



**Universidad Nacional Autónoma De México
Facultad de Medicina
División de Estudio de Posgrado**



**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 3
"Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"
Centro Médico Nacional la Raza**

TESIS

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO / LINFOCITO EN LA RESPUESTA
COMPLETA Y RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA EN MUJERES CON
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

NÚMERO DE REGISTRO R-2021-3504-025

**Para obtener el título de:
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

Dra. Grettel García Collinot

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Enrique Isay Talamantes Gómez

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Daniel Héctor Montes Cortés

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO / LINFOCITO EN LA RESPUESTA COMPLETA Y
RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA EN MUJERES CON NEOPLASIA
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**

Registro R-2021-3504-025

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN.

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz.
Director de Educación e Investigación en Salud.

Dra. Verónica Quintana Romero.
Jefa de la División de Educación en Salud.

Dr. Juan Antonio García Bello.
Jefe de la División del Investigación en Salud.

Dr. Enrique Isay Talamantes Gómez
Tutor de la tesis.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018073

FECHA Jueves, 29 de julio de 2021

Dr. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GOMEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Utilidad del índice neutrófilo / linfocito en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3504-025

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

ATENTAMENTE

Dr. Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **35048**,
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 000 2018072

FECHA Miércoles, 21 de julio de 2021

Dr. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GOMEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Utilidad del índice neutrófilo / linfocito en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

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

ATENTAMENTE

Dr. EFREEN HORACIO MONTAÑO FIGUEROA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 35048

Enserio

IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS.

A Óscar, mi esposo, amigo, confidente y compañero de vida, por tu amor y apoyo incondicional en estos 4 años.

A Oscarito que viene en camino y que con solo 22 semanas se ha convertido en otro motor para mi vida.

A mis padres Ivonne y Narciso que se esforzaron por darme la mejor educación posible.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dr. Enrique Isaí Talamantes Gómez

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3, Centro Médico Nacional La Raza.

Jefe del Servicio de Oncología Médica

Domicilio. Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano S/N. Colonia La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono 55 57 24 59 00 extensión 23700

Correo electrónico: enrique.talamantes@imss.gob.mx

Matrícula: 99367309

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Daniel Héctor Montes Cortes

Hospital General, Centro Médico Nacional "La Raza".

Médico adscrito al Servicio de Urgencias

Domicilio. Avenida Vallejo y Jacarandas S/N, Colonia La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990

Teléfono: 5520695850

Correo electrónico: danielmc10@live.com.mx

Matricula: 11787368

Dra. Grettel García Collinot

Médico Residente de Ginecología y Obstetricia.

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3, Centro Médico Nacional La Raza.

Domicilio. Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano S/N. Colonia La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 5576659219

Correo electrónico: g.garciacollinot@gmail.com

Matrícula: 98355922

Unidades y departamentos donde se realizó el proyecto.

Unidad:	UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS. Ciudad de México. Servicio de Oncología Médica.
Delegación:	Norte DF.
Dirección:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano S/N. Colonia La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México.
Teléfono	55-57-24-59-00

CONTENIDO

ABREVIATURAS	10
RESUMEN	11
MARCO TEÓRICO	14
JUSTIFICACIÓN	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
OBJETIVO	28
HIPÓTESIS	28
MATERIAL Y MÉTODOS	29
Descripción general del estudio	30
Flujograma	31
Análisis estadístico	32
Cronograma de actividades	42
RESULTADOS	43
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	59
ANEXOS	60
BIBLIOGRAFÍA	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de enfermedad trofoblástica gestacional.....	17
Tabla 2. Criterios diagnósticos FIGO para el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional.....	18
Tabla 3. Estadificación y clasificación de la neoplasia trofoblástica gestacional (FIGO)	19
Tabla 4. Estadificación basada en factores pronósticos (OMS)	19
Tabla 5. Quimioterapia EMA-CO (etopósido, metotrexate, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina)	21
Tabla 6. Terapias de rescate	22
Tabla 7. Características clínicas basales de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional.....	44
Tabla 8. Parámetros bioquímicos a su ingreso de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional	45
Tabla 9. Respuesta a quimioterapia de primera línea.....	48
Tabla 10. Características clínicas entre las pacientes con remisión y resistencia farmacológica	49
Tabla 11. Riesgo OMS y resistencia farmacológica	51
Tabla 12. Características en los grupos de diagnóstico histopatológico	52
Tabla 13. Índice neutrófilo linfocito, sensibilidad y especificidad para resistencia farmacológica	53
Tabla 14. Riesgo asociado a índice neutrófilo linfocito con la resistencia farmacológica	54

ABREVIATURAS

ADN – ácido desoxirribonucleico
BEP - Bleomicina, etopósido, cisplatino
EMA-CO – etopósido, metotrexate, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina
EP-EMA - Etopósido, cisplatino, etopósido, metotrexate y actinomicina D
ETG – Enfermedad trofoblástica gestacional
FA - 5 fluoracilo, actinomicina D
FAEV - Floxuridine, actinomicina D, etopósido, vincristina
FIGO – Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
hCG – hormona gonadotropina coriónica humana
IC – intervalo de confianza
IL - interleucina
INL – índice neutrófilo linfocito
m² – metro cuadrado
MBE - Metotrexate, bleomicina, etopósido
mg – miligramos
MHC – Mola hidatiforme completa
MHP – Mola hidatiforme parcia
mm – milímetros
NTG – neoplasia trofoblástica gestacional
OR – Odds Ratio
OMS – Organización Mundial de la Salud
TP /TE - Paclitaxel, cisplatinico / paclitaxel, etopósido
TTE – Tumor trofoblástico epiteloide
TTSP – Tumor trofoblástico del sitio placentario
VIP o ICE - Etopósido, ifosfamida y cisplatino o carboplatino

RESUMEN

Título: Utilidad del índice neutrófilo / linfocito en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional.

Autores: Talamantes-Gómez E, García-Collinot G, Montes-Cortes DH.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de Gineco-Obstetricia N.3, Centro Médico Nacional La Raza.

Antecedentes: La neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) es un grupo de neoplasias malignas asociadas al embarazo que consisten en una proliferación anormal de tejido trofoblástico. La principal manifestación de la NTG es el sangrado transvaginal y elevación de la hCG y se caracterizan por metástasis a pulmón, vagina, cerebro, hígado, riñón y tubo digestivo. El tratamiento consiste en evacuación y quimioterapia. La respuesta completa para la NTG oscila entre el 79 y 85%, y sólo el 9% de las pacientes con resistencia a la quimioterapia alcanzan remisión. Los factores asociados a la resistencia farmacológica son los niveles pretratamiento de hCG y el puntaje de la estadificación OMS. El índice neutrófilo/ linfocito es un factor predictivo de invasión en enfermedad trofoblástica gestacional y un factor pronóstico en otras neoplasias.

Objetivos: Determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como factor predictivo y pronóstico en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional.

Material y métodos: Se realizó en la unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN "La Raza" con pacientes atendidas en el periodo 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2020. Estudio de tipo prueba diagnóstica: observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional de acuerdo con los criterios diagnósticos de la FIGO con una biometría hemática previo

al inicio de la quimioterapia. Se excluyeron pacientes con expediente clínico incompleto o inexistente. Se eliminaron pacientes que perdieron el seguimiento en la unidad. Se estimó el tamaño de la muestra con la fórmula de una proporción en población infinita usando los parámetros de nuestra hipótesis esperando encontrar una sensibilidad del 80%. De acuerdo a la Ley General en Salud en investigación en seres humanos, es una investigación sin riesgo. Se usaron los softwares SPSS v25 y GraphPad Prism 8. Se determinó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Shapiro-Wilk, las de distribución libre se analizaron con estadística no paramétrica, las de distribución normal con pruebas paramétricas. Se realizó análisis bivariado para la comparación de variables entre pacientes con resistencia farmacológica y remisión de la enfermedad con T de Student, U de Mann Whitney y chi cuadrada; curva ROC para determinar el punto de corte, sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo linfocito y tabla de 2x2 determinar el riesgo de resistencia farmacológica al tener incrementado el INL.

Resultados: Incluimos 26 mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional, con edad promedio al diagnóstico de 30.7 ± 8.4 años. Se analizaron dos grupos de estudios: con resistencia farmacológica y remisión de la enfermedad. Once pacientes (42.3%) tuvieron resistencia farmacológica, los diagnósticos histopatológicos más frecuentes en este grupo fueron mola completa (27.3%), mola parcial (27.3%) y coriocarcinoma (27.3%). Valores superiores del índice neutrófilo linfocito (4.5 vs 2.3) y del período intergenésico (8 vs 3 meses) se asocian significativamente ($p < 0.05$) con resistencia farmacológica en comparación con remisión de la enfermedad respectivamente. Un INL mayor a 3.7 tiene una sensibilidad de 60% y especificidad de 93% para resistencia farmacológica, y confiere tres veces más riesgo de resistencia (OR 3.9, IC95% 1.5-9.7). Dado el escaso número de pacientes incluidos en el estudio y en consecuencia, a los grupos de pacientes con resistencia (11) y remisión (15), no fue posible llevar a cabo la regresión logística múltiple planeada.

Conclusiones: El índice neutrófilo linfocito es un biomarcador sencillo y de bajo costo que puede ser útil como complemento a la clasificación de la OMS para identificar a pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional con alto riesgo de

desarrollar resistencia a la quimioterapia y por lo tanto iniciar otros esquemas de tratamiento de forma temprana para evitar la progresión. Un valor superior de 3.7 tiene una especificidad del 93% y confiere hasta tres veces más riesgo de resistencia farmacológica. Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos hace que nuestros resultados deban ser interpretados con cautela”

Palabras clave: índice neutrófilo-linfocito, resistencia farmacológica, resistencia a la quimioterapia, neoplasia trofoblástica gestacional, coriocarcinoma.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es un grupo de afecciones poco frecuentes con características benignas asociadas con el embarazo que histológicamente incluye:

- a. Tumor de sitio placentario
- b. Sitio placentario exagerado
- c. Mola hidatiforme parcial (MHP)
- d. Mola hidatiforme completa (MHC)

La neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) consiste en la proliferación anormal de tejido trofoblástico con características invasivas o malignas los cuales pueden surgir después de cualquier tipo de embarazo¹, en este grupo se incluye:

- Mola invasiva
- Coriocarcinoma
- Tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP)
- Tumor trofoblástico epitelioides (TTE)

La progresión de una mola hidatiforme completa o parcial a una neoplasia trofoblástica gestacional ocurre en 15-20% y 0.5-5% de los casos respectivamente².

Aproximadamente el 50% de los casos de NTG ocurren tras un embarazo molar, el resto puede ocurrir tras un aborto espontáneo, embarazo ectópico o un embarazo a término. La hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) es por excelencia el biomarcador de progresión, respuesta y vigilancia de la enfermedad³.

Epidemiología

La incidencia es aproximadamente de 1 a 3 de cada 1000 embarazos⁴. Es más frecuente en los extremos de la edad reproductiva (<15 y >45 años), en adolescentes el riesgo es dos veces mayor y después de los 45 años es de cinco a 10 veces⁵. La incidencia de coriocarcinoma es variable: 1 en 40 000 embarazos en Norteamérica y

Europa, 3-9 en 40 000 embarazos en Asia³. En México la incidencia de ETG es de 2.4⁶ a 7.7⁷ casos por cada 1,000 embarazos. En 2005 Fernando Lara y colaboradores reportaron que, de 71 casos histológicamente el 60.6% correspondía a coriocarcinoma y el 39.4% a mola hidatiforme (parcial, completa y persistente)⁸. En dicho estudio, el 41% de las pacientes se ubicaron en el grupo de bajo riesgo, con una respuesta global a la quimioterapia de primera línea del 88% y una supervivencia global del 100%. El 59% restante se encontró en el grupo de intermedio y alto riesgo, con repuesta global del 90.2% y supervivencia global del 94%.

