoblastic Disease aconseja con énfasis a los investigadores de todo el mundo que utilicen este sistema de calificación. (4)

QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES DE BAJO RIESGO:

Los pacientes con enfermedad no metastásica (etapa 1) y de bajo riesgo (estadios II-III, la puntuación <7) deben ser tratados inicialmente con metotrexato como agente único (MTX) o actinomicina D (ACTD). Se han utilizado diferentes protocolos, siendo más eficaz MTX dos veces por semana, o ACTD y MTX 8 días/ ac. folínico, la mayoría son tratados con MTX por que tiene menos efectos secundarios que la actD, sin embargo esta debe ser utilizada cuando se tenga evidencia de enfermedad pre-existente hepática o con reacciones adversas conocidas al MTX, así como si presenta resistencia al mismo. Los efectos adversos de la ACTD son náuseas y vómitos severos, pérdida de cabello, prurito y aparición de una lesión acneiforme, el tratamiento se continua en intervalos de 2-3 semanas hasta que los niveles de hCG sean indetectables, se debe vigilar los niveles de hCG, la cual debe disminuir en un plazo de 18 días, en caso de persistir o elevarse, se iniciara nuevo ciclo, valorando el uso de otro agente, aumentar dosis del primero, así como se debe descartar resistencia al agente, por lo que se utilizaran MTX, ACTD y ciclofosfamida (MAC), o EMA/CO MTX (etopósido, ACTD, ciclofosfamida y vincristina), algo que puede favorecer la resistencia es el tener niveles elevados de hCG antes de iniciar el tratamiento o el diagnostico de coriocarcinoma. El uso de etopósido como EMA/CO aumenta el riesgo de presentar leucemia, CA de mama, colon y melanoma. En un estudio con un total de 745 mujeres con bajo riesgo, que se trataron entre 1965 y el 2010, se observó remisión completa con un solo agente de 501 pacientes de 558 (85.2%), con estadio I, 17 de las 21 pacientes (81%) con bajo riesgo en etapa II, 108 de las 136 pacientes (74%) de pacientes con bajo riesgo estadio III, 118 pacientes (15%) con bajo riesgo desarrollo resistencia al tratamiento con un solo agente, quienes alcanzaron la remisión de la enfermedad con combinación de agentes, con o sin histerectomía.

La histerectomía se utiliza como tratamiento inicial en 33 pacientes con estadio I que ya no quería preservar la fertilidad. Debido al riesgo de la enfermedad metastásica oculta, los autores administran la quimioterapia adyuvante con MTX en dosis altas IV / FA o ACTD en bolo al momento de la cirugía. La histerectomía también se debe tener en cuenta cuando el útero está ampliamente afectado por el tumor para prevenir o tratar hemorragia, perforación y / o infección. Bajo estas circunstancias, la histerectomía puede acortar la duración del tratamiento con quimioterapia en pacientes con resistencia a la monoterapia. En resumen, las tasas de curación para los dos, tanto no metastásico y de bajo riesgo metastásico deben aproximarse al 100% con el uso de un solo agente MTX y ACTD administrado secuencialmente y el uso de protocolos con multiagentes cuando la resistencia a los agentes individuales se desarrolla. Aproximadamente el 10% al 30% de pacientes de bajo riesgo desarrollan resistencia al agente inicial utilizado y por lo tanto requieren un segundo fármaco, y del 15% al 20% requieren quimioterapia de fármacos múltiples, con o sin histerectomía para lograr la remisión. Los pacientes más propensos a presentar resistencia a la monoterapia son aquellos que tienen puntuaciones más altas de riesgo.

QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES DE MEDIANO Y ALTO RIESGO:

Las pacientes con alto riesgo de metástasis (FIGO estadio IV y estadios II-III, la puntuación de > 6) deben ser tratados inicialmente con quimioterapia con o sin radioterapia adyuvante terapia y / o cirugía. Durante los años 1970 y 1980 la primera línea multiagentes régimen consistía de MTX, ACTD y ciclofosfamida o clorambucil, (MAC) que logró tasas de curación en este grupo de pacientes de 50% a 71%. En la década de 1980 se encontró que el etopósido era un agente muy eficaz para cuando se utiliza como un solo agente en pacientes con bajo riesgo y en combinación con MTX, ACTD, ciclofosfamida, y vincristina (EMA / CO). EMA / CO es ahora la combinación preferida de quimioterapia para pacientes de alto riesgo metastásico con un 80% a 90% de remisión. La mayoría de los informes coinciden en que la mortalidad se produce casi exclusivamente en aquellos pacientes con alto riesgo, las puntuaciones que se caracterizan por un diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma son lesiones cerebro y / o hígado. Requiriéndose la administración de quimioterapia intensiva, en intervalos de 2-3 semanas, no existe tratamiento en caso de toxicidad en medula ósea, renal o hepática

