



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

PROYECTO TERMINAL

“Enfermedad Trofoblástica Gestacional en un Centro de Tercer Nivel”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

ZOILA AIDE LÓPEZ OJEDA

**M.C. ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
ASESOR METODOLOGICO DEL PROYECTO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

“Enfermedad Trofoblástica Gestacional en un Centro de Tercer Nivel”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE **GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**, QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

ZOILA AIDE LOPEZ OJEDA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE 2021

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZAD
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO



POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M.C. ESP. ALMA ROSA SÁNCHEZ CONEJO
DIRECTORA DEL HOSPITAL REGIONAL DE
ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA



**HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA**

Dirección General

M.C. ESP. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
DIRECTOR DE PLANEACION,
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HRAE



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

28 OCT 2021

M.C. ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL

**Dirección de Enseñanza
e Investigación**

M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
ASESOR METODOLOGICO DEL PROYECTO TERMINAL

Ixtapaluca, Estado de México, a 26 de octubre de 2021.
DPEI/HRAEI/2636/2026.

Asunto: Carta de Liberación
de Proyecto Terminal

Dra. Zoila Aide López Ojeda
Médico Residente de la
Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Para los efectos administrativos que haya lugar, me permito certificar que la **Dra. Zoila Aide López Ojeda**, Médico Residente de 4to grado de la Especialidad Médica en Ginecología y Obstetricia, con aval académico de la **Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH)** concluyo satisfactoriamente su **Proyecto Terminal** para la obtención de Título de Médico Especialista, que lleva por título "Enfermedad Trofoblástica Gestacional en un Centro de Tercer Nivel".

Por lo anterior, para los efectos que convengan al interesado se emite la presente carta de Liberación e impresión de Proyecto Terminal.

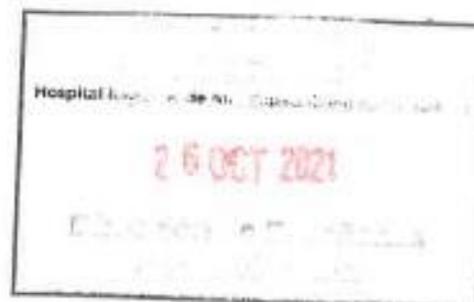
Sin otro en particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Director Planeación, Enseñanza e Investigación.



Dr. Gustavo Acosta Altamirano

CAA/PJCC/or*



AGRADECIMIENTOS

Le dedico el siguiente proyecto a mi familia, en especial a mi madre por su apoyo en el transcurso de estos cuatro años, sin el cual no hubiera sido posible concluir este objetivo.

Agradezco a mis maestros, por sus enseñanzas, confianza y paciencia durante este proceso y ayudarme a lograr este sueño.

Agradezco a mis compañeros y amigos que conocí a lo largo de este camino por su apoyo y por todo lo aprendido que dejaron en mí.

“Todos los triunfos nacen cuando nos atrevemos a comenzar”

Eugene Ware

INDICE

GLOSARIO DE TÉRMINOS	9
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	12
ANTECEDENTES	14
EPIDEMIOLOGÍA	15
FACTORES DE RIESGO	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
HIPÓTESIS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
Diseño del estudio	23
Periodo del estudio	23
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	23
Criterios de eliminación	23
Muestra	24
Tamaño de la muestra	24
Procedimientos	24
Definición de variables que se incluyen en el estudio	25
MARCO TEÓRICO	27
Fisiopatología	28
Mola Completa	29
Mola Incompleta	29

Mola Invasora	30
Diagnóstico	31
Presentación clínica	31
Hallazgos Ultrasonográficos	31
Complicaciones	31
Tratamiento de enfermedad trofoblástica gestacional benigna	32
Vigilancia	33
Neoplasia Trofoblástica Gestacional	34
Coriocarcinoma	34
Mola Invasora	35
Tumores trofoblásticos del sitio placentario (PSTT)	35
Tumor trofoblástico epitelioide	36
Sitios de metástasis	36
Criterios establecidos por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2000) para el diagnóstico de Neoplasia trofoblástica gestacional	37
Seguimiento	37
Diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional	38
Índice de calificación pronóstica de la OMS	39
Tratamiento puntuación bajo riesgo 0-6 puntos	40
Tratamiento puntuación alto riesgo >7 puntos	43
Manejo de sitios metastásicos de alto riesgo de enfermedad	44
Neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo resistente	44
PROPUESTA DE SOLUCIÓN	45
ANÁLISIS	46
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	47
Recursos materiales	47
Recursos humanos	47
Recursos financieros	47
Factibilidad	47

RESULTADOS	48
Tabla 1. Resultado Histopatológico de Pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional	48
Gráfico 2 y 3 Enfermedad Trofoblástica Gestacional	49
Grafico 4. Edad de presentación de Enfermedad Trofoblástica Gestacional	50
Grafico 5. Numero de eventos obstétricos	51
Grafico 6. Comorbilidades en pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional	51
Gráfico 7. Gravedad de la enfermedad al diagnóstico y evolución	52
Gráfico 8. Comorbilidades asociadas a Enfermedad Trofoblástica Gestacional	52
Gráfico 9. Complicaciones asociadas a Enfermedad Trofoblástica Gestacional	53
Grafico 10. Estancia en Terapia Intensiva	54
Grafico 11. Mortalidad de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional	55
Gráfico 12 y 13. Métodos de planificación familiar	56
Gráfico 14. Neoplasia Trofoblástica Gestacional	57
Grafico 15. Estadios de Neoplasia Trofoblástica Gestacional	58
Gráfico 16. Clasificación pronostica para NTG	58
Gráfico 17. Tratamiento De Neoplasia Trofoblástica Gestacional	59
Gráfico 18 Tratamiento con quimioterapia de pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional	60
Gráfico 19 y 20. Efectos adversos de tratamiento con etopósido en pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional	61
DISCUSIÓN	63
Características de las pacientes	63
Evolución y complicaciones de la enfermedad.	64
Métodos de planificación familiar	65
Neoplasia Trofoblástica Gestacional	65
Tratamiento	66
Efectos adversos de tratamiento con etopósido en pacientes con Neoplasia	

Trofoblástica gestacional	68
CONCLUSIONES	69
RECOMENDACIONES	71
SUGERENCIAS	72
BIBLIOGRAFIA	73
ANEXOS	81

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ETG: Enfermedad trofoblástica gestacional

MH: Mola Hidatiforme

NTG: Neoplasia trofoblástica gestacional

GCh β : Hormona Gonadotropina coriónica fracción beta

ActD: Actinomicina D

MTX: Metotrexate

TTSP: Tumor trofoblasto del sitio placentario

TTE: Tumor trofoblasto epitelioides

HTA: Histerectomía total abdominal

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

EMACO: etopósido, Metotrexate y Dactinomicina/Ciclofosfamida y Vincristina

HRAEI: Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca

HPL: Lactógeno Placentario humano

PLAP: Fosfatasa alcalina placentaria

RESUMEN

Introducción. La enfermedad trofoblástica gestacional comprende un grupo heterogéneo de lesiones que surgen de la proliferación anormal del trofoblasto de la placenta, las lesiones maternas surgen del tejido fetal y no materno, es un tema importante debido a que no se cuentan con datos suficientes, el último reporte epidemiológico del 2005 informa que en México la incidencia es de 2.4 casos por cada 1,000 embarazos.

La principal manifestación del diagnóstico es sangrado transvaginal asociado a un aumento importante de la hormona gonadotropina coriónica fracción beta.

Las pacientes tienen una curación hasta del 100% con un diagnóstico adecuado y un tratamiento oportuno.

Objetivo: Describir las características, abordaje y tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en la población atendida en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca

Pacientes y método: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo de pacientes con presencia de Enfermedad Trofoblástica Gestacional y asociación a Neoplasia Trofoblástica Gestacional, atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2017 a mayo de 2021.

Resultados: se encontraron 20 casos, el promedio de edad al diagnóstico fue de 31 años; predominando en el grupo de edad de 15-19 años (n=7:35%), de las cuales 9 de ellas presentaron enfermedad trofoblástica benigna (n=9, 45%), 7 de tipo Mola Hidatiforme completa (n=7, 35%), 2 de tipo Mola Hidatiforme Incompleta (n=2, 10%). Se encontraron 11 pacientes que presentaron alguna variante de Neoplasia trofoblástica gestacional (55%), encontrando 2 pacientes de tipo Mola Hidatiforme Invasora (10%), 6 de tipo Mola Hidatiforme Persistente (20%), 3 de tipo Coriocarcinoma (15%).

La hemorragia vaginal fue la manifestación clínica más común en el 100% de los casos. No se registraron comorbilidades asociadas directamente a la patología.

En cuanto a los antecedentes obstétricos el más frecuente fue antecedente de embarazo molar. Dentro de las complicaciones propias de la enfermedad se presentó Preeclampsia en un 20%(n=4) e Hipertiroidismo en un 30% (n=6). Presentaron hemorragia obstétrica como complicación más frecuente durante la evacuación uterina.

De las pacientes con Neoplasia trofoblástica gestacional. De acuerdo a la clasificación de la FIGO en cuanto al pronóstico se registraron 9 pacientes en bajo riesgo (N=9, 72%) y se registraron 3 pacientes (N=3, 28%) como alto riesgo. La mayoría de los casos se diagnosticaron en Estadio Clínico III (N=6, 54%), seguido de Estadio Clínico II (N=3; 28%), posteriormente Estadio clínico I: una paciente (N=1; 9%) y Estadio clínico IV con presencia de metástasis a sistema nervioso central; una paciente (N=1; 9%).

De las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, las que se estadificaron como bajo riesgo, en un caso (9%) amerito solo tratamiento quirúrgico con Histerectomía total abdominal, 4 (36%) se trataron con etopósido con lo cual se encuentran en remisión completa, 2 se encuentran en seguimiento en tratamiento con Etopósido y 1 recibió tratamiento con esquema EMACO por resistencia fármaco de primera línea, de las pacientes con alto riesgo, una se encuentra en seguimiento en tratamiento con Etopósido con respuesta favorables, otro de las casos de trato con esquema EMACO con adecuada respuesta. No se han registrado diferencias en el tratamiento con Etopósido, las pacientes han mostrado adecuada tolerancia al fármaco y sin presentar reacciones adversas importantes.

Se registró una defunción en una paciente con alto riesgo con diagnóstico de Coriocarcinoma Estadio Clínico IV con metástasis a sistema nervioso central

Conclusiones: los resultados son similares a lo reportado en la bibliografía. La supervivencia global en el grupo de bajo riesgo fue del 100% y en el grupo de riesgo intermedio y alto del 94%. El etopósido y la actinomicina D como tratamiento de primera línea mostraron resultados comparables a los reportados con EMA-CO y MAC. No se ha presentado segunda neoplasia en pacientes que han recibido tratamiento con Etopósido

Palabras clave: enfermedad trofoblástica gestacional, Neoplasia trofoblástica Gestacional

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo heterogéneo de lesiones que surgen de la proliferación anormal del trofoblasto de la placenta, las lesiones maternas surgen del tejido fetal y no materno) (1,2)

Se divide en dos grandes grupos enfermedad benigna que incluye de tipo Mola Hidatiforme (MH) y de tipo Neoplasia trofoblástica Gestacional (NTG) que incluye mola persistente, mola invasora, coriocarcinoma, Tumor trofoblasto del sitio placentario (TTSP) y Tumor trofoblasto epiteloide (TTE)(5)

En México la incidencia es de 2.4 por cada 1000 embarazos. La incidencia de mola invasora ocurre en 1 de cada 40 embarazos molares y en 1 de cada 150 000 embarazos normales. La ETG se puede presentar posterior a un embarazo molar, un embarazo normal, aborto o embarazo ectópico. (41)

Debido a la rareza de la enfermedad no se encuentran datos epidemiológicos recientes. (41)

El diagnóstico se basa en el valor de la cuantificación de la hormona gonadotropina coriónica fracción beta (GCh β), asociado a estudios de gabinete, ultrasonido transvaginal, además de los estudios de extensión que deben solicitarse para detección de comorbilidades asociadas directamente a esta patología principalmente aparición de quistes tecaluteínicos, así como presencia de hipertiroidismo, Hipertensión arterial sistémica o preeclampsia.

El tratamiento para estas pacientes consiste principalmente en evacuación uterina debido a que es un procedimiento sencillo y con mínimas complicaciones, sin embargo, en pacientes con fertilidad satisfecha podría considerarse la histerectomía en especial en diagnóstico de mola completa y factores de riesgo para neoplasia trofoblástica gestacional (10)

No se deben usar métodos de evacuación uterina con medicamentos en especial oxitocina o misoprostol, aunque no existen estudios suficientes. El único estudio que evaluó este enfoque informó que 20 de 77 casos (26 %) requirieron posteriormente evacuación quirúrgica. Además, la evacuación médica se asoció con una mayor tasa

de necesidad de quimioterapia que la evacuación quirúrgica (9,1% frente a 3,8 a 5,9%). (10)

A principio del siglo XX, el pronóstico de aquellas pacientes que la cursaban con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional, era muy sombrío, pues no existía ningún tratamiento efectivo. No fue hasta 1956 cuando el Doctor Li hizo público el primer caso de remisión completa de un coriocarcinoma tras la administración de Metotrexate.