Etiopatogenia

Las células trofoblásticas son las primeras en diferenciarse después de la fertilización del óvulo, estas forman una capa externa del blastocito, nutriendo al embrión y formando posteriormente la porción fetal de la placenta. El trofoblasto normal está compuesto por citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio. Los embarazos molares y las neoplasias trofoblásticas gestacionales se originan del trofoblasto placentario. La mola hidatiforme y el coriocarcinoma se originan del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, mientras que los tumores epiteloides y del sitio placentario se originan el trofoblasto intermedio².

Mola hidatiforme completa: en el 90% de los casos se forma cuando un óvulo vacío es fertilizado por un espermatozoide que duplica su material genético. Así se forma un cariotipo diploide 46XX en el cual todos los cromosomas son de origen paterno. El 10% de las molas completas tienen un cariotipo 46 XY, resultado de la fertilización de un óvulo vacío por dos espermatozoides⁹.

Mola hidatiforme parcial: tienen un cariotipo triploide (69XXX, 69XXY, 69XYY) resultado de la fertilización de un óvulo sano por dos espermatozoides o por un espermatozoide que duplica su material genético. De forma inusual tienen un cariotipo tetraploide (92 XXXY).

Neoplasia trofoblástica gestacional: se forma después de una mola completa en el 15-20% de los casos o de una mola parcial en menos del 5%.

- Mola invasiva: es la forma persistente más común de la neoplasia trofoblástica gestacional. Ocurre después de una mola completa y usualmente tiene un cariotipo diploide de origen paterno.
- Coriocarcinoma: es una rara forma de la NTG y se manifiesta después de una mola hidatiforme, un embarazo normal o un aborto. La mola hidatiforme es el precursor más común en el 50% de los casos. Es un tumor epitelial maligno productor de hCG que se caracteriza por anomalías del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto con ausencia de vellosidades coriónicas. Tiene el potencial de invadir estructuras pélvicas y dar metástasis a sitios distantes.

Tumor trofoblástico epitelioide y del sitio placentario: se caracterizan por una proliferación neoplásica del trofoblasto intermedio, ambos comparten varias similitudes ya que pueden manifestarse después de un embarazo de término, de un aborto o un embarazo molar; y afectan a las mujeres en edad reproductiva. Ocurren generalmente después de embarazos no molares y pueden manifestarse muchos años después de la resolución del embarazo. Tienen un crecimiento lento y se extienden localmente en el útero, son más frecuentes las metástasis linfáticas antes que las metástasis hematógenas.

Manifestaciones clínicas

La NTG tiene varios tipos de presentación dependiendo el antecedente gestacional previo, extensión de la enfermedad e histopatología (tabla 1). La NTG posmolar (usualmente mola invasiva, ocasionalmente coriocarcinoma) comúnmente se presenta tras la evacuación de una mola hidatiforme completa en la cual el tamaño uterino es más grande de la edad gestacional y los niveles de hCG son mayores de 100,000¹⁰.

El crecimiento bilateral de los ovarios con frecuencia se presenta cuando los niveles de hCG son elevados. Los signos sugestivos de enfermedad persistente son: útero agrandado, sangrado irregular y ovarios agrandados. De forma inusual, puede presentarse un nódulo metastásico en vagina¹.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de enfermedad trofoblástica gestacional

Manifestaciones	Embarazo molar		Neoplasia trofoblástica gestacional		
	Mola completa	Mola parcial	Mola invasiva	Coriocarcinoma	TPE y TTSP
Presentación clínica	Sangrado vaginal, tamaño uterino mayor a la edad gestacional, hiperémesis	Sangrado vaginal	hCG elevada y sangrado transvaginal	hCG elevada y sangrado transvaginal	Sangrado transvaginal
Progresión a NTG	15-20%	<5%	NA	NA	NA
Nivel basal de hCG	Muy alto >100,000 mIU/mL en el 50% de los casos	Alto >100,000 mIU/mL en menos del 10%	Alto	Alto	Elevación discreta <1000 mIU/mL en el 70%
Relación con embarazo previo	NA	NA	Embarazo molar	Embarazo molar (50%), aborto o embarazo tubario (25%), embarazo a término (25%)	Embarazo a término (60%), el resto aborto o embarazo molar
Tiempo desde el embarazo previo	NA	NA	Inmediato	Meses o años	Meses o años
Metástasis primarias	NA	NA	NA	Hematógena	Linfática
Tratamiento	Aspiración y curetaje	Aspiración y curetaje	Quimioterapia	Quimioterapia	Histerectomía

NA: no aplica.

Fuente: Traducido de Shaaban 2017⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de NTG posmolar se realiza usualmente con la vigilancia de niveles de hCG. En el año 2000, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció los criterios diagnósticos¹¹ para este padecimiento (tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos FIGO para el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional

Cuatro o más títulos de hCG en meseta en un período de al menos tres semanas (días 1, 7, 14 y 21)
Aumento de los títulos de hCG en 10% o más en tres o más valores, en al menos dos semanas (días 1, 7 y 14)
Presencia de histología de coriocarcinoma
Persistencia de títulos de hCG por más de 6 meses postevacuación

Fuente: Traducido de Ngan HY 2003 ¹¹

Además, la FIGO establece el uso de las siguientes herramientas para diagnóstico de NTG:

- Rayos X para el diagnóstico de metástasis pulmonares y el conteo de éstas para evaluación del riesgo, también se puede recurrir a la tomografía.
- Ultrasonido o tomografía para diagnóstico de metástasis hepáticas.
- Resonancia magnética o tomografía para diagnóstico de metástasis cerebrales

Estadificación y evaluación del riesgo

En el año 2002, la FIGO adoptó una estadificación anatómica para la NTG (tabla 3), modificada por la OMS en un sistema de puntuación basado en factores de riesgo (tabla 4). El tratamiento se basa en el puntaje total, que significa el riesgo de que la paciente desarrolle fármacorresistencia.

Tabla 3. Estadificación y clasificación de la neoplasia trofoblástica gestacional (FIGO)

Estadio	Descripción
I	Tumor trofoblástico gestacional confinado al útero
II	Tumor trofoblástico gestacional que se extiende a anexos o vagina, pero limitado a estructuras genitales
III	Tumor trofoblástico gestacional que se extiende a pulmón con o sin afección genital
IV	Metástasis a otros sitios

Fuente: Traducido de Ngan HY 2003 ¹¹

Un puntaje de 6 o menos se considera de bajo riesgo y 7 o más de alto riesgo para drogo-resistencia. Las pacientes con enfermedad no metastásica (estadio I) y de bajo riesgo pueden iniciar tratamiento con un solo fármaco quimioterapéutico con tasas de mejoría del 80-90%. Por otro lado, las pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV o estadio II-III con puntaje >6) requieren tratamiento con varios agentes quimioterapéuticos, con tasas de mejoría similares¹².

Tabla 4. Estadificación basada en factores pronósticos (OMS)

	0	1	2	4
Edad (años)	<40	>40	-	-
Gestación previa	Molar	Aborto	Término	-
Intervalo desde la gestación previa (meses)	<4	4-6	7-12	>12
hCG mIU/mL pretratamiento	10,000	10,000 100,000	100,00- 1,000,000	>1,000,000
Tamaño del tumor (cm)	3-4	>5	-	-
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, hígado	Tracto gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número de metástasis	-	1-4	5-8	>8
Quimioterapia previa	-	-	Monoterapia	Politerapia

Fuente: Traducido de Ngan HY 2003 ¹¹

Tratamiento

Embarazo Molar

En pacientes con deseos de fertilidad, se prefiere realizar evacuación uterina por aspiración y curetaje independientemente del tamaño uterino. Se recomienda usar cánulas de succión de 12-14 mm además de una infusión de oxitocina intravenosa al inicio del curetaje y hasta varias horas de terminado del procedimiento para mejorar la contractilidad uterina¹³.

En el caso de paciente fertilidad satisfecha, la histerectomía es una opción, ya ofrece esterilización permanente y disminuye la necesidad de quimioterapia subsecuente ya que elimina el riesgo de invasión miometrial local en el caso de enfermedad persistente. No se recomienda la inducción médica del aborto y la histerotomía para la evacuación molar ya que aumentan la morbilidad materna y el desarrollo de NTG posmolar que requiera quimioterapia.

La administración profiláctica de quimioterapia con metotrexate o actinomicina D al inicio o inmediatamente después de la evacuación se asocia con reducción de la incidencia de NTG en 3-8%. Sin embargo, esto debe limitarse a casos especiales en los cuales el riesgo de NTG posmolar es más alto de lo normal o en donde no se pueda realizar un seguimiento adecuado de hCG¹⁴.

Neoplasia trofoblástica gestacional

El tratamiento es con citotóxicos. El esquema terapéutico depende de la estadificación y clasificación. La NTG se clasifica como bajo y alto riesgo¹.

Neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo. Las pacientes con bajo riesgo deben ser tratadas con un solo fármaco según los protocolos ya establecidos: metotrexate o actinomicina. El esquema deberá cambiarse a otro agente si después de haber una buena respuesta los niveles de hCG permanecen en meseta o por encima durante el tratamiento, o si se presenta toxicidad a la dosis y frecuencia adecuadas del tratamiento. Si hay una respuesta inadecuada con el agente inicial

(elevación de hCG, desarrollo de metástasis o resistencia al fármaco), se deberán iniciar múltiples agentes quimioterapéuticos como en la NTG de alto riesgo. Tras el retorno de los niveles de hCG a los valores normales, el reforzamiento con 2-3 ciclos más de quimioterapia disminuye el riesgo de recurrencia. La tasa de remisión es del 100%¹.

Neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo. Las pacientes con NTG de alto riesgo y con diagnóstico clínico-patológico de coriocarcinoma tienen un riesgo alto de resistencia a un solo fármaco de quimioterapia, por lo que se usan varios agentes, el más usado es EMA-CO. Aproximadamente el 20% de las pacientes fracasan con la terapia EMA-CO, la mayoría de estas pueden salvarse con otras combinaciones. La tasa de supervivencia en este grupo de pacientes es superior al 95%¹.

Tabla 5. Quimioterapia EMA-CO (etopósido, metotrexate, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina)

Quimioterapia	
Esquema 1	
Día 1	
Etopósido	100 mg/m ² infusión intravenosa en 30 minutos
Actinomicina D	0.5 mg bolo intravenoso
Metotrexate	100 mg/m ² bolo intravenoso 200 mg/m ² infusión intravenosa en 12 horas
Día 2	
Etopósido	100 mg/m ² infusión intravenosa en 30 minutos
Actinomicina D	0.5 mg bolo intravenoso
Ácido fólico	15 mg intramuscular y oral cada 12 horas por 4 dosis (se inicia 24 horas después de haber iniciado la infusión de metotrexate)
Esquema 2	
Día 8	
Vincristina	1 mg/m ² bolo intravenoso (máximo 2 mg)
Ciclofosfamida	600 mg/m ² infusión intravenosa en 30 minutos
Los dos esquemas de alternan cada semana	

Fuente: Traducido de Ngan 2018 ¹

Neoplasia trofoblástica gestacional de muy alto riesgo. Entre las pacientes de NTG de alto riesgo hay un subgrupo con puntaje mayor a 13, las cuales tienen metástasis

cerebrales, hepáticas o extensas, con una mala respuesta al esquema EMA-CO. En estas pacientes, iniciar con quimioterapia estándar puede causar un colapso súbito del tumor, ocasionando hemorragia severa, acidosis metabólica, mielosupresión, septicemia, falla orgánica múltiple y muerte. Para evitar este efecto, se realiza inducción con etopósido 100 mg/m² y cisplatino 20 mg/m² en los días 1 y 2, los cuales se repiten por 1 a 3 semanas para después iniciar los esquemas de rescate¹.