La neutropenia que requiere un retraso de 1 semana de tratamiento, la anemia que requiere transfusiones, la neutropenia sin trombocitopenia se producen en sólo el 14%, 5,8% y 1,9% de los ciclos de tratamiento, respectivamente, los pacientes que desarrollan resistencia a EMA / CO puede ser tratado con EMA / EP, un régimen que sustituye la ciclofosfamida y vincristina en el día 8 con cisplatino o carboplatino y etopósido. Es obligatorio para continuar la quimioterapia para la enfermedad de alto riesgo por lo menos 2 a 3 cursos después de la primera cifra normal de hCG fin de reducir la probabilidad de recaída

1.18 METASTASIS

METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO

Cuando las metástasis están presentes, ya sea la irradiación de todo el cerebro (3000 cGy en fracciones de 200 cGy) o la extirpación quirúrgica con radioterapia estereotáctica en pacientes seleccionados se da generalmente de forma simultánea con el inicio de la quimioterapia sistémica. Una alternativa a la irradiación del cerebro es la escisión quirúrgica, sobre todo en aquellas pacientes con lesiones únicas y localizadas

METÁSTASIS PULMONARES

La cirugía es también un complemento importante a la quimioterapia en el tratamiento de nódulos pulmonares, sobre todo si se muestra resistente a quimioterapia, existen criterios para predecir el éxito:

- (1) buena candidata quirúrgica
- (2) tumor primario está controlado
- (3) no hay evidencia de otros sitios de metástasis
- (4) metástasis se limita a un solo pulmón
- (5) nivel de hCG es inferior a 1000 mUI / ml.

La remisión completa se logró en 14 de 15 (93%) pacientes que cumplían todos los criterios. Un nivel no detectable de hCG en 2 semanas después de la resección de un nódulo solitario es altamente predictivo de un resultado favorable. La resección pulmonar también puede establecer el diagnóstico en los casos en que se requiera un histopatológico. Un ejemplo de esto sería un paciente con un elevado nivel de hCG y sin antecedentes de un embarazo reciente. Rara vez es necesaria la toracotomía y debe realizarse en casos seleccionados, porque la mayoría de las lesiones pulmonares son tratados con éxito con la quimioterapia.

METÁSTASIS HEPÁTICAS

A pesar de que la afectación hepática representa tal vez el problema más grave, el tratamiento con quimioterapia por sí sola, reporta un 90% y 62.4% de remisión, con quimioterapia intensiva primaria. La intervención quirúrgica se limita a los pacientes con hemorragia aguda, o por lesiones periféricas que son resistentes a los medicamentos. La Embolización es eficaz en el control de la hemorragia

1.19 COMPLICACIONES

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Las mujeres pueden presentar complicaciones relacionadas con la enfermedad, lo que puede requerir tratamiento de urgencia, incluyendo la intervención quirúrgica o radiológica. El sangrado uterino o de los sitios de metástasis es, con mucho la complicación más común. Las pacientes en quienes la preservación de la fertilidad es una meta y que están hemodinámicamente estables pueden ser candidatos para embolización de la arteria uterina.

METÁSTASIS VAGINALES: no debe hacer una biopsia, ya que son altamente vasculares y pueden sangrar profusamente. Cuando la hemorragia no puede ser controlada por unas medidas simples, la embolización de los vasos pélvicos o escisión local amplia pueden ser requeridos.