El objetivo del presente estudio es presentar la experiencia del manejo terapéutico de las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional entre los años 2017 a 2021 y su relación con la neoplasia trofoblástica gestacional, en cualquiera de sus variedades clínicas. La importancia de este estudio radica en describir la frecuencia de la enfermedad trofoblástica gestacional

En lo que se refiere al tratamiento, no se cuentan con mucha información debido a la poca incidencia de la enfermedad; al ser esta unidad un centro de referencia de tercer nivel se detallará sobre el pronóstico oncológico, así como la respuesta y complicaciones que tuvieron las pacientes al manejo médico.

ANTECEDENTES

La Mola Hidatiforme fue descrita por primera vez por Hipócrates, alrededor del 400 a. C. como degeneración mixomatosa del corion "hidropesía del útero". (25,41)

El español Cristóbal de la Vega, en el libro de arte Medendi, publicado en Lyon en 1564 dice: "De la fusión de los humores del semen sobre el útero se desarrollaba unas vesículas desprendidas dentro del mismo, las cuales están llenas de un humor acuoso y las mujeres creen que han concebido, pues el vientre se inflama y se retiene la menstruación", agrega a título de caso clínico, y doña Leonor de Zantaren expulsó vesículas membranosas y otras membranas que juntas pesaron 12 libras romanas al cabo de seis meses de gestación e innumerables molestias. Anécdota similar, la sucedida a la condesa de Henneberg que por maldición dio a luz 365 "niños muertos" el viernes santo de 1276 (41)

En el Siglo XIX (1827), Velpeau, retoma la descripción hipocrática: degeneración de las vellosidades coriales o su equivalente, la dilatación quística de la vellosidad coriónica. (41)

Virchow (1863) lo describe como una transformación gelatinosa y tumoral del estroma (tumor mixomatoso) (41)

Szulman resume el conocimiento de la época de 70-80, diciendo: "el trofoblasto es un tejido único que se origina a partir de la masa celular exterior del embrión antes de la implantación, es decir, se encarga de la fijación física en el endometrio y la secreción de la HCG, que detiene la menstruación y perpetúa el embarazo" (41)

Hacia 1970, 2 grupos de trabajo japoneses (Kajii y Ohama 1977; Wake y Sasaki 1978), formularon una excitante observación: "la Mola Hidatiforme completa contiene cromosomas pares derivados del padre (diplodía diandrica), y la Mola Hidatiforme parcial o incompleta (triploidia diandrica), es decir, la estructura placentaria es genotípicamente del padre, y la estructura embrionaria o fetal es genotípicamente de la madre (41)

En 1993 Fernando Sánchez Torres en su libro Historia de la Ginecología y Obstetricia en Colombia demuestra que los cambios histopatológicos del riñón en la preeclampsia son iguales que en la forma temprana de Mola Hidatiforme (41)

Antes de 1958, la ETG metastásica era mortal en un 98%, en los primeros 6 meses de hecho su diagnóstico, independiente del tratamiento aplicado (cirugía y radioterapia). Decía el Dr. F. B. Carter "si en una paciente se diagnostica coriocarcinoma metastásico y sobrevivió, debe dudarse la precisión del diagnóstico (41)

En 1956, en el Instituto Nacional de Salud de los E.U. en la ciudad de Bethesda, el Dr. Li, logró curar una paciente con diagnóstico de coriocarcinoma metastásico al administrar MTX. Posteriormente se usó Actinomicina D y Ciclofosfamida, dando origen al tratamiento conocido con la sigla MAC, para pacientes con ETG de alto riesgo, y se descubrió que estas pacientes incluso podían embarazarse de nuevo (41)

La importante respuesta que tiene al tratamiento, actualmente permite una cura mayor del 90% en pacientes con enfermedad metastásica y factores de alto riesgo (41)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia notificada de ETG varía ampliamente en todo el mundo, desde la más baja de 23 por 100 000 embarazos (Paraguay) a la más alta de 1299 por 100 000 embarazos (Indonesia) (28)

La mola hidatiforme también conocida como embarazo molar es una enfermedad ginecológica que surge del tejido trofoblástica con una incidencia variable que va de 0.6 a 11 por 1000 partos en todo el mundo. (28)

La incidencia notificada en los Estados Unidos es de cerca de 110 a 120 por 100 000 embarazos. La incidencia notificada de coriocarcinoma, la forma más maligna de ETG en los Estados Unidos es de cerca de 2 a 7 por 100 000 embarazos. La tasa de incidencia estandarizada por edad (1960 World Population Standard) es de alrededor de 0,18 por 100 000 mujeres entre los 15 y 49 años. (28)

En México la incidencia es de 2.4 por cada 1000 embarazos. (Lara MF, 2005) La incidencia de mola invasora ocurre en 1 de cada 40 embarazos molares y en 1 de cada 150 000 embarazos normales. La ETG se puede presentar posterior a un embarazo molar, un embarazo normal, aborto o embarazo ectópico. (42)

FACTORES DE RIESGO

- Extremos de edad materna (<15 y >35 años), además, las mujeres de 40 años o más con MH pueden tener una tasa más alta de complicaciones graves. (25)
- Embarazo molar previo, riesgo de repetición, posterior a un embarazo molar es del 1 al 1.5%, después de dos embarazos molares se eleva del 11-25% (27,28)
- También aumento el riesgo en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo e infertilidad previos (26)
- Se observa una asociación en pacientes con Grupo y RH A positivo (26)
- Deficiencia de Vitamina A (48)

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional es un espectro de procesos patológicos interrelacionados que se originan en la placenta. La neoplasia trofoblástica gestacional se refiere a lesiones que tienen el potencial de invasión local y metástasis. Antes del desarrollo de pruebas sensibles como la gonadotropina coriónica humana (GCh β) y la quimioterapia eficaz, la mortalidad por todas las formas de neoplasia trofoblástica gestacional maligna era importante.

La incidencia de los diferentes tipos de enfermedad trofoblástica gestacional es variable. En Estados Unidos, se observan mola hidatiforme en 1 de cada 600 abortos terapéuticos y en 1 de cada 1000 a 1200 embarazos. Las mujeres en los extremos de la vida reproductiva corren un mayor riesgo, especialmente las mayores de 45 años. (46)

Aproximadamente 15 a 20% de las pacientes serán tratadas por neoplasia trofoblástica gestacional después de la evacuación de la mola hidatiforme completa.

El coriocarcinoma gestacional se presenta en aproximadamente 1 de cada 20 000 a 40 000 embarazos. Aproximadamente el 50% de los coriocarcinomas se presentan después de embarazos a término, el 25% después de embarazos molares y el resto después de otros eventos gestacionales. (41)

Aunque son mucho más raros que la mola hidatiforme o el coriocarcinoma gestacional, los tumores trofoblásticos del sitio placentario y los tumores trofoblásticos epitelioides pueden desarrollarse después de cualquier tipo de embarazo. (46)

La realización de este trabajo se considera de suma importancia debido a que como se menciona previamente, la literatura es pobre al hablar de enfermedad trofoblástica gestacional, algunos estudios mencionan que el 80% de los casos de enfermedad trofoblástica gestacional son benignos e involucionan espontáneamente; de 15 a 20% son persistentes y de 2 a 3% se transforman en coriocarcinoma. La incidencia varía según la zona geográfica; el reporte mundial es de 1 caso por cada 2000 embarazos y en México lo reportado es 2.4 casos por cada 1000 embarazos. (35,42)

La información respecto a las tasas de incidencia del coriocarcinoma son incluso más limitadas debido a la rareza del mismo y la dificultad en la distinción clínica entre el coriocarcinoma y la mola invasiva. (34)

Como especialistas en Ginecología y obstetricia se cuenta con un limitado conocimiento de esta patología, por lo que en este trabajo se pretende describir el protocolo para diagnóstico, vigilancia y seguimiento de estas pacientes, con la finalidad de mejorar la atención a las pacientes, e identificar factores de riesgo, así como referir oportunamente a las pacientes a un centro oncológico en caso de que así se requiera para su seguimiento, ya que con tratamiento oportuno aun en enfermedad metastásica, la oportunidad de remisión completa supera el 90%

Además, en este trabajo se describirá la experiencia en esta unidad hospitalaria en cuanto al tratamiento oncológico, con monodroga de tipo Etopósido, basándonos en dos estudios en donde se usó etopósido como fármaco de primera línea, uno de los cuales de desarrollo en el Instituto de Cancerología (39, 48), los resultados que se han observado en esta unidad hospitalaria han sido favorables, sin presentar efectos adversos importantes o que pongan en riesgo a la paciente.

Por lo que este estudio contribuirá a estudios posteriores para el uso de monodroga como tratamiento oncológico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características, abordaje y tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en la población atendida en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir la frecuencia de Enfermedad Trofoblástica Gestacional
2. Identificar el porcentaje de malignidad de las pacientes que cursaron con Enfermedad Trofoblástica Gestacional
3. Describir el tratamiento oncológico en pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional
4. Describir efectos adversos del tratamiento oncológico de pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional
5. Describir la mortalidad de pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional, varía según la zona geográfica; el reporte mundial es de 1 caso por cada 2000 embarazos y en México lo reportado es 2.4 casos por cada 1000 embarazos (35,42). La información respecto a las tasas de incidencia del coriocarcinoma son incluso más limitadas debido a la rareza del mismo y la dificultad en la distinción clínica entre el coriocarcinoma y la mola invasiva. (34)

Antes de la aparición del tratamiento Oncológico el pronóstico era sombrío para pacientes que cursaban con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, sin embargo, posterior al uso de Metotrexate y Actinomicina D la supervivencia de estas pacientes ha llegado del 90-100% (41)

Considerando que la enfermedad trofoblástica gestacional puede dar origen a un espectro de malignidad placentaria y a menudo afecta a las mujeres en edad fértil, es importante el diagnóstico oportuno, para dar un tratamiento adecuado (47)

En la mayoría de los estudios se considera el uso de monoterapia con Metotrexate, sin embargo, este estudio además de hablar de la experiencia con pacientes con Enfermedad trofoblástica gestacional, se mostrará en el uso de etopósido como manejo oncológico de primera elección en pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional de bajo riesgo, basados en un estudio retrospectivo y descriptivo del instituto de Cancerología. En donde se analizaron pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme completa, parcial o persistente, así como con coriocarcinoma entre enero de 1988 y diciembre del 2003, en donde se obtuvieron los siguientes resultados; 71 casos, la mediana de edad al diagnóstico fue de 26 años; 60.6% de ellos tenían coriocarcinoma. Treinta pacientes se encontraron en el grupo de bajo riesgo, a 25 se les trató con quimioterapia basada en metotrexato y ácido folínico, 88% tuvieron respuesta completa. En 10% de los casos se utilizó quimioterapia de salvamento, con respuesta completa en todos ellos. La supervivencia global fue del 100% a cinco años. Cuarenta y un casos pertenecían al grupo de riesgo intermedio y alto, y se les trató con quimioterapia (etopósido y actinomicina D en 68.3%). La reacción global fue de 90.2%, con respuesta completa en 58.5% y parcial en 33.3%.

La supervivencia global fue del 94% a cinco años. Dos casos manifestaron segundas neoplasias secundarias al etopósido. (48)

Por lo que el planteamiento de este protocolo de investigación sería: ¿La Enfermedad trofoblástica gestacional es una patología de baja frecuencia, pero de alto impacto en la salud de la mujer en etapa reproductiva?

HIPÓTESIS

En estudios de tipo descriptivo, observacional, no se necesita la realización de hipótesis

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo de pacientes que cursaron con Enfermedad Trofoblástica Gestacional y que fueron atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2017 a mayo de 2021.

Periodo del estudio

1 de enero 2017 al 30 de septiembre de 2021

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional confirmado por Hallazgo histopatológico
2. Pacientes que no hayan suspendido el seguimiento posterior al diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no cumplan con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional
2. Pacientes que no hayan acudido a su seguimiento
3. Pacientes que hayan suspendido el tratamiento

Criterios de eliminación

1. Expedientes incompletos.

Muestra

Para el presente trabajo, al encontrarnos en un centro de referencia, el universo de estudio estuvo constituido por la población total, de pacientes que contaran con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional en cualquiera de sus variantes.

Tamaño de la muestra.

La información recabada incluye a todas las pacientes que contaran con diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo determinado, encontrando un total de 20 pacientes (las cuales representan una población de 8333 embarazadas de acuerdo con la incidencia).

Procedimientos.

El protocolo fue sometido a aprobación por los Comités de Bioética e Investigación en Salud del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Al tratarse de un estudio analítico, no se requiere de consentimiento informado.

Se registraron las siguientes variables de las pacientes en una hoja de Excel: edad cronológica, estudios de laboratorio y gabinete, resultado de histopatología y complicaciones asociadas.