Tabla 6. Terapias de rescate

EP-EMA	Etopósido, cisplatino, etopósido, metotrexate y actinomicina D
TP /TE	Paclitaxel, cisplatinico / paclitaxel, etopósido
MBE	Metotrexate, bleomicina, etopósido
VIP o ICE	Etopósido, ifosfamida y cisplatino o carboplatino
BEP	Bleomicina, etopósido, cisplatino
FA	5 fluoracilo, actinomicina D
FAEV	Floxuridina, actinomicina D, etopósido, vincristina
Dosis altas de quimioterapia con autólogos de médula ósea o trasplante de células madre	
Inmunoterapia con pembrolizumab	

Fuente: Traducido de Ngan 2018 ¹

Rol de la cirugía

La histerectomía puede considerarse en sangrado uterino incontrolado, aunque esta debe evitarse con la embolización de arterias uterinas. La laparotomía puede ser necesaria para detener el sangrado en órganos como el hígado, riñones, bazo y tubo digestivo. La neurocirugía se usa en caso de hemorragia cerebral o incremento de la presión intracraneal¹.

Rol de la radioterapia. La radioterapia tiene un papel limitado en la NTG, a excepción del tratamiento de las metástasis cerebrales¹.

Tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioides

Los tumores trofoblásticos epitelioides y del sitio placentario son menos sensibles a quimioterapia que el coriocarcinoma. La histerectomía es la primera línea de

tratamiento en la mayoría de los casos y juega un papel importante en la enfermedad metastásica. Si la paciente desea preservar la fertilidad, en las lesiones localizadas, el tratamiento conservador incluye el curetaje uterino, resección por histeroscopia y se puede considerar la quimioterapia¹⁵. Preservar la fertilidad no es adecuado cuando se trata de lesiones difusas. En etapas avanzadas, se pueden considerar los esquemas EP-EMA o TE/TP. Se ha observado que un intervalo mayor a 48 meses con el embarazo previo se asocia a un pronóstico adverso¹⁶.

Resistencia

La resistencia a la terapia farmacológica se presenta cuando hay niveles de hCG en meseta o con elevación del 10% de forma consecutiva en tres semanas (días 1, 7, 14, 21) o bien por progresión de la enfermedad¹². Los factores asociados con resistencia a la quimioterapia inicial con metotrexato son un aumento de la puntuación FIGO ($p < .0001$), diagnóstico clínico-patológico de coriocarcinoma ($p = .028$), mayor hCG pretratamiento ($p = 0.001$) y presencia de enfermedad metastásica ($p = .018$).¹⁷

Respuesta completa o Remisión

La respuesta completa o remisión se considera cuando consecutivamente en tres determinaciones semanales se encuentran niveles de hCG en rango normal (< 2 mUI/mL)¹¹. La remisión completa en NTG de bajo riesgo con un solo fármaco de quimioterapia es del 85.2% en estadio I, 81% en estadio II y 79.4% en estadio III. La tasa de curación en la NTG no metastásica y metastásica de bajo riesgo es del 100% con el uso de un solo fármaco (metotrexato o actinomicina D) y seguido de los esquemas multiterapéuticos. Aproximadamente 10-30% de las pacientes de bajo riesgo desarrollarán resistencia al agente inicial y requerirán un segundo fármaco; el 15 -20% requerirán quimioterapia con múltiples fármacos con o sin histerectomía para lograr remisión¹².

En la NTG de alto riesgo, el 75% del estadio II y el 85% del estadio III alcanzan remisión con la terapia inicial. Sólo el 9% de las pacientes de alto riesgo en estadio II y III resistentes a la terapia inicial alcanzan remisión¹³.

Factores asociados a la remisión y resistencia: Se han identificado algunos factores asociados a la resistencia farmacológica, como los niveles pretratamiento de hCG^{18, 19, 20}, y el puntaje de la estadificación OMS²¹.

Seguimiento

Después de tratamiento de la NTG, el seguimiento se debe realizar con medición de hCG mensual al menos por 12 meses lo cual es esencial para vigilancia de mejoría o recaída. Durante este tiempo se deberá usar un método anticonceptivo¹.

Inflamación e índice neutrófilo/linfocito (INL)

En los últimos años ha crecido la información sobre inflamación y sus efectos en la carcinogénesis.

Las células tumorales producen citocinas y quimiocinas (IL-6, IL8, estimulante de colonias de granulocitos y factor inhibitorio de la migración de los macrófagos) que actúan como mediadores proinflamatorios al activar y reclutar neutrófilos hacia el estroma tumoral. Las citocinas también inhiben la apoptosis tumoral, promueven la angiogénesis y dañan el ADN. Todo esto promueve la proliferación, progresión, supervivencia y la migración de las células neoplásicas y contribuyen a una mayor probabilidad de recidiva local o sistémica^{22, 23}.

Los neutrófilos liberan mediadores inflamatorios como el factor de crecimiento endotelial vascular y la metaloproteinasa 9 que promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis²⁴. Además, generan especies de radicales libres, óxido nítrico y arginasa, los cuales interfieren en la función de los linfocitos T, de esta forma promueven un comportamiento más agresivo del tumor.²⁵

La neutrofilia es una característica común de la inflamación crónica asociada al cáncer; aunque los neutrófilos son una parte integral de la respuesta inmune innata, se ha identificado su participación como promotores de tumores como inmunosupresores de las subpoblaciones de neutrófilos. Además de producir citocinas asociadas con la progresión del tumor, los neutrófilos pueden suprimir la actividad de las células T citotóxicas y, a su vez, promover la metástasis. La neutrofilia suele ir acompañada de linfocitopenia relativa, lo que representa una disminución significativa de la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células.²⁶ En varias neoplasias malignas el incremento de linfocitos en el estroma tumoral se asocia a una mejor supervivencia ya que es un indicio de que el sistema inmune intenta controlar el crecimiento tumoral.²⁷

El INL refleja el equilibrio entre los efectos perjudiciales y proinflamatorios de la neutrofilia y los efectos beneficiosos antitumorales de la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos. Tanto la neutrofilia como la linfopenia se asocian con un peor pronóstico en pacientes con cáncer. El índice neutrófilo linfocito es el número absoluto de neutrófilos dividido entre el número absoluto de linfocitos. Bajo condiciones de estrés, el número de neutrófilos aumenta mientras que el de linfocitos disminuye. El valor normal del INL es de 1 a 3, y valores mayores a 6 son sugestivos de procesos inflamatorios agudos y crónicos. Este índice es un marcador efectivo de inflamación que se ha usado para evaluar pacientes críticos²⁸ y como factor pronóstico en cáncer gástrico²⁹, colorrectal³⁰ y pulmonar³¹.

Un estudio reciente de cáncer gástrico encontró que el índice neutrófilo- linfocito y el índice plaqueta- linfocito son significativamente más elevados ($p= 0.0009$) en pacientes con enfermedad progresiva que en aquellos con la enfermedad no progresiva. Además, el pronóstico de cáncer gástrico fue peor que aquellos pacientes con los ambos índices elevados. Este estudio demostró que los índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocitos son factor pronóstico independiente para la predicción de sobrevida en cáncer gástrico³².

El único estudio que analiza la asociación entre el índice neutrófilo / linfocito y la neoplasia trofoblástica gestacional fue realizado en 2014 por Guzel y colaboradores, en el cual determinaron el rol del índice neutrófilo/linfocito como predictor de invasión en enfermedad trofoblástica gestacional³³. Encontraron que las pacientes con ETG invasiva manifestaban un INL más alto que aquellas pacientes sin enfermedad invasiva (6.43 ± 4.31 vs 3.38 ± 1.92 respectivamente, $p < 0.001$). Por tal motivo, ellos sugirieron que el INL pretratamiento puede usarse como un biomarcador de invasión en la enfermedad trofoblástica gestacional. Sin embargo, se trata de un estudio pequeño y retrospectivo.

JUSTIFICACIÓN

La neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) es un grupo de neoplasias malignas que consisten en una proliferación anormal de tejido trofoblástico que afecta a la mujer en edad fértil. En México la incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional es de 2.4 a 7.7 casos por cada 1,000 embarazos; del total de casos el 60.6% corresponde a coriocarcinoma y el 39.4% a mola hidatiforme (parcial, completa y persistente). El 41% de las pacientes se encuentran en el grupo de bajo riesgo, con una supervivencia del 100%, mientras que el 59% restante pertenece al grupo de riesgo intermedio y alto con supervivencia del 94%. La principal manifestación de la NTG es el sangrado transvaginal y elevación de la hCG y se caracterizan por metástasis a pulmón, vagina, cerebro, hígado, riñón y tubo digestivo. El tratamiento consiste en quimioterapia. La remisión para la NTG de bajo riesgo oscila entre el 79.4 al 85.2% con el primer fármaco; 10-30% de los casos desarrollarán resistencia al agente inicial y requerirán de un segundo. En la NTG de alto riesgo, el 75% del estadio II y el 85% del estadio III alcanzan remisión con la terapia inicial. A diferencia de la NTG de bajo riesgo, sólo el 9% de las pacientes de alto riesgo en estadio II y III resistentes a la terapia inicial alcanzan remisión (Goldstein y Berkowitz). Se han identificado algunos factores asociados a la resistencia farmacológica, como los niveles pretratamiento de hCG y el puntaje de la estadificación OMS. Sin embargo, el índice neutrófilo/ linfocito ya se identificó como factor predictivo de invasión en enfermedad trofoblástica gestacional y en otro tipo de neoplasias como marcador de inflamación y por tanto factor pronóstico de la enfermedad. En cáncer gástrico, se ha demostrado que la puntuación del índice neutrófilo linfocito es un marcador sanguíneo útil para predecir las respuestas terapéuticas a la quimioterapia o quimiorradioterapia y los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico avanzado y recurrente irresecable. Por lo tanto, la cuantificación del índice neutrófilo linfocito pueden ser de utilidad como marcador de resistencia a quimioterapia y respuesta completa de la neoplasia trofoblástica gestacional y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas en el manejo clínico de pacientes con NTG.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad del índice neutrófilo/linfocito en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional?

OBJETIVO

General

Determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como factor pronóstico y predictivo en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional.

Secundarios

- Identificar las características demográficas, clínicas y bioquímicas de las mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional
- Determinar factores pronósticos de sobrevida en pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional

HIPÓTESIS

El índice neutrófilo/linfocito tiene utilidad en el pronóstico y predicción para determinar la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional con una sensibilidad $\geq 80\%$ y especificidad $\geq 70\%$.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar o sitio del estudio. El estudio se realizó en el servicio de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2021.

Diseño de investigación: Es un estudio de prueba diagnóstica³⁴ (observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo)

Universo de trabajo. Se usaron expedientes clínicos y electrónico de las pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional que ingresaron a la Unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2020

Criterios de selección

- Criterios de inclusión
 - Expedientes de mujeres con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional de acuerdo con los criterios diagnósticos de la FIGO 2000 (tabla 2).
- Criterios de exclusión
 - Expediente clínico incompleto o inexistente.
- Criterios de eliminación
 - Pacientes que perdieron el seguimiento en la unidad

Tamaño de la muestra. Se estimó el tamaño de la muestra con la fórmula para una proporción en población infinita³⁵ usando los parámetros de nuestra hipótesis esperando encontrar una sensibilidad del 80% y una precisión del 10%, obteniendo un total de 62 pacientes

$$Z\alpha^2 \rightarrow 1.96$$

$$p \rightarrow 0.8$$

$$q \rightarrow 0.2$$

$$d^2 \rightarrow 0.1$$

$$n = \frac{Z\alpha^2 * p * q}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 * 0.8 * 0.2}{0.1^2}$$

$$n = \frac{0.614656}{0.01}$$

$$n = 61.4$$

Descripción general del estudio

Fase I. Autorizaciones.

Autorización por el Comité Local en Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación en Salud con sede en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza en la Ciudad de México, esto a cargo del personal médico responsable de la investigación.