SANGRADO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS: son más problemáticos, a veces requiere ya sea la resección local o arterial hepática selectiva

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO: histerectomía es el tratamiento de primera línea en la enfermedad metastásica debido a que estas neoplasias son relativamente quimiorresistente. En el momento de la cirugía los ganglios linfáticos pélvicos debe ser muestreados porque estos tumores pueden propagarse a través linfáticos. La tasa de supervivencia para las pacientes con enfermedad no metastásica tratados con histerectomía por sí sola es aproximadamente 100%. Las pacientes con enfermedad metastásica todavía pueden lograr la remisión con quimioterapia intensiva, sobre todo cuando son diagnosticados dentro de los primeros 4 años del antecedente obstétrico previo. Los factores de riesgo para enfermedad metastásica en pacientes con PSTT incluyen intervalo de embarazo anterior de más de 2 años, la invasión profunda del miometrio, necrosis tumoral, y el recuento mitótico de más de 6 de 10 campos. En la actualidad un régimen que contiene platino, tales como EMA / EP, es el tratamiento de elección, con tasas de supervivencia cercana al 50% y 60%. (19)

1.20 SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

Después de alcanzar 3 semanas consecutivas niveles no detectables de hCG y la finalización de la quimioterapia, los niveles de hCG cuantitativas deben ser obtenidas en intervalos de un mes durante 12 meses para los pacientes con estadio I a III y 24 meses para las pacientes en estadio IV, antes de permitir el embarazo. En general, el riesgo general de recaída se presenta de un 3% a 9% en el primer año después de completar la terapia, pero es poco común después 12 meses de los niveles normales de hCG. Los exámenes médicos se deben realizar en intervalos de 3 meses durante el período de pruebas de la hCG. Otras pruebas, como radiografías se indican en circunstancias especiales solamente. La anticoncepción es obligatoria durante el tratamiento y durante los 12 o 24 meses de seguimiento después de terminar la quimioterapia, preferiblemente con el uso de anticonceptivos orales. Los dispositivos intrauterinos no debe ser insertado hasta el nivel de hCG es indetectable. Debido al riesgo de 1% a 2% de presentar nuevamente trofoblástica gestacional en un embarazo posterior, una ecografía pélvica Se recomienda en las concepciones posteriores a las 10 semanas para asegurar el desarrollo normal del feto. Los productos de la concepción de futuros abortos espontáneos deben ser revisados por los patólogos, y las placentas de embarazos futuros deben ser examinados. Por último, un nivel de hCG en suero debe ser obtenido a las 6 semanas después de la finalización de todos los embarazos en el futuro, momento en el que no sean detectables. Se debe sospechar de coriocarcinoma si un paciente con antecedentes de embarazo molar o GTN se presenta con sangrado inusual o signos de la enfermedad metastásica después de un embarazo a término o aborto espontaneo.

1.21 LA PERSISTENCIA DE NIVELES BAJOS DE HCG (GTN DE REPOSO)

Hay un subgrupo de pacientes con una historia de embarazo molar en los que la mesetas nivel de hCG en niveles muy bajos durante varias semanas o meses. La enfermedad Metastásica suele ser negativa, la fracción b - hCG está presente, pero es predominantemente la forma no hiperglicosilada, Estas pacientes se caracterizan por tener " GTN en reposo ", La fuente de la hCG es de suponer que se trata de tejido trofoblástico viable que es resistente a la quimioterapia, en la mayoría de estas pacientes, el nivel de hCG es indetectable espontáneamente. Sin embargo de un 6% a 19% de las mujeres con GTN en reposo con el tiempo desarrollará enfermedad activa que se refleja en el aumento de los niveles de hCG, que se caracteriza ahora por un alto porcentaje de la forma de hiperglicosilada de hCG, Los falsos positivos de los niveles elevados de hCG son causados por varias condiciones, incluyendo la presencia de anticuerpos circulantes heterófilos o elevación de reacción cruzada luteinizante (LH) los niveles de hormonas en la peri menopausia /las mujeres menopáusicas (19)

1.22 EMBARAZO POSTERIOR

Las pacientes con antecedentes de embarazo molar tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo embarazo molar de aproximadamente 1 en 1000 a 1 en 100 en subsiguiente embarazo, Este aumento del riesgo puede ocurrir incluso con un compañero diferente, lo que sugiere que el óvulo es la clave para esta enfermedad. A pesar de un mayor riesgo puede anticipar los resultados reproductivos en el futuro. En un estudio se observa que de 2657 embarazos posteriores, en mujeres tratadas con quimioterapia, se presentan nacimientos vivos en el 76.7%, un 5.3% los nacimientos prematuros, partos de fetos muertos, abortos espontáneos 1.3% 14.2% y malformaciones congénitas en el 1.8%. Estas tasas son comparables con los de la población en general excepto por el aumento del riesgo de muertes fetales. La tasa de infertilidad secundaria entre las mujeres que recibieron quimioterapia fue de sólo el 7%. Woolas y colegas informan que hay diferencia en las tasas de concepción o de los resultados del embarazo entre las mujeres tratadas con un solo agente de la quimioterapia y los de poliquimioterapia. Ocasionalmente, los pacientes quedan embarazadas antes de los 12 meses recomendados del seguimiento. Matsui y colegas han demostrado que los embarazos que ocurren dentro de los 6 meses siguientes a la remisión están en mayor riesgo de anomalías como abortos espontáneos, óbitos y que se repita la enfermedad trofoblástica.