Definición de variables que se incluyen en el estudio

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ANÁLISIS ESTADISTICO
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento	Edad en años registrada en el expediente	Cuantitativa	Media, Desviación estándar
Comorbilidades	Presencia de enfermedades adicionales al embarazo molar en las pacientes.	Enfermedades registradas en antecedentes personales patológicos	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes
Complicaciones Médicas	Desarrollo de padecimientos médicos en la paciente secundarios al embarazo molar	Complicaciones asociadas a embarazo molar	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes
Complicaciones maternas obstétricas	Desarrollo de enfermedades obstétricas asociadas a enfermedad trofoblástica gestacional	Complicaciones obstétricas asociadas a enfermedad trofoblástica gestacional	Cualitativa	Frecuencias simples y porcentajes
Egreso de la paciente	Motivo del egreso: Mejoría o	Mejoría o defunción	Cualitativa	Frecuencia o Porcentajes

	defunción			
Características de pacientes que desarrollan neoplasia trofoblástica gestacional	Desarrollo de neoplasia trofoblástica gestacional en cualquiera de sus variantes	Tipo de neoplasia trofoblástica gestacional	cualitativa	Frecuencia o Porcentajes
Tratamiento de enfermedad trofoblástica gestacional	Desarrollo de tratamiento que se emplea en pacientes que desarrollan enfermedad trofoblástica gestacional	Tipo de tratamiento en pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional	Cualitativa	Frecuencia o porcentajes
Efectos adversos de tratamiento oncológico	Desarrollo de efectos adversos del tratamiento oncológico en Neoplasia trofoblástica gestacional	Tipo de efectos adversos del tratamiento oncológico en Neoplasia trofoblástica gestacional	Cualitativa	Frecuencia o porcentajes
Mortalidad de pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional	Desarrollo de la mortalidad de pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional	Número de pacientes que fallecen por Enfermedad Trofoblástica Gestacional	Cuantitativa	Frecuencia o porcentajes

MARCO TEÓRICO

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende un grupo heterogéneo de lesiones que surgen de la proliferación anormal del trofoblasto de la placenta, las lesiones maternas surgen del tejido fetal y no materno. (1)

La enfermedad trofoblástica gestacional se divide de la siguiente manera

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL: Lesiones caracterizadas por la proliferación anormal del trofoblasto de la placenta, se compone por lesiones benignas no neoplásicas, que incluye mola hidatiforme. (5)

NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL: Incluye mola persistente, coriocarcinoma, tumor trofoblasto del sitio placentario, tumor trofoblasto epitelioide y mola invasora. En ausencia de tejido para un diagnóstico histopatológico definitivo, la enfermedad diagnosticada como resultado de la elevación persistente de la gonadotropina coriónica humana (hCG) después de la evacuación de un embarazo molar se denomina Neoplasia trofoblástica gestacional.

MOLA HIDATIFORME	NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
Resultado de anomalías en la fertilización. Son esencialmente benignos, pero conllevan un mayor riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional persistente o maligna	Tumores con potencial de invasión local y metástasis. A diferencia de otras neoplasias malignas más frecuentes, la NTG es curable en el 85 al 100% de los casos, incluso en presencia de enfermedad avanzada (4)
Mola hidatiforme completa Mola hidatiforme parcial	Coriocarcinoma Mola invasora (corioadenoma destruens) Tumor trofoblasto del sitio placentario Tumor trofoblasto epitelioide

MOLA HIDATIFORME	PARCIAL	COMPLETA
Tejido fetal o embrionario	Ausente	Presente
Inflamación hidatiforme de las vellosidades coriónicas	Difuso	Focal
Hiperplasia trofoblástica	Difuso	Focal
Festón de vellosidades coriónicas	Ausente	Presente
Inclusiones estromales trofoblásticas	Ausente	Presente
Cariotipo	46XX; 46XY; todos los cromosomas son de origen paterno	69XXY; 69XYY; 69XXX; conjunto adicional de cromosomas es de origen paterno
Inmunoquímica * p57 se expresa solo en el alelo materno.	p57-negativo	p57-positivo

Además, la clasificación reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), agrega una categoría adicional "**lesiones vellosas anormales (no molares)**", que pueden simular una mola parcial. (5)

Fisiopatología

En general hay un desequilibrio o exceso de material genético paterno vs materno, hay una proliferación placentaria o trofoblástica excesiva. (14)

Se han encontrado mutaciones somáticas e inestabilidad de ADN mitocondrial, Se ha demostrado que la amplificación y sobreexpresión de varios productos oncogénicos, como c-erbB-2, c-myc, c-fms y mdm-2, se asocian con un índice de proliferación más alto, un comportamiento más agresivo y el desarrollo de malignidad, el receptor de factor de crecimiento epidérmico está altamente expresado en el coriocarcinoma, lo que podría considerarse posteriormente como

una diana terapéutica, se ha demostrado también la regulación de genes supresores de tumores incluidos p53, p21 y Rb. (14)

La enfermedad trofoblástica gestacional recurrente se relaciona a una entidad genética recesiva ubicada en el cromosoma 19q denominada “mola hidatiforme familiar recurrente” (14)

Mola Completa

Es la forma más común y representa el 80% de los casos.

La mola completa se desarrolla debido a la pérdida de material genético del ovocito que luego es fertilizado por 2 espermatozoides o un espermatozoide que duplica sus cromosomas. (5)

La mola completa consiste en solo ADN paterno y son más comúnmente diploides, en su mayoría con un cariotipo 46xx, aunque también puede ser 46 XY, pero estas últimas solo en un 13%. (5)

En raras ocasiones las molas completas pueden ser biparentales, es decir, pueden asociarse a una condición autosómica recesiva, que predispone a embarazo molar, a menudo tienen molas hidatiforme recurrente. Es probable que el defecto se deba a una desregulación de la impronta genómica, relacionada con la mutación del cromosoma 19q13.4(10). En comparación con la mola completa de origen androgénico, las pacientes con completa biparental, tienen riesgo muy alto de recurrencia y de enfermedad trofoblástica persistente (8)

En una serie de 152 embarazos entre 37 mujeres con molas recurrentes familiares, se produjeron molas completas y molas parciales en el 74 y el 4 % de los embarazos, respectivamente. Un embarazo normal se desarrolló en sólo el 5 por ciento; el resto se describió como abortos espontáneos en 17%. Estas mujeres pueden requerir la donación de óvulos para lograr un nacimiento vivo normal. (15)

Mola Incompleta

Las molas parciales se desarrollan debido a la fertilización de un ovocito por 2 espermatozoides, dando como resultado una triploidía con un contenido de ADN paterno a materno 2: 1. (9)

A diferencia de la mola completa, una mola parcial a menudo contiene vellosidades coriónicas de apariencia normal y tejido fetal mezclado con vellosidades hidrópicas. Los cambios hidrópicos son focales y menos prominentes con menos hiperplasia trofoblástica y atipia. También son frecuentes el festoneado marcado de las vellosidades coriónicas y las inclusiones estromales trofoblásticas. (9)

Mola Invasora

Es caracterizada por la presencia de vellosidades hidrópicas agrandadas que invaden el miometrio, los espacios vasculares o los sitios extrauterinos. Las vellosidades anormales penetran profundamente en el miometrio. Estas lesiones pueden diferenciarse del coriocarcinoma en que contienen vellosidades hidrópicas junto con una marcada proliferación trofoblástica. Tanto la mola invasora como el coriocarcinoma pueden mostrar invasión de la vasculatura uterina y la producción de lesiones metastásicas secundarias, que involucran particularmente la vagina y los pulmones. La mola invasora no suele resolverse espontáneamente. Por lo general, no se busca la confirmación histológica del diagnóstico clínico. La invasión puede ser difícil de diagnosticar mediante legrado, ya que a menudo no hay miometrio. La única forma de hacer diagnóstico es mediante una histerectomía (9)

Dada la rareza de la enfermedad en la literatura de obstetricia, los resultados posteriores al embarazo molar son deficientes y generalmente incluyen estudios mono céntricos y con datos recopilados de bases de datos (9)

Alrededor del 15% de las molas completas pueden convertirse en molas invasivas, pero solo del 2-4 % de las molas parciales (2)

Las molas de tipo invasivas responden adecuadamente a la quimioterapia con una curación global mayor del 90% (2,6)

La importancia del embarazo molar es la progresión a enfermedad trofoblástica gestacional, la principal característica para hacer el diagnóstico es evaluar los niveles de gonadotropina coriónica humana (6)

Diagnóstico

Presentación clínica

El cuadro clínico, se caracteriza principalmente por:

- Crecimiento aumentado del fondo uterino del 21-74% (7,13)
- Sangrado transvaginal en un 84%, como resultado de separación de las vellosidades molares de la decidua (7,13)
- Dolor pélvico, puede ser generado por agrandamiento del útero o de los ovarios (13)
- Hiperémesis gravídica en un 8% (13)

Un nivel de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) mayor de 100 000 mIU/ml levanta una fuerte sospecha de embarazo molar (5)

Hallazgos Ultrasonográficos

El ultrasonido es el método más preciso para diagnóstico, los hallazgos incluyen:

1. Tumorción heterogénea, con espacios quísticos, sin feto o embrión identificable (imagen en racimo de uvas o panal de abejas) (5)
2. Quistes tecaluteínicos, son una forma de hiperestimulación ovárica resultante de altos niveles circulantes de hCG y la prolactina, se resuelven de manera espontánea, después de tratar la enfermedad (5)

Complicaciones

Aparecen solo en el 25% de las pacientes (5)

- Preeclampsia (5)
- Desequilibrio hidroelectrolítico por presencia de hiperémesis gravídica (9)
- Anemia (5)
- Hipertiroidismo, generalmente se requiere elevación de hCG mayor de 100 000 mUI/ml durante varias semanas (5)

Con niveles de hcG mayor de 500 000 mUI/ml o que sugieran hipertiroidismo, puede desencadenar tormenta tiroidea. (5)

Si el paciente es Rh negativo, la inmunoglobulina Rho (D) debe administrarse posterior al procedimiento (5)

Particularmente en la mola parcial, la paciente puede tener un aborto espontáneo y el embarazo molar se detecta posterior a la evaluación patológica de la muestra, si los productos de la concepción no se examinan histológicamente, es posible que se pierda el diagnóstico de embarazo molar. En estos pacientes, generalmente se omite la monitorización de hCG para detectar la enfermedad persistente y se retrasa el diagnóstico temprano de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). (12)

Deben solicitarse pruebas adicionales para valorar presencia de complicaciones como son (26)

- Biometría hemática completa (26)
- Pruebas de función renal (26)
- Pruebas de funcionamiento hepático (26)
- Presencia de proteinuria (26)
- Pruebas de función tiroidea (26)

Tratamiento de enfermedad trofoblástica gestacional benigna

La evacuación del tejido molar es el componente central del tratamiento y puede lograrse mediante (11)

- Evacuación uterina
- Histerectomía

Se sugiere la evacuación uterina, debido a que es un procedimiento eficaz que preserva la capacidad fértil y con menos complicaciones (11)

La histerectomía es una opción para pacientes que han completado la maternidad, en especial en diagnóstico de mola completa y factores de riesgo para neoplasia trofoblástica gestacional, como en mujeres mayores de 40 años, debido a que estas pacientes tienen un mayor riesgo de Neoplasia trofoblástica gestacional, la histerectomía reduce el riesgo, aproximadamente de 3-5% en comparación de 15-20% en pacientes con solo evacuación uterina (10,46)

Debido a que la histerectomía no elimina la posibilidad de Neoplasia trofoblástica gestacional estas pacientes también deben ser monitorizadas con GCh β (10,46)

No se deben usar métodos de evacuación uterina con medicamentos en especial oxitocina o misoprostol, aunque no existen estudios suficientes. El único estudio que evaluó este enfoque informó que 20 de 77 casos (26 %) requirieron posteriormente evacuación quirúrgica (succión o legrado) por síntomas persistentes, niveles elevados de hCG, o una combinación de síntomas y hCG elevada. Además, la evacuación médica se asoció con una mayor tasa de necesidad de quimioterapia que la evacuación quirúrgica (9,1% frente a 3,8 a 5,9%). (10)

También el tratamiento médico se asoció con una alta incidencia en hemorragia (5)

Se debe aconsejar a las pacientes que eviten el embarazo durante el seguimiento posterior a un embarazo molar, hasta 6 meses después de la normalización de hormona gonadotropina coriónica humana sin diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional y hasta 12 meses después del último ciclo de quimioterapia en caso de presentar neoplasia trofoblástica gestacional (6)

Vigilancia

Se debe hacer un seguimiento semanal hasta la negativización con hcG semanal hasta que el resultado este por debajo del rango de referencia durante 3 semanas y posteriormente mensuales por 6 meses (5)

Sin embargo, para paciente con diagnóstico de Neoplasia trofoblástica gestacional se sugiere llevar la vigilancia durante un año (5)

El riesgo de recurrencia a un año de remisión es del 1%, siendo mayor para pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo (46)