Fase II. Método de selección de los sujetos o unidades de estudio.

Se realizó búsqueda en los censos de hospitalización y registro de la consulta externa de oncología médica de pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional, los casos que cumplieron los criterios de inclusión se agregaron a una base de datos, donde se registraron las iniciales y un número de identificación.

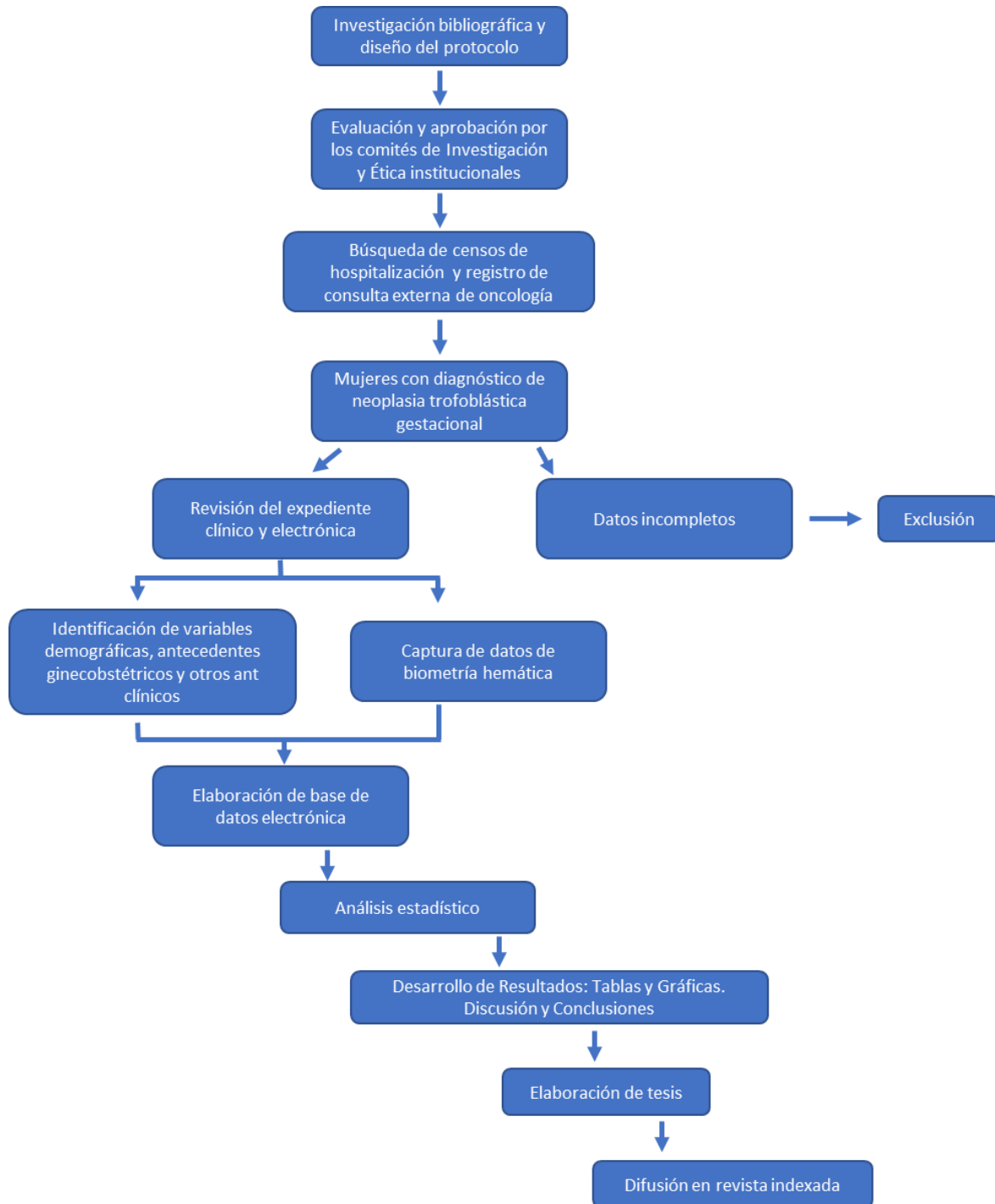
Fase III. Obtención de datos.

Se revisó el expediente clínico en físico y electrónico para obtención de la información.

Fase IV. Manejo de la información.

La información obtenida se capturó en una base de datos de Excel para su posterior análisis estadístico con el programa SPSS Statistics 25. Se procedió a la redacción, revisión de la tesis.

Flujograma



Flujograma 1. Diseño y elaboración de la tesis

Análisis estadístico

Se usaron los softwares SPSS v25 y GraphPad Prism 8. Se determinó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Shapiro-Wilk, se asumió distribución normal con $p > 0.05$ y distribución libre con $p < 0.05$. Las variables con distribución normal se reportaron con $X \pm DE$, distribución libre con mediana y percentiles 25-75 y cualitativas con frecuencia y porcentaje.

En el análisis bivariado, las variables cuantitativas de distribución normal se analizaron con T-Student, las variables cuantitativas de distribución libre se analizaron con U-Mann Whitney y las variables cualitativas con chi-cuadrada.

Se analizaron las características de los sujetos con remisión de la enfermedad y resistencia farmacológica con las siguientes pruebas:

- T-Student para comparar edad al diagnóstico
- U-Mann Whitney para comparar el puntaje OMS, índice neutrófilo linfocito y período intergenésico
- Chi-cuadrada para comparar diagnóstico histopatológico, evento obstétrico previo e histerectomía.

Se usó Kruskal – Wallis para comparar las medianas de índice neutrófilo linfocito, puntaje OMS y período intergenésico entre los grupos de diagnóstico histopatológico.

Para determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito se usó curva ROC para conocer el punto de corte de remisión de la enfermedad y resistencia a la quimioterapia. Se usó una tabla de 2x2 para estimar el riesgo asociado a resistencia farmacológica y el índice neutrófilo linfocito. Un valor de $p \leq 0.05$ determinó la significancia estadística.

Variables

Variables demográficas y de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Cuantitativa discreta Años cumplidos al momento del estudio	12 a 50 años
Índice de masa corporal	Indicador antropométrico que se calcula dividiendo el peso (kg) entre la talla al cuadrado (m ²)	Índice obtenido como el resultado de dividir el peso (kg) entre la talla (m ²)	Cuantitativa Continua kg/m ²	15 a 45 kg/m ²
Gestaciones totales	Número de veces en el que la mujer lleva en el útero un embrión o el producto de la fecundación del óvulo por el espermatozoide.	Total, de veces que la mujer se ha embarazado	Cuantitativa discreta Valor numérico	1, 2, 3...
Gestación previa	Tipo de gestación previa a la gestación actual	Tipo de embarazo previo.	Cualitativa nominal	1. Término 2. Aborto 3. Mola
Período intergenésico	Período comprendido entre la fecha del último evento obstétrico y el inicio (fecha de última menstruación) del siguiente embarazo	Tiempo transcurrido entre la última gestación y el inicio del nuevo embarazo	Cuantitativa discreta	Meses
Hormona gonadotropina	Es una proteína sintetizada	Determinación cuantitativa de	Cuantitativa continua	50, 100, 200... mUI / ml

coriónica humana	principalmente por los tejidos embrionarios; está constituida por 2 cadenas de aminoácidos denominadas alfa (α) y beta (β). Su secreción está relacionada a la masa de tejido trofoblástico.	la fracción B hCG total en sangre por el método ELISA		
Tamaño del tumor	Extensión transversal del tumor en su punto más ancho	Dimensión del tumor obtenido por ecografía	Cuantitativa continua	1, 2, 3... cm
Metástasis	Diseminación de la enfermedad más allá del sitio primario	Identificación de extensión de la neoplasia identificado por métodos de imagen	Cualitativa nominal	1 sin metástasis 2 con metástasis
Quimioterapia previa	Uso de fármacos para eliminar células malignas	Fármaco usado previamente para el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional	Cualitativa nominal	1 metotrexate 2 Etopósido 3 Actinomicina D
Tipo histológico	Denominación patológica para un tipo de tejido o células en específico, con base en sus características microscópicas	Resultado obtenido mediante la visualización de los tejidos obtenidos por evacuación uterina	Cualitativa nominal	1 mola invasiva 2 coriocarcinoma
Leucocitos	Son las células sanguíneas que se encargan de efectuar la respuesta inmunitaria, actuando en la	Reporte de laboratorio de la cuantificación de leucocitos en sangre venosa	Cuantitativa continua	500, 1000... μ L

	defensa del organismo contra antígenos y sustancias extrañas.	periférica. Se usó la cifra previa al inicio de la quimioterapia.		
Linfocitos	Es un tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completa su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios. La función principal de los linfocitos es la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa (o específica), reaccionando frente a materiales extraños.	Reporte de laboratorio de la cuantificación de linfocitos en sangre venosa periférica. Se usó la cifra previa al inicio de la quimioterapia.	Cuantitativa continua	100, 500... μ L
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para	Determinación de hemoglobina obtenida en el laboratorio por impedancia eléctrica y citometría	Cuantitativa continua	5, 6, 7... g/dL

	expulsarlo			
Plaquetas	Célula de la sangre de los vertebrados, pequeña y sin núcleo, que tiene forma de disco ovalado o redondo e interviene en la coagulación de la sangre	Cuenta celular obtenida en el laboratorio por impedancia eléctrica y citometría	Cuantitativa continua	100,000 150,000 ... µL
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	Determinación de creatinina obtenida en el laboratorio por fotometría	Cuantitativa continua	0.5, 0.7, 1.1... mg/dL
AST	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos. Cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxaloacetato.	Determinación de AST obtenida en el laboratorio por fotometría	Cuantitativa continua	5, 10, 15... UI/L
ALT	Es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Se encuentra principalmente en las células del hígado. Cataliza la transferencia de	Determinación de ALT obtenida en el laboratorio por fotometría	Cuantitativa continua	5, 10, 15... UI/L

	un grupo amino (NH ₂) de la alanina al ácido α-cetoglutarico dando lugar a piruvato y glutamato			
Índice neutrófilo linfocito	Índice que relaciona el número de neutrófilos / linfocitos.	Resultado de dividir número de neutrófilos entre linfocitos en mm ³ en primer análisis motivado por cuadro de ingreso	Cuantitativa continua	2, 4, 7 ...

Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Índice neutrófilo linfocito	Índice que relaciona el número de neutrófilos / linfocitos.	Resultado de dividir número de neutrófilos entre linfocitos en mm ³ en primer análisis motivado por cuadro de ingreso	Cuantitativa continua	2, 4, 7 ...

Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Remisión	Estabilización o mejoría de la enfermedad	Se considera cuando consecutivamente en tres	Cualitativa nominal	1 con remisión 2 sin

		determinaciones semanales se encuentran niveles de hCG en rango normal (<2 mUI/mL) o ausencia de metástasis identificable por métodos de imagen.		remisión
Resistencia	Falta de respuesta al tratamiento con quimioterapia, manifestado por progresión o reaparición de la enfermedad	Presencia de niveles de hCG en meseta o con elevación del 10% de forma consecutiva en tres semanas (días 1, 7, 14, 21) o bien por progresión de la enfermedad	Cualitativa nominal	1 sin resistencia 2 con resistencia

Variables confusoras

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Glucocorticoides	Hormonas de la familia de los corticosteroides que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos favoreciendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis; poseen además actividad inmunosupresora	Uso de medicamentos como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, etc en los últimos 30 días	Cualitativa nominal	1 sin uso 2 con uso

Infecciones	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo	Antecedente de infección bacteriana en los últimos 30 días	Cualitativa nominal	1 sin infección 2 con infección
Cirugía	Manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con un fin médico, bien sea diagnóstico, terapéutico o pronóstico	Antecedente de procedimientos quirúrgicos en los últimos 30 días	Cualitativa nominal	1 sin antecedente quirúrgico 2 con antecedente quirúrgico
Traumatismo	Lesión o daño de los tejidos orgánicos o de los huesos producido por algún tipo de violencia externa, como un golpe, una torcedura u otra circunstancia.	Antecedente de traumatismo en los últimos 30 días	Cualitativa nominal	1 sin traumatismos 2 con traumatismos

Aspectos éticos

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el producto de esta tesis se considera como una investigación **sin riesgo** por tratarse de una investigación documental³⁶.