1.23 CONSECUENCIAS PSICOLÓGICAS

Las mujeres puede experimentar alteraciones del ánimo significativo, problemas sexuales, además de sus preocupaciones sobre el futuro de la fertilidad, las pacientes y sus parejas deben enfrentarse a la pérdida de un embarazo, al mismo tiempo que se enfrentan a la amenaza de malignidad. Los importantes niveles de ansiedad, fatiga, ira, confusión, problemas sexuales, el embarazo y la preocupación por el futuro puede durar durante períodos prolongados de tiempo. Los pacientes con enfermedad metastásica y enfermedad activa están particularmente en riesgo de graves reacciones psicosociales por lo que deben ser vistas en conjunto con el servicio de psicología. (19)

1.24 INDICACIONES DE HISTERECTOMÍA

- Fertilidad cumplida
- Primera opción terapéutica para el TTSP en cualquier estadio

- Persistencia de foco residual uterino resistente a la quimioterapia
- Control de complicaciones (hemorragia y necrosis tumoral).
- Enfermedad extrauterina con pobre o mala respuesta a quimioterapia.
- Tumor extendido y enfermedad diseminada. (3)

2. ANTECEDENTES

La incidencia de la mola hidatidiforme y el coriocarcinoma has disminuido aparentemente en los últimos 30 años, siendo más frecuente en los extremos de la vida, en las mujeres de 21-35 años el riesgo para mola completa es de 1.9 veces, mientras que para mujeres de 40 años, es de 7.5 veces, así como un embarazo molar predispone a otro embarazo molar, siendo el riesgo del 1%, después de un aborto espontaneo el riesgo es de 2-3 más en comparación a las mujeres sin antecedentes. (5)

La edad materna continúa siendo el factor asociado de riesgo de mayor connotación en el embarazo molar. Los embarazos por debajo de los 15 años exhiben un moderado incremento sustancial. En Venezuela la distribución por grupos etáreos oscila entre 14 y 43 años como edades extremas. Se ha reportado que el rango de edad con mayor frecuencia se ubicó entre los 16 y 30 años. En una revisión de 13 centros hospitalarios venezolanos se expresa que la prevalencia de la mola es mayor en pacientes jóvenes. (4).

El antecedente de enfermedad molar previa aumenta el riesgo de desarrollar un embarazo molar posterior de 1 a 50 embarazos; después del segundo embarazo molar el riesgo es de 1 en 6; y con el tercero el riesgo es tan alto como 1:2.13. La incidencia de tumor trofoblástico gestacional varía geográficamente y la mola invasiva aparece en uno de 40 embarazos molares, uno en 15,000 abortos espontáneos y uno en 150000 embarazos normales. La incidencia en los E.U. es uno en 40000 embarazos, pero es mayor en el este. Existe un estudio para determinar la tasa de incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en el sudeste de Anatolia desde julio de 1998 a octubre de 2003. Durante ese periodo se identificaron 6016 partos y 73 casos de tumor trofoblástico gestacional, lo que representó una incidencia de este de 12,1 por cada 1000 partos. De estos casos, dos (2,7%) presentaron mola invasiva y cinco (6,9%) presentaron coriocarcinoma. El tumor trofoblástico gestacional se asocia con un antecedente de mola en el 50% de los casos, antecedentes de aborto espontáneo en 25%, parto a término en el 20% y embarazo ectópico en el 5%. Los tumores trofoblásticos del sitio placentario son poco frecuentes, aunque la etiología del tumor trofoblástico gestacional no se comprende bien, la aparición de este tumor se ha asociado con varios factores: edad reproductiva extrema (menos de 20 años y más de 40 años), embarazo molar previo, baja clase socioeconómica y grupos sanguíneos ABO. (4)

3. JUSTIFICACION

En nuestro hospital no se conoce la prevalencia de enfermedad trofoblástica así como las características descriptivas de la población. Es importante tener el conocimiento del comportamiento epidemiológico de la enfermedad Trofoblástica en nuestra unidad, debido a que somos un centro de referencia a nivel Nacional.