DEBE CONSIDERARSE COMO NEOPLASIA TROBLASTICA GESTACIONAL EN LAS SIGUIENTES CONDICIONES

- Valor cuantitativo en aumento de la GCh β durante 2 semanas (3 valores cuantitativos) (29)
- Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma. (29)
- Estabilización de la GCh β durante 3 semanas. (29)
- Persistencia de GCh β detectable después de 6 meses de la evacuación uterina (29)
- Enfermedad metastásica. (29)

- Elevación de la GCh β después de un valor normal. (29)
- Hemorragia post evacuación (29)

Hay estudios que consideran que un solo ciclo de Actinomicina D o Metotrexate profiláctico puede disminuir una NTG, sin embargo, debido a la preocupación de que la quimioprofilaxis pueda aumentar la resistencia tumoral, solo se limita a países en donde la mayoría de las mujeres no continúan su seguimiento (30)

Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Se incluye el coriocarcinoma, tumor trofoblasto del sitio placentario (PSTT), tumor trofoblasto epitelioide (EET) y mola invasora, siendo el más común el coriocarcinoma hasta en un 50% de los casos. (16)

Después de la evacuación de un embarazo molar, el tejido trofoblasto persiste en aproximadamente el 20% de las pacientes en general, pero en una mayor proporción de las pacientes de alto riesgo. Se considera mayor riesgo en pacientes con edad avanzada, un intervalo más largo desde el embarazo anterior y niveles más altos de gonadotropina coriónica humana beta (hCG). (9)

Es interesante notar que en NTG (coriocarcinoma, PSTT y EET) puede ocurrir muchos años después del antecedente de embarazo e incluso puede ocurrir durante la menopausia (9)

Coriocarcinoma

Tumor epitelial altamente maligno, puede surgir de cualquier tipo de tejido trofoblasto (embarazo molar, aborto, ectópico, embarazo intrauterino pretérmino / término), pero raramente después de una mola parcial (16, 17)

Histológicamente se pueden observar algunos trofoblastos, que son de apariencia intermedia, el patrón bifásico de células mononucleares (citotrofoblastos) y multinucleares (sincitiotrofoblastos) de apariencia maligna es patognomónico de coriocarcinoma. (5)

Generalmente la lesión aparece en el útero, aunque en embarazos ectópicos pueden aparecer sitios extrauterinos, en caso de presentar metástasis los sitios más comunes son pulmón, cerebro, hígado, pelvis, vagina, bazo, intestino y riñón. (5)

Mola Invasora

Se caracteriza por la presencia de vellosidades coriónicas edematosas con la proliferación trofoblástica invadiendo el miometrio. (23)

Se desarrolla en aproximadamente el 15 al 20 % de los pacientes después de una mola hidatiforme completa y en el 1 al 4% de los pacientes después de la mola hidatiforme parcial

Aproximadamente el 15% permanece localizado en el útero y el 5% hace metástasis. Puede ocurrir una invasión profunda del miometrio y pueden observarse vellosidades molares en la serosa uterina. Puede ocurrir ruptura uterina y hemorragia intraperitoneal severa si no se trata la invasión profunda del miometrio. (23)

Tumores trofoblásticos del sitio placentario (PSTT)

Se describió en 1981, neoplasia poco común y potencialmente maligna, se origina en células trofoblásticas extra vellosas. Se han notificado alrededor de 300 casos. Puede ocurrir años o meses después de un embarazo, de los que se desarrollan generalmente el 70% es benigno, mientras que el otro 30% puede desarrollar metástasis e incluso la muerte. (18)

Histológicamente se presenta como proliferación de trofoblasto extravelloso o intermedio en el miometrio o endometrio, rara vez se encuentran vellosidades coriónicas, se identifica una cantidad variable de inflamación y necrosis, pero no hay hemorragia y necrosis marcadas típicas del coriocarcinoma (18)

La tinción inmunohistoquímica para lactógeno placentario humano (hPL), CD146 (MEL-CAM) y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) son pruebas de diagnóstico adicionales para PSTT que tienen una especificidad de aproximadamente el 60 %. (14,18)

Generalmente son benignos, sin embargo, hay factores que pueden ser pronósticos para comportamiento maligno, como es, estadio avanzado, edad avanzada, intervalo más largo desde el embarazo anterior, embarazo a término anterior, nivel sérico más

alto de hCG, tasa mitótica más alta, necrosis coagulativa y citoplasma claro, que lo hace resistente a la quimioterapia. (19)

Tumor trofoblástico epitelioide

Es una rara enfermedad, para el 2008 solo se habían notificado 52 casos, generalmente ocurren después de un embarazo a término, pero aproximadamente un tercio surgen después de un aborto espontáneo o una mola hidatiforme (19)

El síntoma principal es el sangrado transvaginal, las concentraciones de hCG, están elevadas, pero generalmente no mayor a 2500 mUI/mL. (21)

Macroscópicamente se observa como una masa sólida, quística, bien definida, en la pared uterina, segmento uterino inferior o endocervix, el comportamiento y pronóstico es parecido que, en el PST, Sin embargo, un porcentaje significativo presenta enfermedad extrauterina en el momento del diagnóstico (21, 22)

Sitios de metástasis

1.- Pulmonar: aproximadamente ocurre en el 50% de las pacientes (45) y clínicamente se presenta disnea, dolor de pecho, tos o hemoptisis, esto varía dependiendo de cuando se detecte la enfermedad, en un estudio de 79 mujeres con NTG y metástasis pulmonares, el 33% mostró > 50% de opacificación del pulmón en el momento de la presentación, el 48% tenía evidencia de un derrame pleural prominente y el 11% desarrolló insuficiencia respiratoria (21,22,42)

2. Vaginal: Se identifican del 4,5 al 11%, generalmente aparecen con sangrado transvaginal intenso o flujo purulento, la hemorragia puede ser grave e incluso requerir empaquetamiento (21,22, 43)

3. Sistema nervioso central: La incidencia puede ser hasta del 11% en pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma (44), puede iniciar asintomática, pero a medida que progresa la enfermedad, los pacientes desarrollan síntomas neurológicos, debido al aumento de la presión intracraneal o hemorragia, que incluyen: dolor de cabeza, neuropatía, mareos, náuseas, dificultad para hablar, alteraciones y / o hemiparesia (21,22)

4. Metástasis Hepáticas: pueden presentar ictericia, dolor epigástrico o de espalda, pero menos de un tercio de los pacientes con metástasis hepáticas son sintomáticos, pueden tener riesgo de hemorragia intraabdominal si los tumores se rompen, lo que representa una urgencia médica

Criterios establecidos por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2000) para el diagnóstico de Neoplasia trofoblástica gestacional (6)

CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	
Estadio I	Enfermedad confinada al útero
Estadio II	Afectación de órganos pélvicos
Estadio III	Presencia de metástasis pulmonar
Estadio IV	Presencia de metástasis a distancia, particularmente hígado y cerebro

Puntuación de riesgo pronóstico FIGO/OMS para quimio resistencia

Las tasas de embarazo son sustancialmente más altas en mujeres que usan métodos de barrera que anticonceptivos hormonales (9)

Puede ofrecerse histerectomía en pacientes que cuentan con fertilidad satisfecha (9)

Seguimiento

Si se diagnostica una Neoplasia trofoblástica gestacional, el examen de rutina deberá incluir: (28)

- GCh β sérica. (28)
- Análisis de sangre para determinar el funcionamiento del hígado, los riñones y la médula ósea. (28)
- Radiografía del tórax. (28)
- Ecografía pélvica. (28)
- Tomografía computarizada o imagenología por resonancia magnética de cráneo (en el caso de signos de coriocarcinoma o del sistema nervioso central). (28)

Diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional

Mola persistente posterior a evacuación de un embarazo molar: (5)

- Aumento en los niveles de hCG en 3 valores con al menos 14 días de diferencia es decir en los días (1,7, 14) (5)
- Meseta de un 10% de los valores de hcG en 4 ocasiones, es decir en los días 1,7,14,21 (5)

De acuerdo a la recomendación por la FIGO ya no se recomienda iniciar la quimioterapia cuando la hCG todavía esta elevada, pero disminuyendo 6 meses después de la evacuación uterina (2,5)

Una vez que se cumplan criterios para NTG, se debe determinar la puntuación de acuerdo a la FIGO, tanto estadificación anatómica como riesgo para determinar la progresión y resistencia de la enfermedad a un único agente de quimioterapia (2,5)

Es importante realizar una Radiografía de tórax en lugar de una tomografía computarizada debido a que aproximadamente del 30-40% de las tomografías pueden mostrar micro metástasis que podría llevar a una quimioterapia más agresiva no necesaria (2,5)

Índice de calificación pronóstica de la OMS modificado como lo adoptó la FIGO				
Puntajes	0	1	2	4
Edad	<40	≥40	–	–
Embarazo antecedente	mola	aborto	término	–
Intervalo en meses desde el embarazo índice	<4	4–6	7–12	>12
GCh sérica antes del tratamiento (UI/1)	<103	103–104	104–105	>105
Mayor tamaño del tumor (el útero inclusive)	<3	3–4 cm	≥5 cm	–
Sitio metastásico	pulmón	bazo, riñón	gastrointestinal	hígado, encéfalo
Número de metástasis	–	1–4	5–8	>8
Fracaso de la quimioterapia previa	–	–	fármaco único	≥2 fármacos

BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
< O IGUAL A 6 PUNTOS	>DE 6 PUNTOS

Tratamiento puntuación bajo riesgo 0-6 puntos

La mayoría de las pacientes que se encuentran en bajo riesgo, se curan con quimioterapia de un solo agente. Las directrices nacionales e internacionales de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) apoyan este enfoque. (35)

El régimen inicial se administra en general hasta que se logra una concentración normal de gonadotropina coriónica humana β (GCh β) (según la institución) y se mantiene durante 3 semanas consecutivas (o por lo menos durante un ciclo de tratamiento posterior a la normalización de la GCh β), generalmente se logra la curación completa en más del 99%. (31)

Se cuenta con un estudio de la revisión de Cochrane Collaboration, se evaluó el uso de la quimioterapia en el tratamiento de primera línea de las NTG de riesgo bajo, se comparan los dos regímenes de uso más frecuente:

- Dactinomicina en pulsos (1,25 mg/m² por vía intravenosa [IV]) 2 veces por semana.
- Metotrexate por vía intramuscular (30 mg/m²) una vez por semana.

De los regímenes más estudiados se encuentra uno, con Metotrexate, con o sin ácido folínico, en un estudio de 185 pacientes se logró una remisión completa en el 88% de los casos de pacientes en estadio I y del 68% en estadios II y III (36)

Después de 3 semanas consecutivas de hCG no detectables, solo dos (1,2 %) pacientes con enfermedad no metastásica desarrollaron recidiva tumoral. La resistencia fue más común en pacientes con coriocarcinoma, metástasis y niveles de hCG previos al tratamiento > 50 000 mUI / ml (36)

Se investigaron posibles factores de riesgo sin encontrar que el sobrepeso o la obesidad se consideraran factor de riesgo (36)

El paciente que presenta un tumor que se vuelve resistente al tratamiento quimioterapéutico con un fármaco único (situación poco común), debe tratarse con regímenes combinados como para alto riesgo (31)

En cuanto a efectos secundarios se asoció a toxicidad leve incluyendo náuseas en un 15%, vómitos en un 5%, mucositis Grado I o II, Conjuntivitis en grado I o II, la

toxicidad hematológica fue poco frecuente con neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4 en menos del 1% de los ciclos de tratamiento, alopecia y lesión tisular local. (36)

No existe un consenso universal sobre el régimen de dosificación óptimo para MTX. Se prefiere el régimen de ocho días con MTX-FA para la terapia primaria de la NTG de bajo riesgo. En este régimen, MTX se dosifica 1 mg / kg como inyección intramuscular (IM) o intravenosa (IV) y se administra los días 1, 3, 5 y 7. FA se administra 24 horas después de cada dosis de MTX para proteger las células normales. de la posible toxicidad relacionada con el tratamiento como resultado de la inhibición del metabolismo del folato inducida por MTX. (36)

No existen datos de alta calidad para establecer un régimen estándar de aplicación universal. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que el MTX administrado en un programa de cinco u ocho días es más eficaz que los regímenes de infusión intravenosa intramuscular semanal o intermitente (37)

Generalmente la Actinomicina D(ActD) se aplica en pacientes que no logran remisión a Metotrexate o cuando hay contraindicación para usar Metotrexate (37)

Debido a los problemas asociados con la toxicidad, generalmente se usa ActD administrado en dosis "pulsadas" (1,25 mg / m² IV cada 14 días), aunque también se puede administrar como una inyección intravenosa (10 a 12 mcg / kg al día durante cinco días cada dos semanas) La tasa de remisión primaria para los pacientes con NTG pos molar no metastásico es del 78% y del 88% para los regímenes pulsados y de cinco días, respectivamente (36)