El presente estudio considera los aspectos éticos de:

- Pautas éticas de CIOMS
- 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki y última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
- Informe Belmont (1979) que sustenta la investigación en humanos con base en tres principios: beneficencia no maleficencia, respeto y justicia.
- La Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende la investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101).
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014):

El proyecto de investigación cumplió con las normas éticas y se ajustó a las normas establecidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social de acuerdo al departamento de investigación científica, y no están en contra de ninguna de ellas.

Los sujetos que participaron son mujeres con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional de acuerdo con los criterios diagnósticos de la FIGO 2000 (tabla 2). Se excluyeron aquellas pacientes con expediente clínico incompleto o inexistente y se eliminaron aquellas que perdieron el seguimiento en la unidad.

Este proyecto no es considerado una maniobra de intervención, es un estudio retrospectivo en el que el autor únicamente recolectó el reporte de las variables de interés de los casos de pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional que fueron

tratadas en la UMAE Hospital Ginecología No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza, se respetarán los datos personales de los pacientes y serán resguardados de manera estricta, solamente los valores de las variables de interés de estudios de sangre e imagen se usarán con fines de difusión.

Consentimiento informado: se elaboró un consentimiento informado el cual fue aprobado por el comité de ética con el objetivo de solicitarse a las pacientes que aún se encontraran en tratamiento o bien, que ingresaran al servicio para recibir atención médica.

Las pacientes ya tratadas previamente no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio. Sin embargo, los resultados generados permiten conocer mejor la respuesta completa y resistencia enfermedad de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional. Es un estudio sin riesgo en el que sólo se revisaron retrospectivamente los registros clínicos con resguardo estricto de la confidencialidad. Se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ya que ningún registro tiene información que pueda permitir la identificación de los sujetos, toda la información será conservada en registro aparte por el investigador principal en un lugar seguro. Durante la difusión de los resultados, no se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

Cronograma de actividades

Utilidad del índice neutrófilo / linfocito en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional

ACTIVIDAD	MAY JUN 2021	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE 2022	FEB
Revisión de literatura	P-R								
Elaboración de Protocolo	P-R								
Registro de Protocolo ante el Comité de Investigación		P-R	P-R						
Colección de Información				P-R	P-R	P-R			
Captura de Datos							P-R		
Análisis de Datos							P-R	P-R	
Interpretación de Resultados								P-R	
Redacción de Tesis									P-R

P= Programado

R= Realizado

RESULTADOS

Incluimos únicamente a 26 mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional, con edad promedio al diagnóstico de 30.7 ± 8.4 años. En sólo tres pacientes (12%), la edad de diagnóstico estaba en los extremos de la vida reproductiva (menor de 15 y mayor de 45 años) como se observa en el gráfico 1.

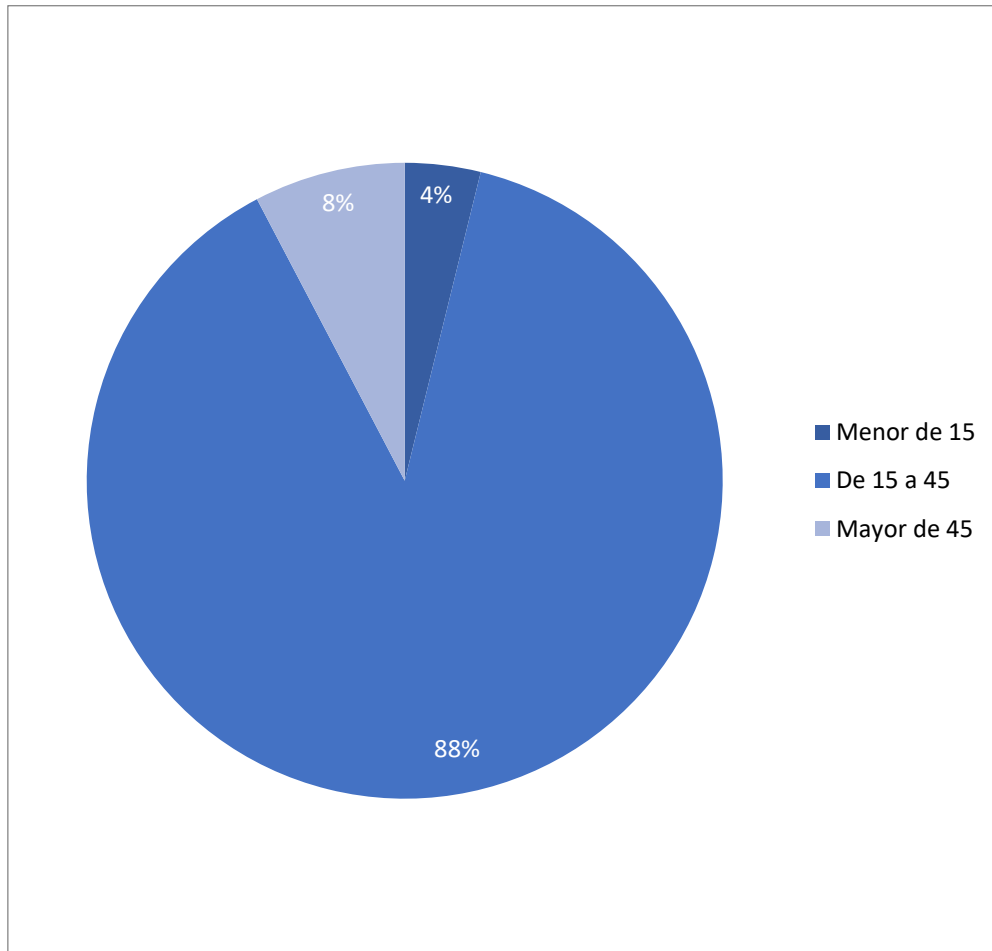


Gráfico 1. Edad al diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional

En la tabla 7 se enlistan las características basales de las 26 pacientes incluidas. La quimioterapia de primera línea fue metotrexate en el 73.1% y EMA-CO en el 26.9%. En total, 11 sujetos (42.3 %) tuvieron resistencia farmacológica, la gestación previa

más frecuente fue el embarazo molar en el 38.5% de los casos y el período intergenésico tuvo una mediana de 4 meses. El diagnóstico histopatológico más frecuente fue la mola completa (38.5%) seguido de la mola parcial (30.8%) y coriocarcinoma (23.1%). No se encontraron alteraciones en los parámetros bioquímicos de las pacientes a su ingreso. La mediana del índice neutrófilo – linfocito fue de 2.6 con un rango de 2.02 a 2.7 (percentil 25 -75).

Tabla 7. Características clínicas basales de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional

Características	n=26
Edad al diagnóstico (años) *	31.2 ± 8.5
Índice de masa corporal (kg/m2) #	26.1 (22.7-28.9)
Puntaje OMS #	2 (1-4)
Gestaciones totales #	2 (2-3)
Gestación previa al diagnóstico de NTG &	9 (34.6)
- Término	7 (26.9)
- Aborto	10 (38.5)
- Mola	
Período intergenésico (meses) #	4 (1-15)
Remisión &	15 (57.7)
Resistencia	11 (42.3)
Quimioterapia de 1ra línea	
- Metotrexate	19 (74)
- EMA-CO	7 (26)
Diagnóstico histopatológico &	
- Mola completa	10 (38.5)
- Mola parcial	8 (30.8)
- Coriocarcinoma	6 (23.1)
- Mola invasiva	1 (3.8)
- Tumor del sitio placentario	1 (3.8)
* x±DE # mediana (p25-75) & n(%)	

Tabla 8. Parámetros bioquímicos a su ingreso de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional

Parámetro	Valores
Hemoglobina	13.1 (10.3-13.7)
Leucocitos	7.4 (5.9 – 11.5)
Neutrófilos	61.3 ± 12.8
Linfocitos	29.5 ± 11.1
Índice neutrófilo linfocito	2.6 (2.02– 7.2)
Plaquetas	281 ± 85.2
Creatinina	0.7 (0.5 – 0.8)
AST	17 (12.7 – 28.5)
ALT	15 (9.2 – 25.2)
B-HCG	5 039 (200 – 67 935)
x±DE	mediana (p25-75)