Conocer cuál es la población que se ha tratado en nuestra unidad permite establecer estrategias para contar con los insumos necesarios para el manejo integral de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Tratándose de una enfermedad potencialmente curable incluso con enfermedad metastásica permitirá dar un tratamiento más integral con menor porcentaje de complicaciones que en muchas ocasiones son por falta de recursos, incluso por no contar oportunamente con los medicamentos de Quimioterapia para su tratamiento inicial.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION: ¿Cual es la prevalencia de la enfermedad Trofoblástica Gestacional en el Hospital de la mujer SA en los últimos 5 años?

5. OBJETIVO

PRIMARIO:

- Analizar la prevalencia de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en el Hospital de la Mujer SA en el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2011.

SECUNDARIO:

- Conocer las características epidemiológicas de nuestras pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional del Hospital de la Mujer SA.

6. HIPOTESIS

HI: La Enfermedad Trofoblástica Gestacional es una entidad poco frecuente en el Hospital de la Mujer, SA.

HO: La Enfermedad Trofoblástica Gestacional es una entidad frecuente en el Hospital de la Mujer, SA.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1. DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio Observacional, Transversal y Retrospectivo durante el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2011.

7.2 METODOLOGIA:

El presente estudio se realizó en el Hospital de la Mujer S.A, mediante la revisión sistemática de expedientes tomados del área de archivo clínico del Hospital durante el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre del 2011.

Se inició con la recolección de datos, mediante la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes que contaron con diagnóstico de enfermedad Trofoblástica Gestacional, con dicha información se elaboró el formulario “sabana de datos”, el cual es útil, ya que de esta forma se puede acceder de manera fácil y rápida a los datos de las pacientes en estudio; dicha información se organizó y clasifíco, tomando como variables cualitativas el síntoma por el cual acudieron al hospital, los hallazgos por USG, resultado de patología, tratamiento quirúrgico, características de Rx de tórax, características de material evacuado, seguimiento post evacuación, complicaciones; como variables cuantitativas la edad de las pacientes , el número de gestaciones previas, los partos o cesáreas previas, niveles de PFH, fracción beta pre y post evacuación; posteriormente se realizó el análisis estadístico para determinar la prevalencia de la enfermedad Trofoblástica Gestacional.

7.4 DURACION DEL ESTUDIO: De enero del 2007 a Diciembre del 2011.

7.5 DISEÑO DEL ESTUDIO: Se trata de un estudio Retrospectivo, Observacional y Transversal.

7.5.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

INCLUSION:

Mujeres de 14 a 45 años de edad atendidas en el Hospital de la Mujer SA con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, que contaran con expediente clínico completo, incluyendo el reporte de patología, niveles de Fracción beta de HGC y estudios de imagen como mínimo USG abdominopélvico.

EXCLUSION:

Expedientes incompletos sin reportes de patología en donde se sustentara el diagnóstico.

7.5.2 POBLACION DE ESTUDIO:

Mujeres de 14 a 45 años de edad atendidas en el Hospital de la Mujer SA.

8. RESULTADOS

Se reunieron 150 expedientes durante el periodo de 5 años de pacientes que habían sido valoradas con el diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional. De los cuales solo 111 reunían los criterios de inclusión. Los expedientes eliminados tenían como diagnóstico inicial Enfermedad Trofoblástica Gestacional, aunque el reporte Histopatológico final fue restos ovulares a causa de Abortos Incompletos.

Durante el periodo de enero del 2007 a Diciembre del 2011 58839 mujeres fueron valoradas en el Hospital de la mujer, la prevalencia observada durante este periodo fue del .18%, con un media de 22.2 casos anuales diagnosticados y tratados en nuestro Hospital.