Ha habido múltiples ensayos que comparan la acción de Metotrexate y Dactinomicina D, Un metanálisis de 2016 que incluyó siete ensayos controlados aleatorios concluyó que ActD se asoció con tasas de curación más altas que el MTX (riesgo relativo 0,65; IC del 95%: 0,57-0,95), pero posiblemente también con un aumento de los eventos adversos graves. Sin embargo, hubo una heterogeneidad sustancial en este análisis debido a los diversos programas de MTX (como una inyección semanal, inyección de cinco días y el programa de ocho días) y ActD (IV pulsado cada 14 días y la dosificación IV de cinco días) incluidos, y el número de pacientes incluidos en el análisis fue relativamente pequeño (n = 667). Por lo tanto, no confiamos en la conclusión de este metanálisis (38)

Tanto MTX como ActD se asocian con toxicidad hematológica, lo que requiere que los índices hematológicos se controlen cuidadosamente durante el tratamiento. Además, ambos agentes se excretan por el riñón y, como tales, los pacientes deben tener una función renal normal confirmada antes de cada tratamiento. Sin embargo, el MTX es hepatotóxico, por lo que, en presencia de pruebas de función hepática anormales, ActD debe utilizarse preferentemente (38)

Uso de etopósido: El etopósido como agente único a una dosis de 100 mg / m², IV, al día durante cinco días cada 10 días también se ha utilizado como otro régimen de monoterapia eficaz para los pacientes que progresan a pesar del tratamiento con MTX (39)

Aunque parece ser muy eficaz su uso se limita por el riesgo de una neoplasia maligna secundaria, los estudios realizados con el Charing Cross Hospital habían informado que los pacientes que recibieron más de 2000 mg / m² tenían un RR de 16,6 para leucemia, 5,8 para cáncer de mama, 4,6 para cáncer de colon y 3,4 para melanoma (40) No está necesariamente claro si la preocupación por una neoplasia maligna secundaria está justificada, especialmente porque rara vez se requiere la dosis acumulada de 2000 mg / m² (39) 37, 44, 45

La vigilancia posterior a la remisión debe medirse mensualmente en pacientes asintomáticos hasta que se haya documentado un año de niveles normales de hCG de acuerdo con las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Sin embargo, si después de completar un año de vigilancia de hCG el paciente desarrolla nuevos síntomas, como sangrado anormal, entonces se debe considerar la recurrencia y se debe obtener un valor de hCG. (23)

Las pacientes con bajo riesgo tienen riesgo de recurrencia del 5-10%, generalmente se determina por un aumento en el valor de hCG, los factores de riesgo de recurrencia en la mayoría de los estudios parecen estar relacionados con una gran carga tumoral inicial, una terapia primaria inadecuada y en pacientes que dejaron de recibir tratamientos potenciales o no cumplieron con el seguimiento. (23)

Para los pacientes diagnosticados con recaída, se deben realizar nuevas imágenes con tomografías computarizadas (TC) de tórax, abdomen y pelvis y una resonancia magnética (RM) cerebral. Se debe considerar el uso de tomografía por emisión de

positrones (PET) para distinguir la enfermedad activa de los nódulos tumorales fibróticos. Además de restablecer una línea de base para el tratamiento futuro. (23)

Tratamiento puntuación alto riesgo >7 puntos

La quimioterapia multifarmacológica es estándar para el tratamiento inicial de la neoplasia trofoblástica de la gestación de riesgo alto. No hay ensayos aleatorizados que comparen los regímenes de uso común para establecer la superioridad de uno sobre otro. El esquema que más comúnmente se emplea es EMA/CO (es decir, etopósido, Metotrexate y Dactinomicina/Ciclofosfamida y Vincristina) (32)

La neoplasia trofoblástica gestacional es muy sensible a la quimioterapia, la excepción a esto son las mujeres con tumor trofoblástico del sitio placentario (PSTT) o tumor trofoblástico epitelioide (ETT), que son relativamente resistentes a la quimioterapia en comparación con el coriocarcinoma y la mola invasiva. Como tal, el tratamiento primario puede ser una combinación de cirugía y quimioterapia. Independientemente, en el tratamiento de la NTG de alto riesgo, otras modalidades como la cirugía y la radioterapia (RT) pueden estar indicadas además de la quimioterapia (32)

La supervivencia supera el 86%, los regímenes de fármacos múltiples incorporan etopósido con cisplatino, en combinación cíclica, desafortunadamente la dosis acumulada de etopósido puede asociarse a un mayor riesgo de leucemia. (46)

Los sitios de metástasis de alto riesgo incluyen cerebro, hígado y lesiones renales, muchos pacientes requerirán múltiples terapias de modalidad para un tratamiento óptimo, incluso con quimioterapia intensa, la cirugía adicional puede ser necesaria en pacientes de alto riesgo para controlar la hemorragia, eliminar la enfermedad quimiorresistente o tratar las complicaciones (46)

Pacientes con puntaje FIGO 13 o más tienen un mayor riesgo de mortalidad, especialmente si el puntaje de riesgo, se debe a su gran carga tumoral o metástasis a cerebro o hígado, pacientes con estas características pueden desarrollar una respuesta tumoral con síndrome de lisis tumoral, hemorragia catastrófica en sitios de metástasis, insuficiencia orgánica, mielosupresión, sepsis y están en riesgo de muerte temprana (46). Relativamente la quimioterapia de inducción de dosis baja con un régimen de 2 días de cisplatino 20 mg / m² y etopósido 100 mg / m² repetido

semanalmente durante uno a tres ciclos pareció reducir el riesgo de muerte prematura (46)

Manejo de sitios metastásicos de alto riesgo de enfermedad

El manejo de metástasis cerebrales es controvertido. La radioterapia se ha utilizado al mismo tiempo que la quimioterapia para limitar la hemorragia aguda (46)

El enfoque se basa en una intervención neuroquirúrgica temprana por complicaciones en lugar de radiación cerebral, otros informan resultados similares con quimioterapia intratecal o radiación (46)

Neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo resistente

Otro régimen de rescate de uso frecuente incluye alternativas como administrar paclitaxel con etopósido o Paclitaxel/Bleomicina (46,47), recientemente el ligando 1 de apoptosis se ha identificado en casi todos los casos de enfermedad trofoblástica gestacional, por lo que se ha buscado el control con agentes de inmunoterapia como el Pembrolizumab y avelumab, mejorando así el sistema inmunológico (46)

A pesar de utilizar análisis sensibles de hCG y mantenimiento de quimioterapia, hasta el 12,5% de los pacientes con alto riesgo la enfermedad reaparecerá después de lograr una remisión inicial (46)

PROPUESTA DE SOLUCIÓN

En los resultados podemos observar que en su mayoría de las pacientes con Enfermedad trofoblástica gestacional han tenido una adecuada evolución y respuesta al tratamiento.

Las pacientes que cursaron diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, tuvieron una adecuada respuesta al uso de Etopósido, empleado como monoterapia, no se han registrado efectos adversos importantes o que pongan en riesgo a la paciente, sin embargo, aún faltan años de investigación y seguimiento para identificar el riesgo de desarrollo de segunda neoplasia por el uso de este fármaco, que es de los efectos más sobresalientes y preocupantes que se manifiesta en la literatura

ANÁLISIS

Para el análisis de los resultados obtenidos, se aplicó estadística descriptiva para las variables cuantitativas y cualitativas.

Se manejó en tablas de Excel

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

Recursos humanos

- Dra. Zoila Aidé López Ojeda. Residente de Ginecología y Obstetricia
- Dr. Tito Ramírez Lozada. Médico Materno Fetal, Asesor Metodológico.
- Dr. Leopoldo Gatica Galina Medico Ginecólogo Oncólogo, Asesor Clínico

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por la institución y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se recabó la información, extraída del expediente clínico electrónico que se utiliza en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

RESULTADOS

Tabla 1. Resultado Histopatológico de Pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional

	EDAD	DIAGNÓSTICO
1	16	Mola Hidatiforme incompleta
2	28	Mola Hidatiforme incompleta
3	27	Mola Hidatiforme Completa
4	27	Mola Hidatiforme Completa
5	20	Mola Hidatiforme Completa
6	35	Mola Hidatiforme Completa
7	20	Mola Hidatiforme Completa
8	31	Mola Hidatiforme Completa
9	46	Mola Hidatiforme Completa
10	34	Mola Hidatiforme Invasora EC I
11	16	Mola Hidatiforme Invasora ECIII
12	18	Mola persistente EC III
13	16	Mola Persistente EC III
14	33	Mola persistente EC III
15	28	Mola persistente EC I
16	16	Mola Hidatiforme persistente EC I
17	18	Mola Hidatiforme persistente EC III
18	25	Coriocarcinoma EC III
19	18	Coriocarcinoma EC IV (2017)
20	29	Coriocarcinoma

Gráfico 2 y 3 Enfermedad Trofoblástica Gestacional

En el Grafico 2 y Grafico 3, se observa la recopilación de los datos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad trofoblástica gestacional en cualquiera de sus variantes encontrando un total de 20 pacientes, de las cuales 9 de ellas presentaron enfermedad trofoblástica benigna (n=9, 45%), 7 de tipo Mola Hidatiforme completa (n=7, 35%), 2 de tipo Mola Hidatiforme Incompleta (n=2, 10%).

Se encontraron 11 pacientes que presentaron alguna variante de Neoplasia trofoblástica gestacional (55%), encontrando 2 pacientes de tipo Mola Hidatiforme Invasora (10%), 6 de tipo Mola Hidatiforme Persistente (20%), 3 de tipo Coriocarcinoma (15%)

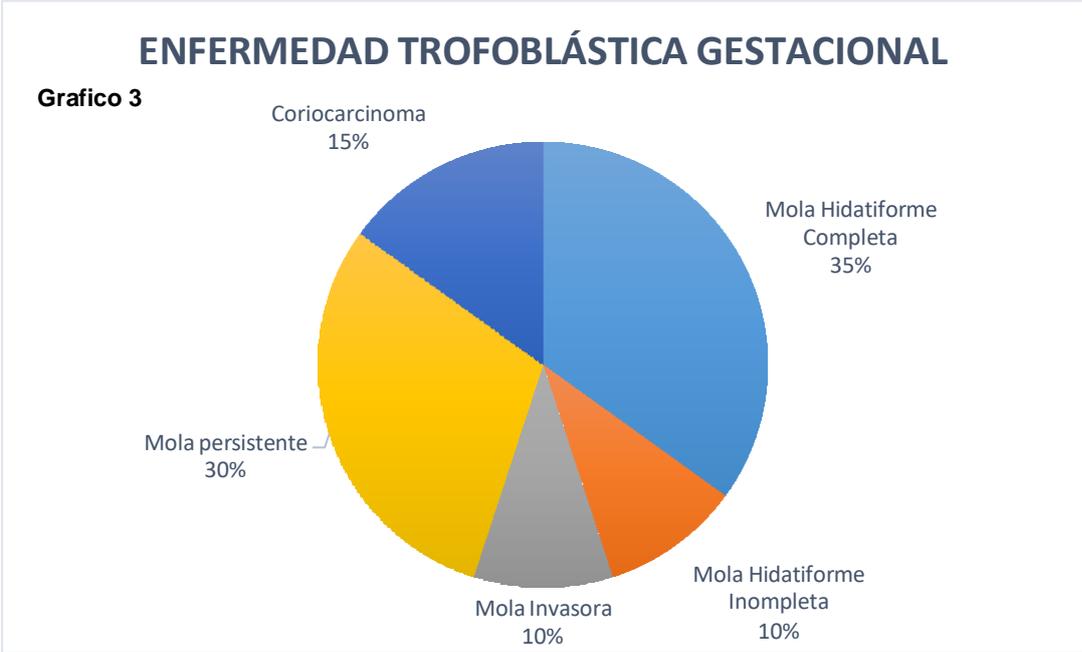
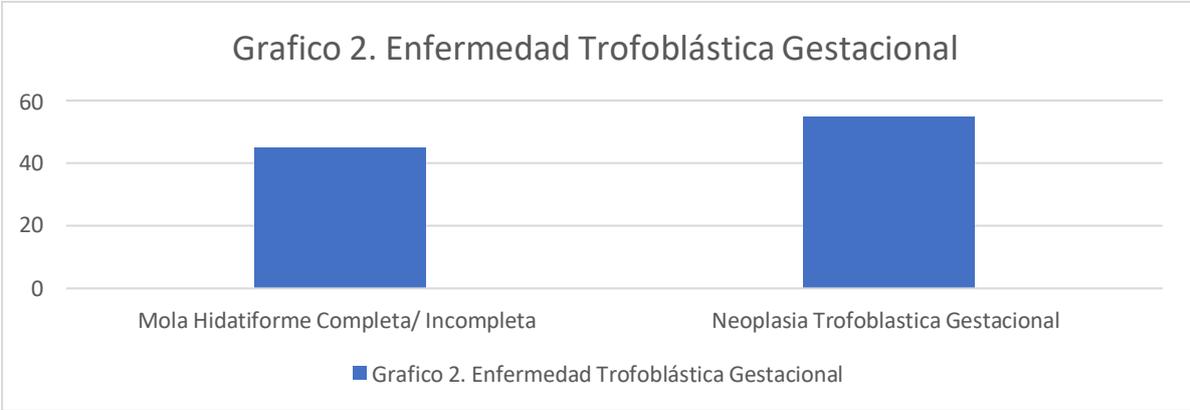


Grafico 4. Edad de presentación de Enfermedad Trofoblástica Gestacional

En el Grafico 4, se presenta la edad de las pacientes con diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional, encontrando un rango de 16 a 46 años, la edad media de las pacientes fue de 31 años, predominando el rango de 15-19 años con un total de 7 pacientes, que equivale al 35%, en el rango de 25-29 años un total de 6 pacientes que equivale al 30%, en el rango de 30-34 años un total de 3 pacientes, que equivale al 15%, en el rango de 20-24 años, 2 pacientes, que equivale al 10%, en el rango 35-39 años y 40-46 años se encontró 1 paciente, que equivale al 5% respecto a cada grupo de edad.