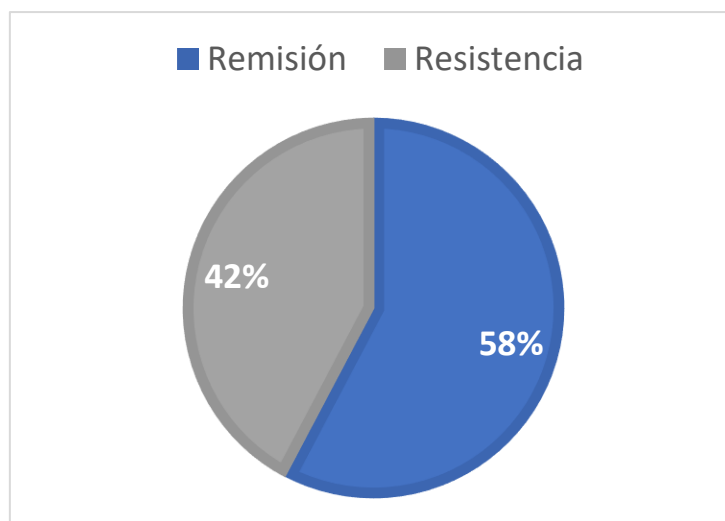


Gráfico 2. Remisión y resistencia farmacológica en NTG

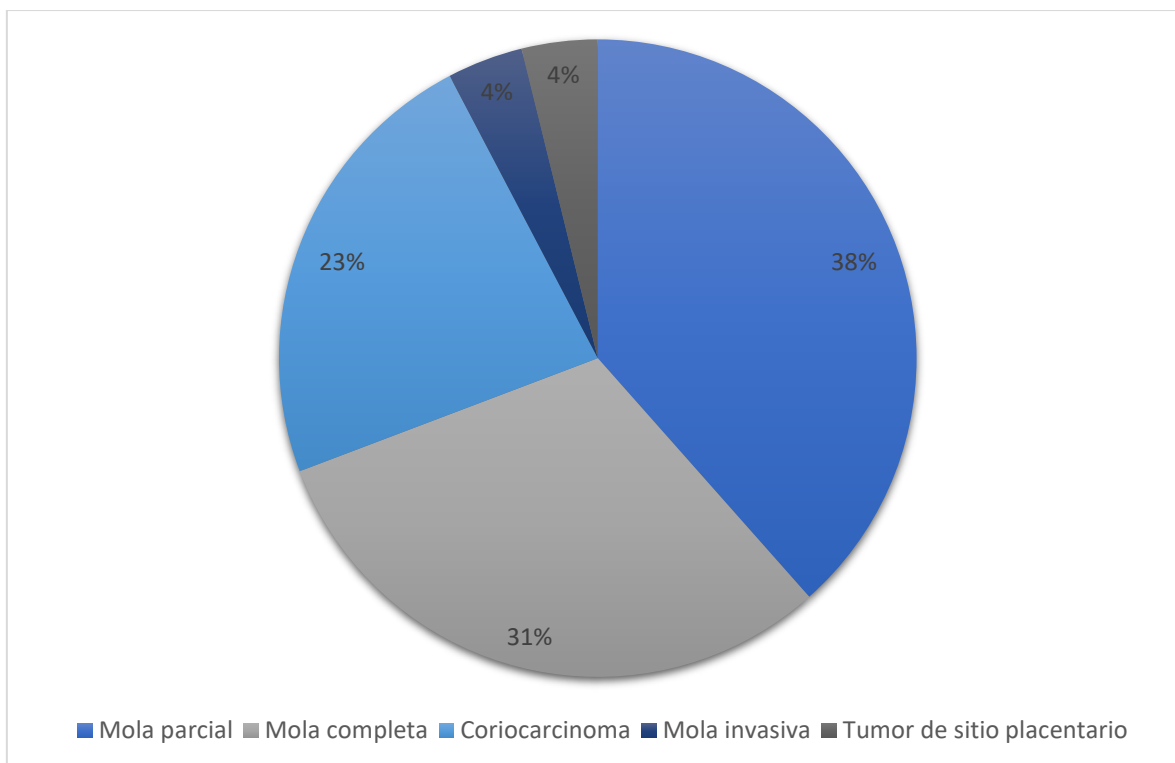
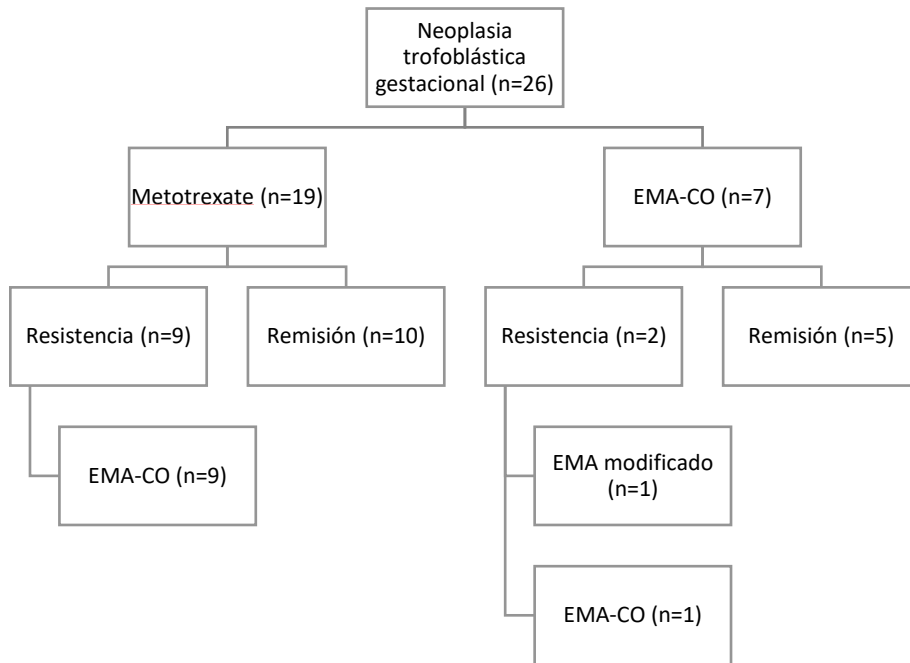


Gráfico 3. Diagnóstico histopatológico en neoplasia trofoblástica gestacional (n=26)

Resistencia farmacológica

La respuesta al tratamiento se puede observar en el flujograma 2. De las 26 pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional, la quimioterapia de primera línea utilizada fue metotrexate en 19 (74%) y EMA-CO en 7 (26%). Once pacientes presentaron resistencia farmacológica: nueve en el grupo metotrexate y dos en el grupo EMA-CO. De las nueve pacientes atendidas con metotrexate como primera línea, a todas se les administró EMA-CO, y de las dos tratadas primero con EMA-CO, una se trató con EMA modificado y a la otra sólo se aumentó la dosis de EMA-CO. Todas las pacientes presentaron respuesta completa tras la administración de la segunda línea de quimioterapia.



Flujograma 2. Tratamiento y respuesta en neoplasia trofoblástica gestacional

De las 11 (42.3%) pacientes con resistencia a la terapia farmacológica, cinco (45%) fue por progresión de la enfermedad y seis (55%) por elevación o meseta de niveles de b-HCG (gráfico 5)

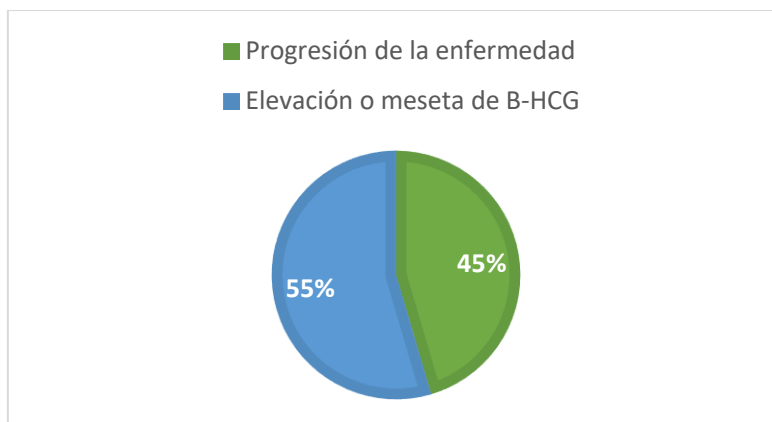


Gráfico 4. Resistencia farmacológica en NTG

Once pacientes presentaron resistencia farmacológica con el tratamiento de primera línea. La resistencia farmacológica se presentó en el 47% de las tratadas con metotrexate y en el 28.6% de las tratadas con EMA-CO (tabla 9)

Tabla 9. Respuesta a quimioterapia de primera línea

	Metotrexate n=19	EMA-CO n =7	p
Resistencia	9 (47.4)	2 (28.6)	0.39
Remisión	10 (52.6)	5 (71.4)	
Chi cuadrada			

Se compararon las características entre las pacientes con remisión de la enfermedad y resistencia farmacológica (tabla 10). La edad al diagnóstico fue similar en ambos grupos, en promedio 30 años. Los diagnósticos histopatológicos más frecuentes en el grupo con resistencia farmacológica fueron mola completa (27.3%), mola parcial (27.3%) y coriocarcinoma (27.3%); en el grupo de remisión los más frecuentes fueron mola completa (46.7%), seguido de mola parcial (33.3%) y coriocarcinoma (20%). Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. La mediana del índice neutrófilo linfocito fue superior en el grupo de resistencia (4.5) que en el grupo con remisión (2.3) con una $p < 0.05$ (gráfico 6). El período intergenésico en meses fue superior en el grupo de resistencia (8 meses) en comparación con el grupo de remisión (3 meses) con significancia estadística (grafico 7). La puntuación OMS fue mayor en las pacientes con resistencia farmacológica. La histerectomía total abdominal como tratamiento quirúrgico se efectuó con mayor frecuencia en el grupo de resistencia ($p = 0.02$).

Tabla 10. Características clínicas entre las pacientes con remisión y resistencia farmacológica

N = 26	Remisión n=15	Resistencia n=11	p
Edad al diagnóstico (años) *	30.8 ± 7.53	30 ± 9.34	0.764
Diagnóstico histopatológico & - Mola completa - Mola parcial - Coriocarcinoma - Mola invasiva - Tumor del sitio placentario	7 (46.7) 5 (33.3) 3 (20) 0 0	3 (27.3) 3 (27.3) 3 (27.3) 1 (9.1) 1 (9.1)	0.467
Evento obstétrico previo & - Término - Aborto - Mola	4 (26.7) 5 (33.3) 6 (40)	5 (45.5) 2 (18.2) 4 (36.4)	0.546
Puntaje OMS #	1 (1-2)	3 (2-7)	0.066
Índice neutrófilo linfocito #	2.3 (1.5-2.6)	4.5 (2.6-6.6)	0.003
Período intergenésico (meses) #	3 (1-4)	8 (4-48)	0.018
Histerectomía total abdominal &	2 (13.3)	6 (54.5)	0.024
* $\bar{x} \pm DE$ [t Student] # mediana (p25-75) [U Mann Whitney] & n (%) [chi cuadrada]			

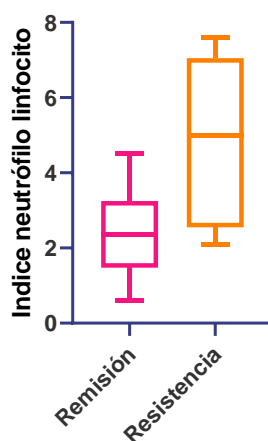


Gráfico 5. Índice neutrófilo linfocito en pacientes con remisión de la enfermedad y resistencia farmacológica

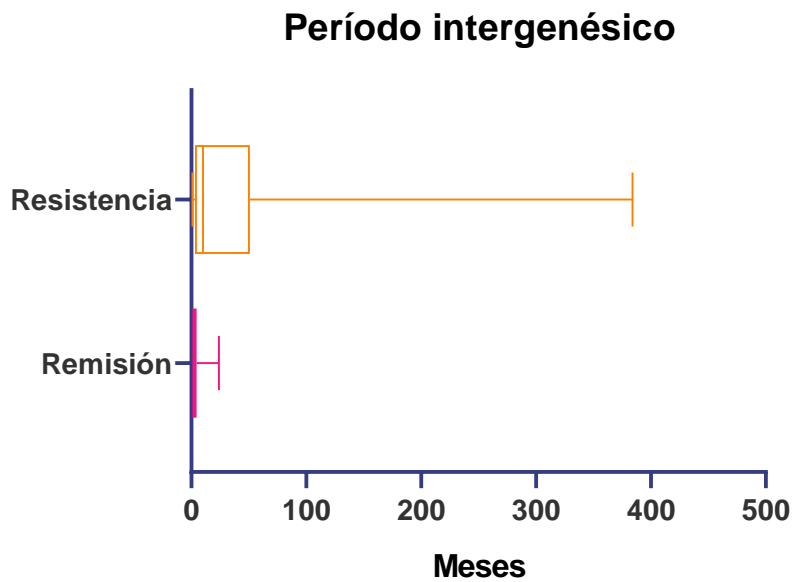


Gráfico 6. Período intergenésico en pacientes con remisión de la enfermedad y resistencia farmacológica

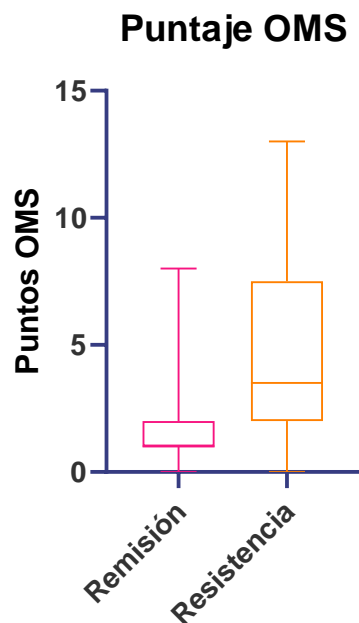


Gráfico 7. Puntos OMS en pacientes con remisión de la enfermedad y resistencia farmacológica

Se analizó la asociación de las pacientes con bajo y alto riesgo de acuerdo al puntaje OMS y la respuesta a la quimioterapia. De las 11 pacientes con resistencia farmacológica, ocho (72.7%) tenían un riesgo bajo y sólo tres (27.3%) tenían un riesgo alto (tabla 11).

Tabla 11. Riesgo OMS y resistencia farmacológica

Riesgo OMS	Resistencia n=11	Remisión n=15	p
Bajo ≤6 puntos	8 (72.7)	13 (86.7)	0.373
Alto ≥7 puntos	3 (27.3)	2 (13.3)	
Chi cuadrada			

Al comparar el diagnóstico histopatológico con el evento obstétrico previo, las molas completas e incompletas tenían con más frecuencia el antecedente de un embarazo molar (en el 50% de los casos) y el coriocarcinoma un embarazo a término (en el 83.3 %). Las pacientes con coriocarcinoma tuvieron valores superiores de índice neutrófilo linfocito (gráfico 8) y de puntaje OMS con significancia estadística (gráfico 9). El período intergenésico más prolongado (de 48 meses) se encontró en el único caso de tumor de sitio placentario.