El grupo de edad con un mayor porcentaje de presentación fue el de los 14 a 20 años con un 51% seguido del grupo de 21 a 26 años con un 22% del total de las pacientes. La paciente con menor edad registrada fue a los 14 años y la mayor a los 44 años de edad. Tabla 1 Los hallazgos más comunes en el Ultrasonido abdomino pélvico al momento del diagnostico fueron: las imágenes en panal de abeja con un 23%, imagen en copos de nieve 5%, presencia de vesículas 31% e imagen en racimo de uvas 2%. En el 40% de los casos solo se reporto el USG como datos sugestivos de enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) sin patrón específico. Tabla 2 De todos los casos tratados en este periodo solo 18 pacientes (16% de la muestra) presentaron persistencia de la enfermedad posterior al tratamiento de inicio dando como tratamiento subsecuente Quimioterapia.

| Distribución por Grupo de Edad | Número de pacientes (%) |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| 14-20 | 57 (51) |
| 21-26 | 24(22) |
| 27-32 | 19(17) |
| 33-38 | 7 (6) |
| 39-44 | 4 (4) |

Tabla 1 Distribución de ETG por grupo edad

| Imagen por Ultrasonografía | Numero de Casos (%) |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Panal de Abeja | 25 (23) |
| Copos de Nieve | 5 (5) |
| Vesículas | 34 (31) |
| Racimo de Uvas | 2 (2) |
| Enfermedad Trofoblastica | 45 (40) |

Tabla 2 Imagen por USG al momento del Diagnóstico.

De las variedades histológicas reportadas se describen en la Tabla 3.

| Reporte Histopatológico | Número de pacientes (%) |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Mola completa | 71 (64) |
| Mola Incompleta | 29 (26) |
| Coriocarcinoma | 10 (9) |
| Tumor del sitio placentario | 1 (.9) |
| | |

Tabla 3 Variedades Histológicas Reportadas.

El tratamiento inicial empleado al momento del diagnóstico fue Legrado en 67 pacientes (60.1%) y Aspiración Manual Endouterina AMEU en 36 pacientes (33%), Histerectomía Total Abdominal en 1 paciente (.9%) y con tratamiento inicial de Quimioterapia en 7 pacientes (6%). Tabla 4 La paciente que fue sometida a Histerectomía corresponde al caso reportado como Tumor de Sitio Placentario. Los casos tratados con Quimioterapia de inicio la sospecha diagnóstica fue con un estudio de imagen descartando embarazo y niveles altos de Fracción Beta de HGC. Aunque posteriormente por expulsión de material Trofoblástica a través de la vagina se documentó el diagnóstico.

| Tratamiento Inicial | Numero de Casos (%) |
|----------------------------|----------------------------|
| LUI | 67 (60.1) |
| AMEU | 36 (33) |
| HTA | 1 (.9) |
| QUIMIOTERAPIA | 7 (6) |

Tabla 4 Tratamiento de inicio en pacientes con ETG.

De los 10 casos de Coriocarcinoma 1 paciente presentó desde el diagnóstico inicial metástasis pulmonares y otra paciente presentó metástasis cerebrales por lo que fue tratada con Quimioterapia y Radioterapia a Sistema Nervioso Central.

Los pacientes con tratamiento inicial de Quimioterapia fueron tratados con el esquema EMA/CO (Etopósido, Metotrexate, Dactinomicina, Ciclofosfamida y Vincristina), alternado las fracciones EMA y CO hasta obtener en niveles séricos normales la Fracción Beta de HGC. La media de ciclos recibidos por las pacientes fue de 3 ciclos con sus 2 fracciones.

De las 111 pacientes no se registró ninguna muerte por progresión de la enfermedad o toxicidad secundaria al tratamiento empleado.

9. CONCLUSIONES

La ETG es una entidad poco frecuente en nuestro Hospital, afortunadamente con la detección y diagnóstico oportuno, así como las diferentes modalidades de tratamiento empleadas permitieron obtener resultados con un alto porcentaje de curación similar a lo que se reporta en la literatura médica internacional. De todas las pacientes tratadas no se registro ninguna muerte asociada a la progresión tumoral ni a los efectos secundarios del tratamiento empleado. Por lo que el conocimiento del número de casos anuales reportados nos ayuda a prever los insumos en la atención de estas pacientes brindando una atención integral para el manejo de la ETG.