Dentro de los factores de riesgo la literatura menciona que se asocia a extremos de la vida, como se observa en el Grafico, predomina en el grupo de edad de 15 a 19 años (35%, N=7).

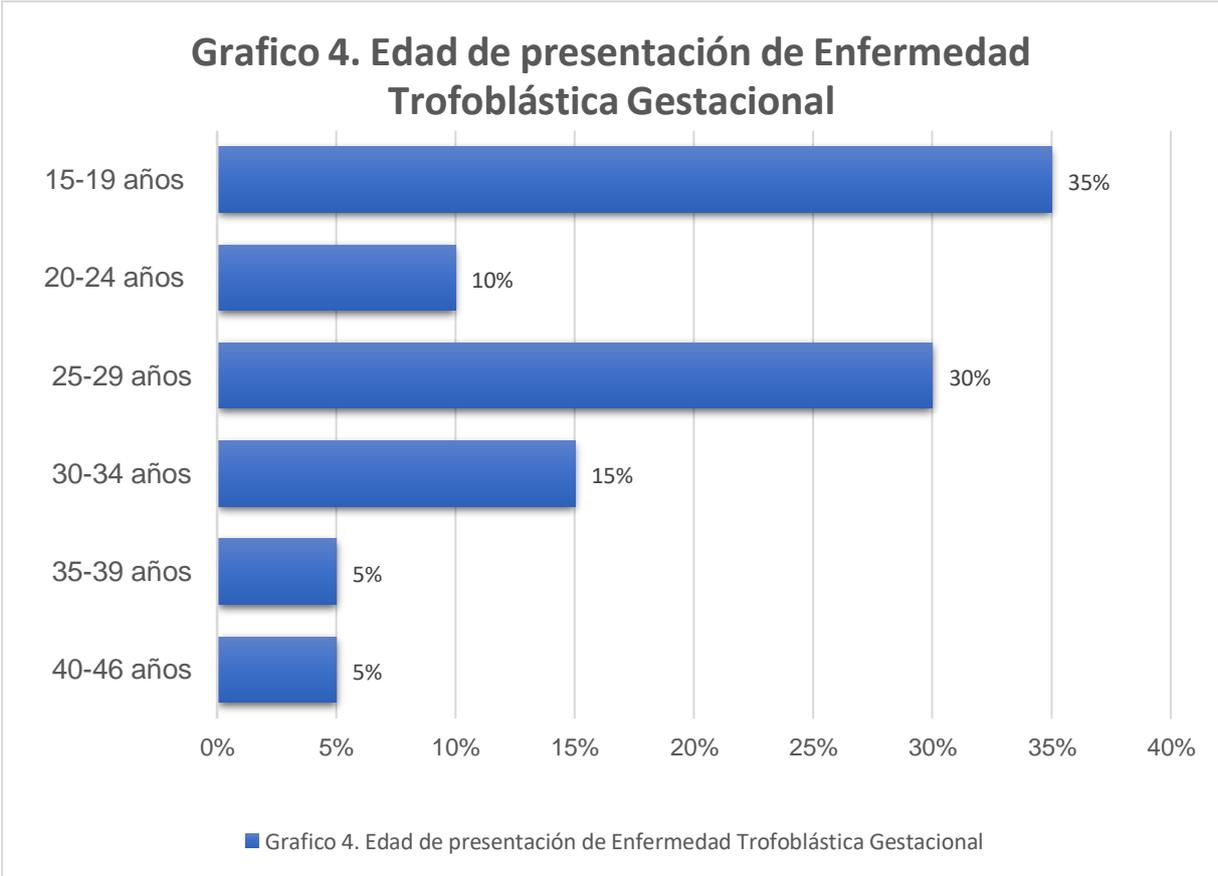


Grafico 5. Numero de eventos obstétricos

En el gráfico 5 se presentan las características obstétricas de las pacientes que se incluyeron en el estudio, observando que predomina la frecuencia de antecedente de embarazo molar, lo cual se presentó en cuatro pacientes (20%), seguido de presencia de abortos del primer trimestre.

Es importante mencionar que se presentaron dos casos de pacientes con Mola Hidatiforme completa, en pacientes que eran hermanas, una de ellas presentando, embarazo molar recurrente

Grafico 5. Numero de eventos obstétricos de las pacientes del estudio			
Característica	Eventos obstétricos		
	Mínimo	Máximo	Media
Gesta	1	4	2
Partos	0	2	1
Abortos	0	3	1
Cesáreas	0	2	1
Embarazo molar	1	4	2

Grafico 6. Comorbilidades en pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional

En cuanto a las comorbilidades asociadas a Enfermedad Trofoblástica Gestacional (Gráfico 6), no se encontró asociación directa a enfermedades crónicas degenerativas, pero las que predominan es Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, Obesidad, en el rubro de otros se incluyeron toxicomanías (predominando el tabaquismo)

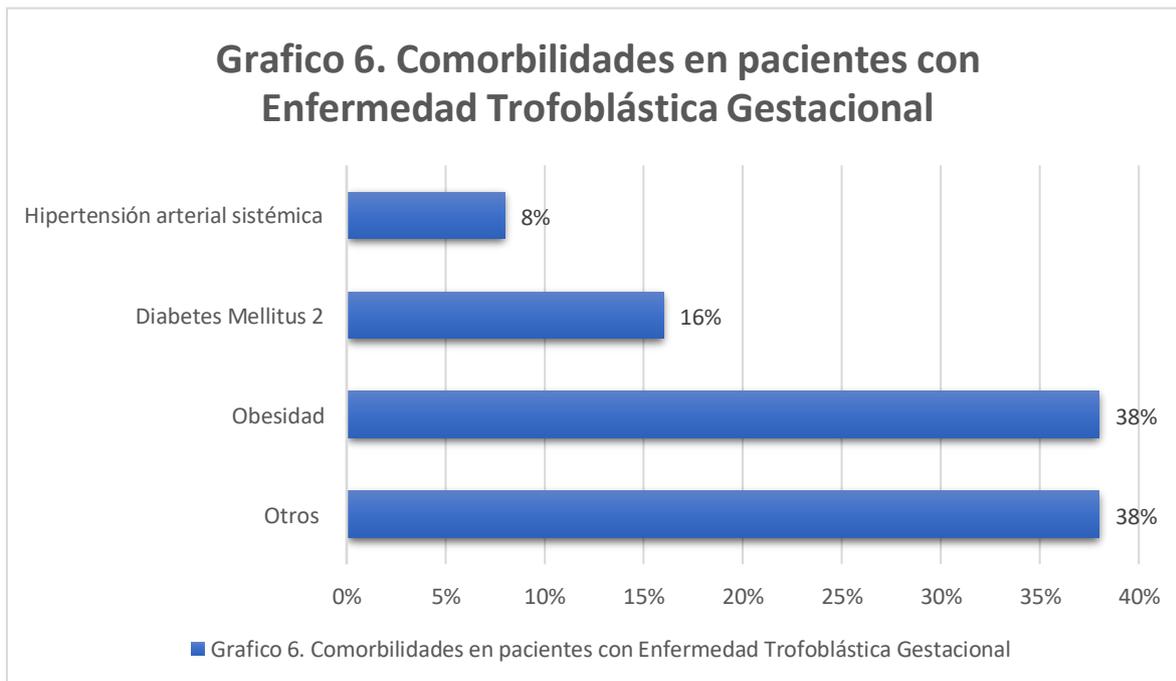


Gráfico 7. Gravedad de la enfermedad al diagnóstico y evolución

De las 20 pacientes que se diagnosticaron con enfermedad trofoblástica gestacional el 90%(N=18) presentaban niveles de hCG fracción Beta mayores de 1000 UI/L, al momento del diagnóstico, encontrando los siguientes hallazgos en estudios de gabinete, presencia de quistes tecaluteínicos en el 25% los casos (N=5).

Gráfico 8. Comorbilidades asociadas a Enfermedad Trofoblástica Gestacional

En el Grafico 7 y 8, se observa la presencia de comorbilidades asociadas directamente a Enfermedad Trofoblástica Gestacional, se detectó presencia de hipertiroidismo en el 30% de los casos (N=6), de las cuales 4 correspondían a pacientes que evolucionaron a Neoplasia Trofoblástica gestacional (corresponde a 36% de las 11 pacientes).

Desarrollaron Preeclampsia en el 20 % de los casos (N=4), de los cuales 3 pacientes correspondían a pacientes que evolucionaron a Neoplasia Trofoblástica gestacional. (corresponde a 27% de las 11 pacientes)

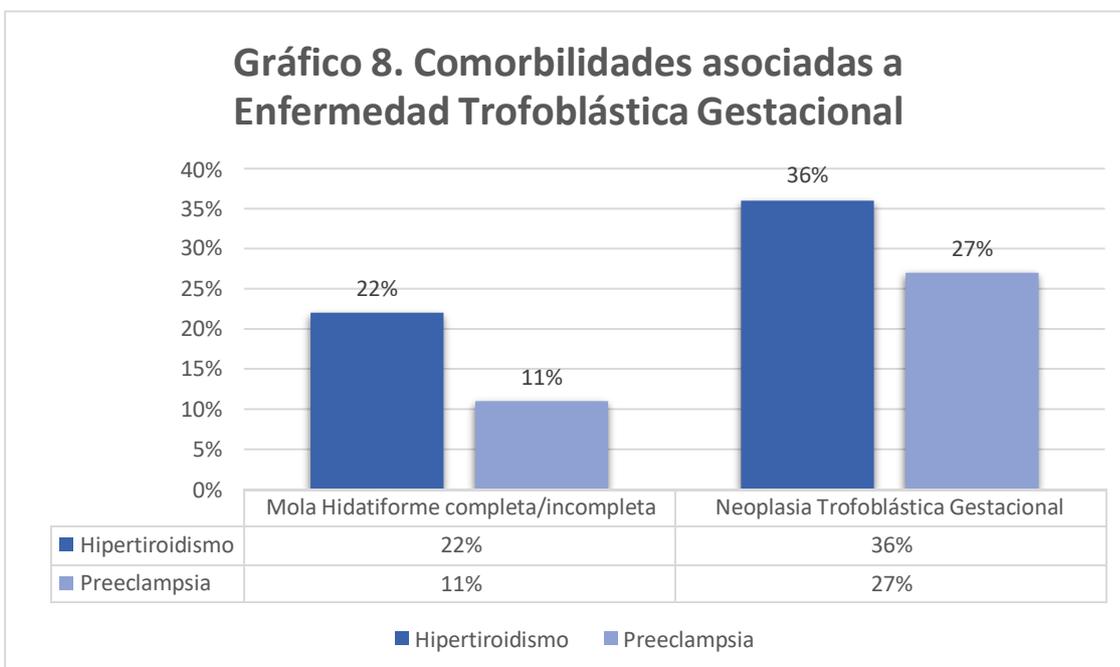
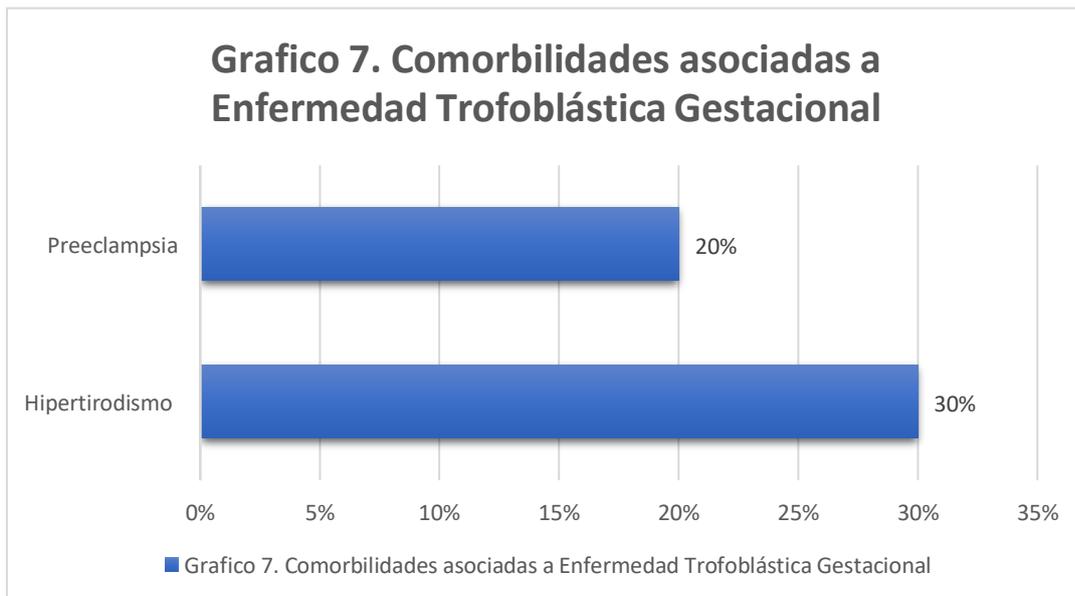