Se realizó curva ROC para identificar el punto de corte de índice neutrófilo linfocito asociado a la resistencia farmacológica. Se eligió un puntaje de 3.7 el cual tiene una sensibilidad de 60% y especificidad de 93% (tabla 14).

Tabla 12. Características en los grupos de diagnóstico histopatológico

	Mola completa n= 10	Mola incompleta n = 8	Coriocarcinoma n = 6	Mola invasora n = 1	Tumor de sitio placentario n = 1	p
Evento obstétrico previo &						
• Término	1 (10)	2 (25)	5 (83.3)	0	1 (100)	NS
• Aborto	4 (40)	2 (25)	1 (16.7)	0	0	
• Mola	5 (50)	4 (50)	0	1 (100)	0	
Índice neutrófilo linfocito #	2.6 (2.4 – 4.5)	1.8 (1.2-2.6)	5.9 (3.4 – 7.5) *	4	2.1	<0.05
Puntaje OMS #	1 (1-2)	2 (1-3)	8 (3 – 9) *	1	7	<0.05
Período intergenésico #	1 (1-3)	5 (4-6)	18 (4-48)	5	48	NS
n(%), mediana (p25-75) Pruebas estadísticas: # Kruskal-Wallis & chi cuadrada NS: no significativo						

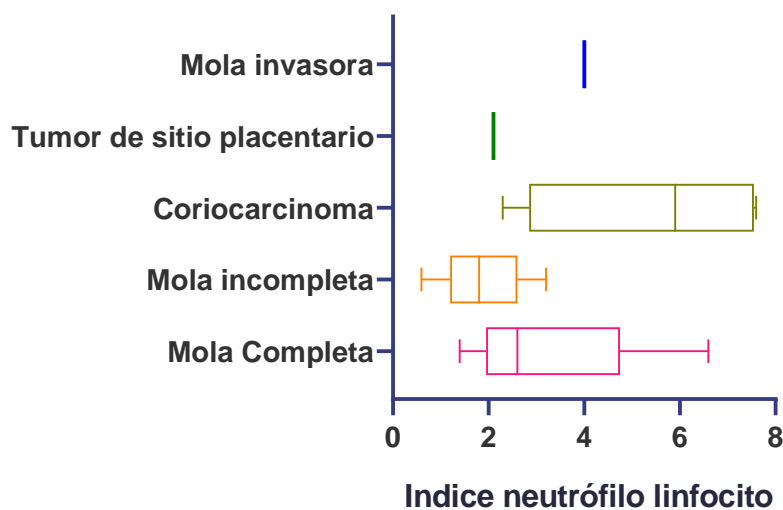


Gráfico 8. Índice neutrófilo linfocito de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

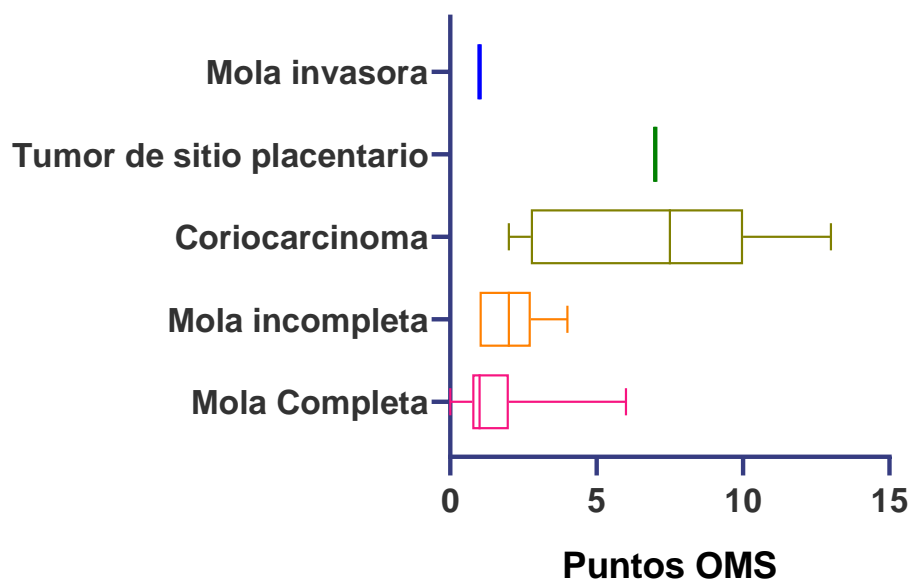


Gráfico 9. Puntos OMS de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

Tabla 13. Índice neutrófilo linfocito, sensibilidad y especificidad para resistencia farmacológica

Índice neutrófilo linfocito	Sensibilidad	Especificidad
3.3	60%	85%
3.7	60%	93%
4.2	50%	93%

Dado el escaso número de pacientes incluidos en el estudio y, en consecuencia, a los grupos de pacientes con resistencia (11) y remisión (15), no fue posible llevar a cabo la regresión logística múltiple planeada. Por lo cual, se realizó una tabla de 2x2 con chi cuadrada y estimación de riesgo crudo (tabla 14 y gráfico 10), en la cual se encontró que un índice neutrófilo linfocito mayor de 3.7 aumenta el riesgo tres veces de resistencia farmacológica (OR 3.9, IC95% 1.5-9.7).

Tabla 14. Riesgo asociado a índice neutrófilo linfocito con la resistencia farmacológica

		Resistencia farmacológica n (%)	Remisión de la enfermedad n (%)	Total	OR (IC95%)	p
Índice neutrófilo linfocito	≥ 3.7	7 (63.6)	1 (6.6)	8	3.93 1.5-9.7	0.007
	<3.7	4 (36.4)	14 (93.4)	18	0.16 0.025-1.022	
Total		11 (100)	15 (100)	26		
Chi cuadrada						

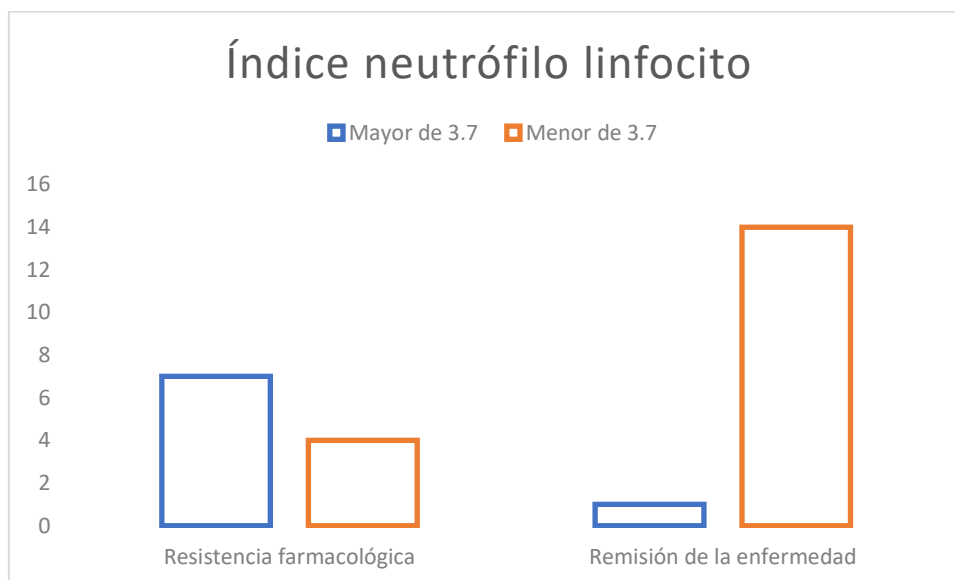


Gráfico 10. Punto de corte del índice neutrófilo linfocito y su frecuencia en pacientes con resistencia a la quimioterapia y remisión de la enfermedad

Otros datos

De las 26 pacientes incluidas, algunas cursaron con antecedentes interesantes los cuales ameritan ser descritos:

- Femenino de 32 años, secundigesta, ambas gestaciones fueron embarazos molares, fue vista por el servicio de genética, se encontró mutación del gen NLRP7.
- Femenino de 30 años, con cinco gestaciones en el transcurso de cuatro años todas con diagnóstico histopatológico de mola hidatiforme completa, los cinco embarazos se clasificaron de bajo riesgo de acuerdo al puntaje OMS y todos presentaron remisión de la enfermedad tras el tratamiento de primera línea con metotrexate.
- Femenino de 31 años, con diagnóstico histopatológico de mola hidatiforme completa, presentó resistencia farmacológica, ya que pese al tratamiento cursó con progresión local y pleural, infiltración ligamento cardinal izquierdo, uréter y vejiga, por lo que ameritó resección y reimplante de uréter con adecuada recuperación tras segunda línea de tratamiento.
- Femenino de 37 años, con diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, con antecedente de aborto de primer trimestre años previos, presentó tos no productiva durante aproximadamente un año, siendo diagnosticada en primer y segundo nivel como infección por Sars-Cov2. Sin embargo, se agrega sangrado uterino anormal con lo cual se inició protocolo de estudio donde se diagnosticó neoplasia trofoblástica gestacional por lo que fue enviada a tercer nivel para recibir tratamiento.
- Femenino de 25 años, con diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, antecedente de dos embarazos a término, el último evento obstétrico 48 meses antes del diagnóstico neoplásico. Debutó con hematoma intraparenquimatoso frontal y destrucción renal, el estudio histopatológico de cerebro y riñón reportaron coriocarcinoma. Sin embargo, los estudios de imagen no reportaron imágenes sugestivas de neoplasia a nivel pélvico. Pese a la gravedad, la paciente respondió adecuadamente tras la terapia de primera línea con metotrexate.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio incluye una revisión de serie de casos, que pese al número de pacientes la consideramos una muestra representativa por ser una neoplasia ginecológica poco frecuente. Incluimos 26 mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional durante un período de 7 años, tiempo durante el cual no se reportaron muertes asociadas a esta patología. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 30 años, y sólo el 12% se encontraban en los extremos de la edad reproductiva (<15 y >45 años). Esto contrasta con lo descrito por Sebire y colaboradores⁵, quienes reportaron que la NTG es más frecuente en los extremos de la vida reproductiva. La edad promedio también fue la misma en pacientes con remisión de la enfermedad y resistencia farmacológica, descartando a esta variable como un factor asociado al riesgo de resistencia farmacológica.

El puntaje de la OMS mayor a 7 se ha descrito como de alto riesgo y está asociado a mayor frecuencia de resistencia farmacológica y mortalidad. Si bien esta puntuación fue superior en sujetos con resistencia farmacológica, no se encontró una diferencia significativa con aquellos sujetos que tuvieron remisión de la enfermedad. Esto se demostró tanto en el análisis cuantitativo como cualitativo, ya que sólo el 27% de las pacientes con resistencia farmacológica tenían un puntaje OMS mayor de 7 (alto riesgo). Si bien esta clasificación de la OMS se ha descrito como predictora del pronóstico, en nuestro estudio no fue relevante para identificar a aquellas pacientes que presentarían resistencia farmacológica.

El período intergenésico se ha considerado como factor pronóstico en diversos estudios, y este se incluye dentro de la clasificación de la OMS. En nuestro estudio, las pacientes con resistencia farmacológica tuvieron un período intergenésico mayor, y si bien este fue significativo en el análisis bivariado, no se encontró su relevancia en el análisis multivariado.

Diversos estudios en pacientes oncológicos han reportado que el índice neutrófilo linfocito está incrementado en pacientes con cáncer progresivo o con poca respuesta al tratamiento. Este índice es sugestivo de un estado proinflamatorio el cual se ha

asociado a un peor pronóstico en el cáncer gástrico, de colon y pulmonar. Su valor normal es de 1 a 3, y valores mayores a 6 son sugestivos de procesos inflamatorios agudos y crónicos²⁸⁻³¹. Sin embargo, nosotros identificamos al índice neutrófilo linfocito como un factor pronóstico para resistencia a la quimioterapia, ya que un valor inicial mayor a 3.7 tuvo una especificidad del 93% y confiere hasta nueve veces más riesgo de resistencia farmacológica. Guzel y colaboradores³³ ya habían propuesto el uso de este índice como un biomarcador de invasión en la enfermedad trofoblástica gestacional, ya que los pacientes con enfermedad invasiva presentaban INL más alto en comparación con la enfermedad no invasiva.