10. BIBLIOGRAFIA

- 1.- ARTICULO DE REVISIÓN Epidemiológica y Anatomía Patológica del Embarazo molar. Acta científica estudiantil, Sociedad científica de estudiantes de medicina de la UCV 84, Dra. Sonia M. Dickinson G. Caracas, Venezuela. Acta científica estudiantil 2009; 3 (3)84-91
2. Enfermedad trofoblástica gestacional Aspectos clínicos y morfológico. José María Ezpelet¹, Alfredo López Cousillaws. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Camino, Pamplona REV ESP PATOL 2008, Vol. 35, No. 2 187.2000.
- 3.- Guía de práctica clínica: Gin-36 Enfermedad Trofoblástica Gestacional Dra. C. Hernández Revisión: 0 - Año 2010.
- 4.- Quimioterapia de combinación para el tumor trofoblástico gestacional de alto riesgo. Xue Y, Zhang J. Wu TX, An RF Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en la Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2.
5. - Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. John R. Iurain, MD, John I brewer, university Feinberg school of medicine. Jun, 30 2010.
- 6.- Abordaje terapéutico de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional Maligna Leyes, Susana Sorabella, Carola – Medina, Daniel – Vallena Christian – Sandoval, Jimena Cátedra de clínica ginecológica. UNNE. Facultad de Medicina y Servicio de Ginecología, Hospital J.R. Vidal, Necochea 1050.3400 Corrientes Argentina. 2005.
- 7.-Clinicopathologic and inmunohistochemical differences in completeand partial hydatidiform moles in a multiracial Malaysian population. Hayati AR, Tan GC. Int. J. Gynecol Pathol. 2005 Jul; 24(3):277-85.
- 8.- Epidemiología y anatomía patológica del embarazo molar Acta Cient Estud 2005; 3(3):84-91
- 9.- Coriocarcinoma gestacional con metástasis múltiples Humberto Cruz Ortiz, 1 Héctor A. Rodríguez-Martínez, 1 Edgar Román Bassaure, 1 Armando Valle Gay¹¹ Unidad de Patología y Servicio de Oncología y de Ginecoobstetricia del Hospital General de México y de la Facultad de Medicina, UNAM. 2005.
- 10.- Mola hidatiforme parcial en gestante de 17 semanas con preeclampsia By admin Created 2010-12-01-12:00 J.C. García Lozano., R. Carrillo, Ana Peciña López, Lucas Cerrillos

González, Rafael Torrejón. Progreso de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad española de ginecología y obstetricia, ISSN 0304-5013, Vol. 53, No. 12, 2010, págs. 520-524

11. - Gestational trophoblastic diseases: the role of ultrasound imaging. N.J Sebire, MD, Erick Jauniaux, MD. 2012

12. Características clínicas y anatopatológicas en mola hidatiforme. Analesw de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Instituto de Patología, Facultad de Medicina Perú *JOSÉ PACHECO D1, 2, JAIME ALEGRE3, GISSELA PANIAGUA1 Instituto de Patología de la UNMSM. 2Instituto de Medicina Legal. 3Hospital Nacional Dos de Mayo.

13. Lineamientos generales para el control clínico biológico en enfermas con mola hidatiforme* Dr. Joaquín Corres Calderón. Del Servicio de Ginecología del Hospital Central Militar. México, D.F. Gynecol Obstet Mex 2009; 77(12):597-604.

14. - Gestational Trophoblastic Diseases: The Role of Ultrasound Imaging N.J. Sebire, MD, MRCPatha,* , Eric Jauniaux, MD, PhD, FRCOGb Ultrasound Clin 7 (2012) 33–45

15. - Ultrasound imaging after evacuation as an adjunct to B-hCG monitoring is posthydatidiform molar gestational trophoblastic neoplasia. Elizabeth Garavaglia, MD; Cinzia Gentile, MD. Obstet gynecol 2009; 200:417, e1-417.e5

16.- Sensibilidad de la ecografía transvaginal en el diagnóstico de la mola hidatiforme de primer trimestre. Canto Rivera MJ, et al. Obstet Gynecol. 2011. Doi:10.1016/j.pog.2011.06.010

17. - Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. Kim DS., Moon H, Kim KT, et al. Obstet Gynecol 1986;67:690-4; Limpongsanurak S. J Reprod Med 2007; 46:110-6.

18. - Hematol Oncol Clin N Am 26 (2012) 111–131 Elsevier. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia Donald Peter Goldstein, MDa,* , Ross S. Berkowitz, MDb

19.-Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia Donald Peter Goldstein, MDa,* , Ross S. Berkowitz, MDb Hematol Oncol Clin N Am 26 (2012) 111–131