Gráfico 9. Complicaciones asociadas a Enfermedad Trofoblástica Gestacional

En el Gráfico 9 se presentan las complicaciones directamente asociadas, se observó la presencia de hemorragia obstétrica, durante la evacuación uterina en el 40% de los casos (N=8) del total de las pacientes, predominando en pacientes con Neoplasia trofoblástica Gestacional correspondiendo al 54% (N=6) del total de pacientes con este diagnóstico, mientras que para pacientes con Mola hidatiforme completa o incompleta se calculó un 22% (N=2) de las pacientes con este diagnóstico. (Gráfico 9)

Se tomó como definición de Hemorragia Obstétrica: Pérdida sanguínea mayor de 500 ml

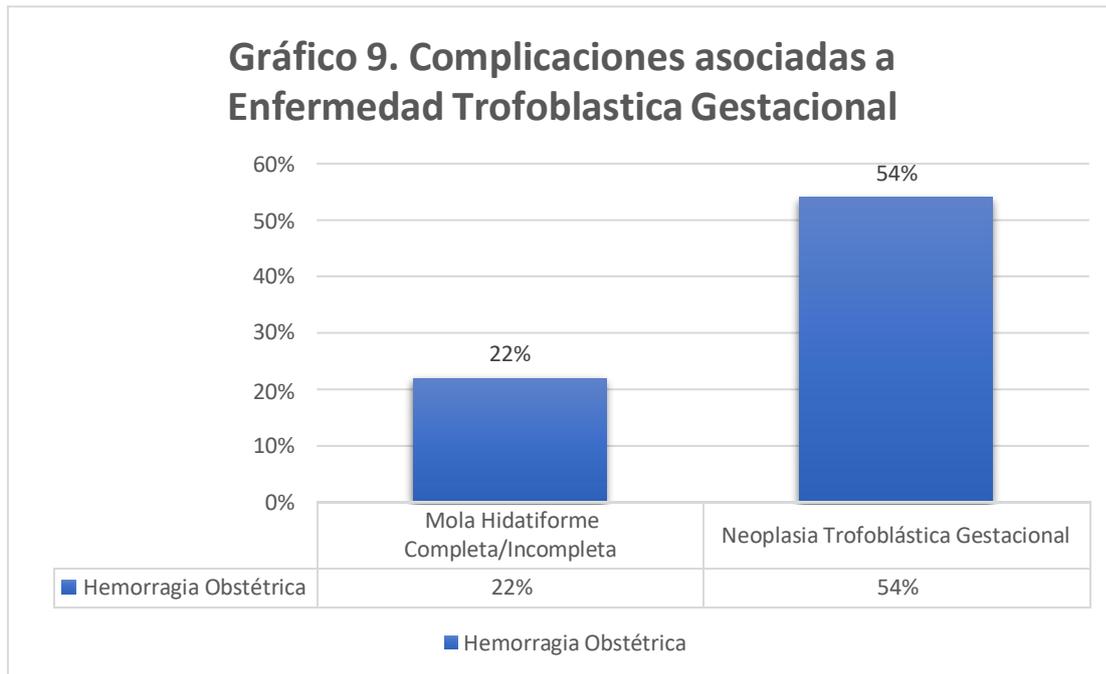


Grafico 10. Estancia en Terapia Intensiva

Ameritando estancia en terapia intensiva el 30%, del total de las pacientes (N=6), de las 11 pacientes que evolucionaron a Neoplasia trofoblástica gestacional se registraron 4 pacientes (36%) que ameritaron estancia en terapia intensiva, siendo la causa el choque hipovolémico, de las 9 pacientes que presentaron Mola Hidatiforme se registraron 2 (22%) que ameritaron estancia en terapia intensiva, uno de ellos por Choque Hipovolémico, en uno de los casos hubo necesidad de estancia en terapia intensiva debido a una causa indirecta por Neumonía secundaria a infección por SARS COV-2. (Grafico 10)

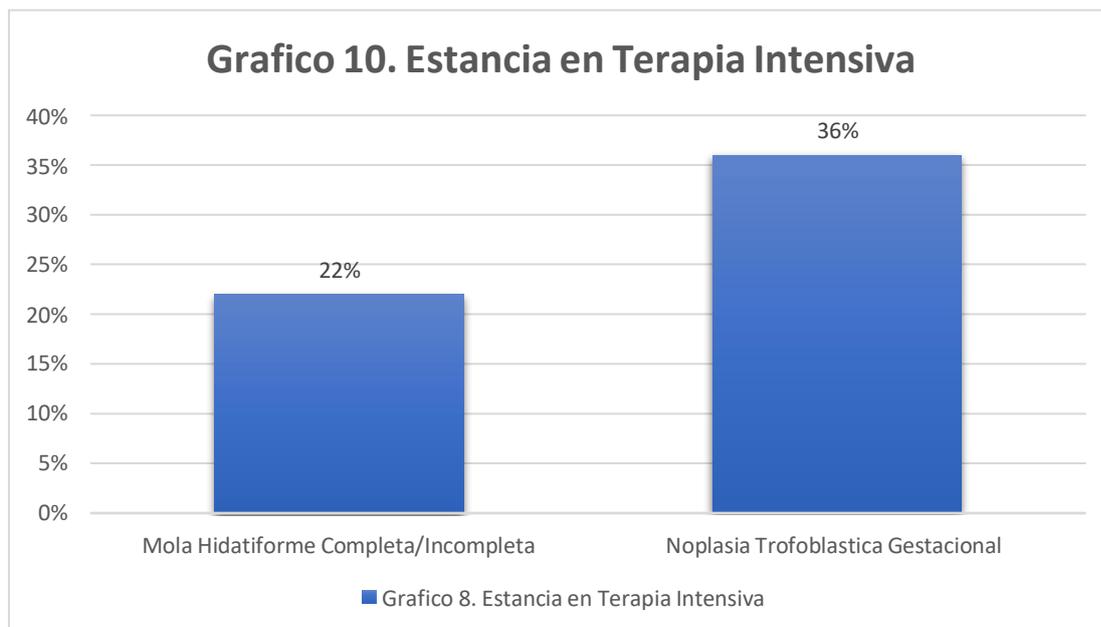


Grafico 11. Mortalidad de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional

Hasta el momento se han registrado dos defunciones (10%, N=2), una de ellas con diagnóstico de Neoplasia trofoblástica Gestacional, de tipo Coriocarcinoma EC IV; debido a metástasis cerebral en uno de los casos, y la segunda defunción en una paciente con diagnóstico de Mola hidatiforme, sin embargo, fue por causa indirecta debido a Neumonía secundaria a infección por SARS COV-2. (Grafico 11)

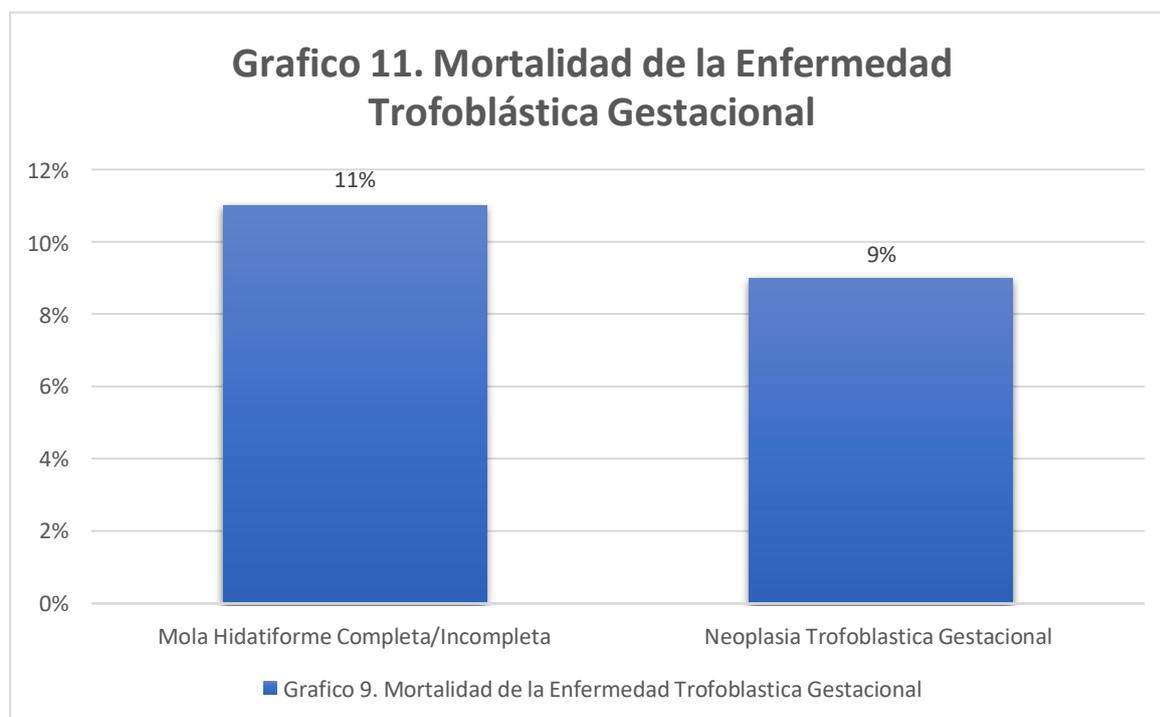


Gráfico 12 y 13. Métodos de planificación familiar

De las pacientes que se diagnosticaron con algún tipo de Enfermedad trofoblástica Gestacional, se brindó orientación sobre métodos de planificación familiar, de las cuales 14 (70%) aceptaron algún tipo de método de planificación familiar, de las pacientes que no cuentan con registro de colocación de algún método de planificación familiar es porque 2 (10%) cursaron con Histerectomía total abdominal como complicación de la patología, 2 (10%) de las pacientes no aceptaron método de planificación familiar por motivos personales, y 2 (10%) de las pacientes fallecieron por complicación directa, o indirecta de la patología, en el caso de la paciente que falleció por complicación directa también cursaba con histerectomía, (Gráfico 12 y 13)