La medición del índice neutrófilo linfocito se puede considerar una herramienta útil, sencilla y de bajo costo para las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional, ya que nos permite identificar aquellos casos con riesgo de resistencia farmacológica y por lo tanto iniciar con otros esquemas de tratamiento de forma temprana.

Durante el período de 7 años que incluye nuestro estudio, no se presentaron muertes secundarias a neoplasia trofoblástica gestacional. Sin embargo, en una tesis de nuestra misma unidad que incluyó pacientes del 2007 al 2014, se reportaron dos muertes. Si bien en la mortalidad pueden estar incluidos varios factores, la ausencia de fallecimientos durante nuestro período podría ser debido a que se identifican más tempranamente las pacientes de riesgo y se atienden oportunamente las posibles complicaciones.

En todos los casos, las pacientes habían sido diagnosticadas previamente en un segundo nivel, de los cuales se extrae valiosa información. Las pacientes con antecedente de dos o más embarazos molares y deseos genésicos deben ser valoradas por especialistas en genética y de encontrarse alguna alteración, ser enviadas oportunamente a consejería reproductiva para asesoría sobre técnicas de reproducción asistida. Además, ante sintomatología respiratoria crónica, sangrado uterino y antecedente de un embarazo a término o aborto, se debería sospechar de posible neoplasia trofoblástica gestacional.

Si bien los factores pronósticos de la OMS son ampliamente conocidos, un puntaje menor a 6 o clasificar a una paciente de bajo riesgo, no excluye que se deje de dar seguimiento a la paciente, ya que como lo vimos en este estudio, un puntaje OMS menor de 6 no descarta que la paciente presente progresión de la enfermedad. Por tal motivo, se podría usar el índice neutrófilo linfocito como un complemento para todas aquellas pacientes que presentan enfermedad /neoplasia trofoblástica gestacional. Sin embargo, el no haber completado el tamaño de muestra propuesto hace que los resultados deban interpretarse con cautela.

CONCLUSIONES

El índice neutrófilo linfocito es un biomarcador sencillo y de bajo costo que puede ser útil como complemento a la clasificación de la OMS para identificar a pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional con alto riesgo de desarrollar resistencia a la quimioterapia. Un valor superior de 3.7 tiene una sensibilidad del 60% y una especificidad del 93% y confiere tres veces más riesgo de resistencia farmacológica. Por lo tanto, este estudio da pie a realizar nuevas investigaciones para definir criterios ajustados a la población mexicana con neoplasia trofoblástica gestacional y así identificar a pacientes con alto riesgo de resistencia con el objetivo de iniciar otros esquemas de tratamiento y así evitar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos hace que nuestros resultados deban ser interpretados con cautela.

ANEXOS

Anexo 1 - Instrumento de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SANCHEZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID				Edad (años)	
Peso (kg)		Talla (cm)		IMC	

2. Antecedentes Gineco-obstétricos (llene con una X el tipo de embarazo y la fecha de resolución)

Gestas	De término	Aborto	Mola	Fecha de resolución	Observación
1					
2					
3					
4					
5					

3. Características tumorales (parámetros a su ingreso a la unidad)

hCG (mIU/mL)	
Tamaño del tumor (cm)	
Metástasis (sitio anatómico)	
Quimioterapia (esquema usado y ciclos)	
Tipo Histológico	

4. Estadificación OMS (tache con una X el cuadro que corresponda al caso)

	0	1	2	4
Edad (años)	<40	>40	-	-
Gestación previa	Molar	Aborto	Término	-
Intervalo desde la gestación previa (meses)	<4	4-6	7-12	>12
hCG mIU/mL pretratamiento	10,000	10,000 - 100,000	100,000 - 1,000,000	>1,000,000

Tamaño tumor (cm)	del	3-4	>5	-	-
Sitio metástasis	de	Pulmón	Bazo, hígado	Tracto gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número metástasis	de	-	1-4	5-8	>8
Quimioterapia previa	-	-	-	Monoterapia	Politerapia
Puntaje total:					

5. Parámetros bioquímicos (valores previos al inicio de quimioterapia)

Leucocitos μL	
Neutrófilos μL	
Linfocitos μL	
Hemoglobina g/dL	
Plaquetas μL	
AST UI/L	
ALT UI/L	
Creatinina mg/dL	
Albúmina mg/dL	
Índice neutrófilo/linfocito	

6. Valores de hCG tras quimioterapia

Día 1	Día 7	Día 14	Día 21

Anexo 2 – consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Ciudad de México a (___/___/___)

NOMBRE DEL ESTUDIO: Utilidad del índice neutrófilo / linfocito en la respuesta completa y resistencia a la quimioterapia en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional.

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS:(_____)

Usted es una paciente con neoplasia trofoblástica gestacional, un tipo de cáncer que deriva de un embarazo anormal, por lo que a través de este documento escrito se le está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

El propósito del estudio es reunir casos de pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional, para saber si tienen riesgo de que el tratamiento con quimioterapia no acabe por completo con las células malas. Para eso se revisarán sus exámenes de sangre en el cual viene la cantidad de células neutrófilos y linfocitos que tiene en su sangre. En otros tipos de cáncer se ha observado que el conteo de estas células es alto en formas muy malas de la enfermedad y pueden decirnos si la quimioterapia será suficiente o hay que administrar más medicamento. Por tal motivo, la información que obtengamos de todas las pacientes que participen servirá para identificar lo más pronto posible a las mujeres que tienen riesgo de no responder al tratamiento y por lo tanto iniciar tratamiento más fuerte.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Únicamente se tomará la siguiente información de su expediente: reporte de patología, número de embarazos, edad, niveles de hormona del embarazo y conteo de células de su sangre. Esta información será totalmente confidencial, esto es, será muy bien guardada por los tres médicos que llevan a cabo el estudio y nadie más la conocerá.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no obtendrá dinero por participar en el estudio, y su participación no le dará más gastos. Los resultados del presente estudio contribuirán a conocer mejor la enfermedad que se llama “neoplasia trofoblástica gestacional” en el servicio de Oncología médica de la UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO.3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.

Con las conclusiones del trabajo esperamos que los médicos que trabajamos en el servicio tomemos mejores decisiones en el tratamiento de futuras pacientes con esta enfermedad.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Prometemos guardar de la mejor manera la información que usted no dé, por lo que esto no le ocasiona riesgos por participar en el estudio.

El investigador principal se compromete a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda acerca de lo que se llevará a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su decisión de participar es voluntaria, no la obligaremos a participar en ningún momento. Si usted no quiere participar, seguirá siendo recibiendo sus consultas de forma normal en cualquier IMSS y tendrá derecho a los tratamientos que el IMSS le otorga. Si usted aceptó participar en el estudio y luego ya no quiere participar, puede

abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no cambiará los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que usted nos de y que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios de sangre para evitar que alguien pueda saber de usted. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar quien es usted. Toda su información e identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre:	DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GOMEZ
Área de adscripción:	Servicio de ONCOLOGÍA MÉDICA de la UMAE Hospital De Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	57245900 extensión
Correo electrónico:	Isay_23@yahoo.com.mx
<u>Matrícula IMSS</u>	99367309

Nombre:	DR. DANIEL HÉCTOR MONTES CORTES
Área de adscripción:	Servicio de Urgencias Médico Quirúrgicas Adultos del Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”
Domicilio:	Avenida Vallejo y Jacarandas S/N, Col La Raza, Azcapotzalco, 02990 Ciudad de México, CDMX
Teléfono celular:	5520695850
Correo electrónico:	danielmc10@live.com.mx
<u>Matrícula IMSS</u>	11787368

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia

La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, Correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado de forma sencilla y fácil en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar esta hoja estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

<i>Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el Consentimiento Informado</i>	Firma
---	-------

FIRMA DEL TESTIGO

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1 Nombre, dirección, relación	Firma
--	-------

FIRMA DEL TESTIGO.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2 Nombre, dirección, relación	Firma
--	-------

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:79–85.
- 2 Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717–29.
- 3 Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):531–9.
- 4 Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational trophoblastic disorders: An update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(10):1043–50.
- 5 Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG*. 2002;109(1):99–102.
- 6 Lira Plascencia J, Tenorio González F, Gomezpedroso Rea J, Novoa Vargas A, Aranda Flores C, Ibarguengoitia Ochoa F. Gestational trophoblastic disease. A 6-year experience at the Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex*. 1995;63:478–82.
- 7 Hernández-Flores SE, Vega-Memije ME, Niebla-Cárdenas D, Audifred-Salomón JR, Hall-Ramírez WB. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en un hospital general. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;84(06):377–82.
- 8 Fernando LM, Alberto AM, Candelaria M, Claudia AS. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Ginecol Obstet Mex*. 2005;73(06):308–14.
- 9 Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD, et al. Gestational trophoblastic disease: Clinical and imaging features. *Radiographics*. 2017;37(2):681–700.
- 10 Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):775–9.
- 11 Ngan H, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83:175–7.
- 12 Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):654–62.
- 13 Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1639–45.
- 14 Wang Q, Fu J, Hu L, Fang F, Xie L, Chen H, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD007289.

-
- ¹⁵ Zhao J, Lv WG, Feng FZ, Wan XR, Liu JH, Yi XF, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):102–8.
- ¹⁶ Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):208–14.
- ¹⁷ Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):572–5.
- ¹⁸ Banach P, Zaborowski MP, Izycka N, Romala A, Nowak-Markwitz E. The value of an initial drop in human Chorionic gonadotropin levels in predicting a response to methotrexate in women with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Ginekol Pol.* 2019;90(3):141–7.
- ¹⁹ Wu X, Qin J, Shen T, Fei W, Chen L, Xie X, et al. The 16-year experience in treating low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients with failed primary methotrexate chemotherapy. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(4):e36.
- ²⁰ Zhu C-C, Liu H-Y, Wei Y, Shen Z, Qian L-L, Song W-G, et al. Low-risk gestational trophoblastic neoplasia outcome after treatment with VMP regimen from 2005 to 2017. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(3):332–7.
- ²¹ Gueye M, Ndiaye-Gueye MD, Kane-Gueye SM, Dia FN, Thiam A, Diouf SE, et al. Efficacy and risk factors associated to resistance to single-agent chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Open J Obstet Gynecol.* 2016;06(01):50–5.
- ²² Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(1):15–23.
- ²³ Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga AM, Molina ME, et al. An elevated neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in stage II resected colon cancer. *Rev Med Chil.* 2013;141(5):602–8.
- ²⁴ Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455–65.
- ²⁵ Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):616–22.
- ²⁶ Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):19673.
- ²⁷ Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20(19):5064–74.
- ²⁸ Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.

-
- ²⁹ Huamán MO, Cerna-Barco J, Correa-López LE, Beltran-Garate B, De La Cruz -Vargas JA. Albumina e índice neutrófilo-linfocito como predictores de estadio tumoral en pacientes con cáncer gástrico. *Rev Fac Med Humana*. 2020;20(2):96–113.
- ³⁰ Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181–4.
- ³¹ Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):425–8.
- ³² Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):672.
- ³³ Guzel AI, Kokanali MK, Erkilinc S, Topcu HO, Oz M, Ozgu E, et al. Predictive role of the neutrophil lymphocyte ratio for invasion with gestational trophoblastic disease. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4203–6.
- ³⁴ Talavera JO, Wachter-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica II. Estudios de proceso (prueba diagnóstica). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(2):163–70.
- ³⁵ Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(5):517–22.
- ³⁶ Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.