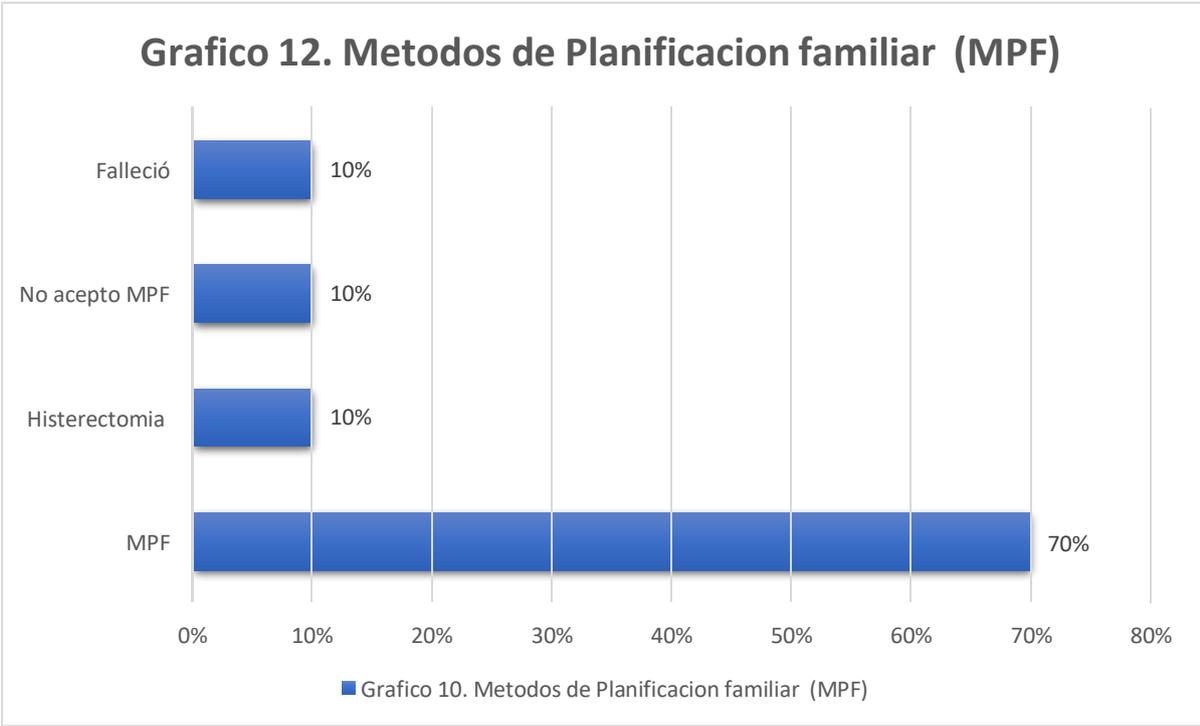


GRAFICO 13 TIPOS DE METODOS DE PLANIFICACION FAMILIAR

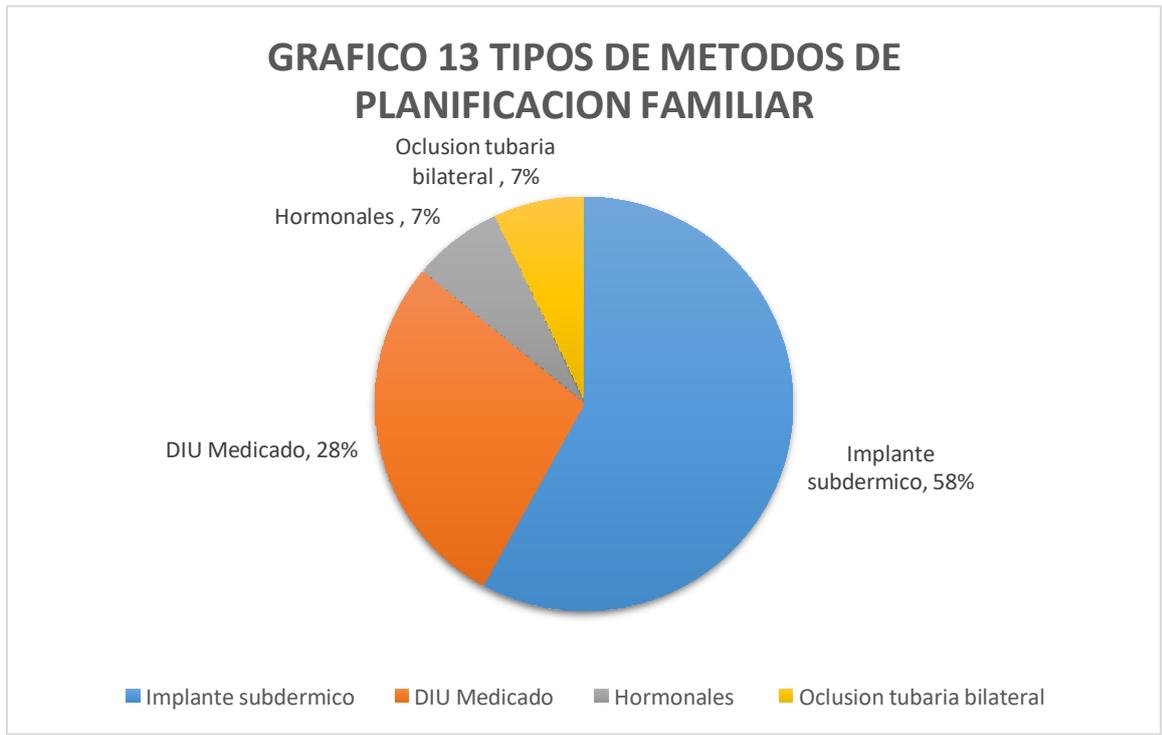


Gráfico 14. Neoplasia Trofoblástica Gestacional

En cuanto a los resultados para neoplasia trofoblástica gestacional, se encontraron 11 pacientes, lo que representa el 55% del total de la muestra, de los casos predominó la Mola Hidatiforme persistente (N=6, 54%), Mola invasora (N= 2, 18%), Coriocarcinoma (N=3, 28%) (Grafico 14)

Grafico 14. Neoplasia Trofoblastica Gestacional

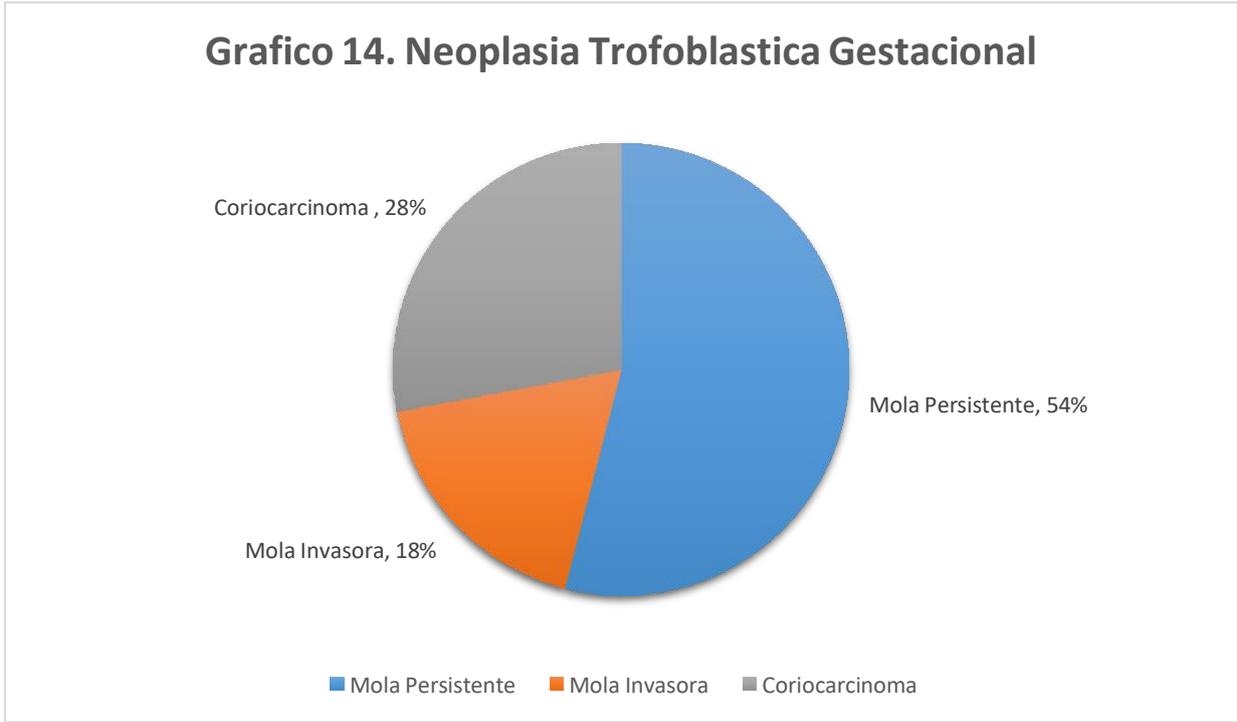


Grafico 15. Estadios de Neoplasia Trofoblástica Gestacional

De las 11 pacientes (100%) con Neoplasia Trofoblástica Gestacional, de acuerdo al estadio clínico al momento del diagnóstico, se reportó de la siguiente manera, Estadio Clínico I: 3 pacientes (28%), Estadio Clínico II: 1 paciente (9%), Estadio clínico III: 6 pacientes (54%), EC IV: 1 paciente (9%), con metástasis a Sistema Nervioso central. (Grafico 15)

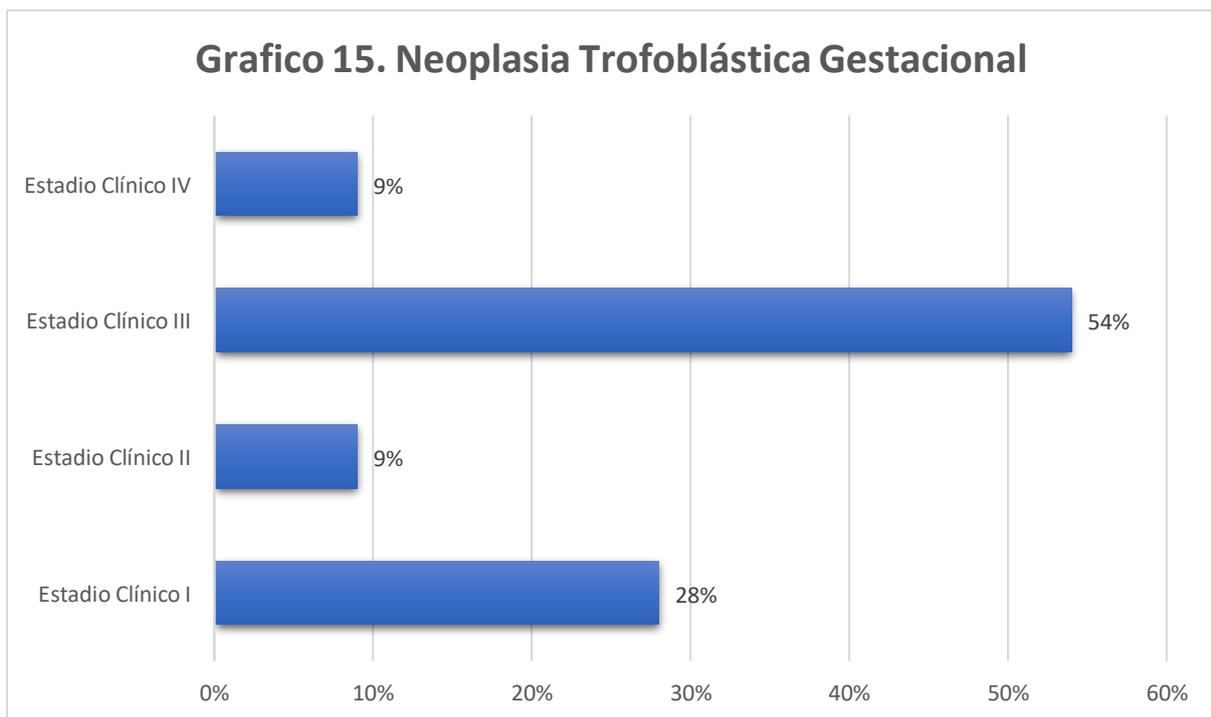


Gráfico 16. Clasificación pronóstica para NTG

De acuerdo a la clasificación de la FIGO en cuanto al pronóstico se registraron 9 pacientes en bajo riesgo (N=9, 72%) y se registraron 3 pacientes (N=3, 28%) como alto riesgo. (Grafico 16)

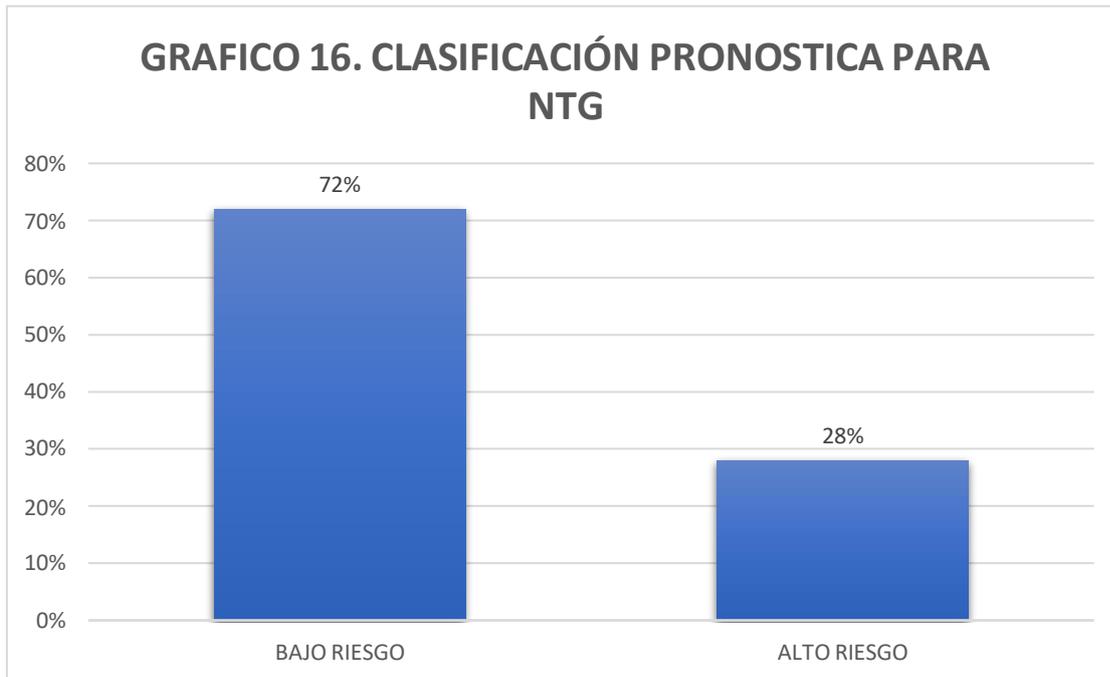


Gráfico 17. Tratamiento De Neoplasia Trofoblástica Gestacional

De las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, en las 11 pacientes (100%) se requirió de tratamiento inicial con evacuación uterina, misma que se realizó con aspiración manual endouterina.

Solo en un caso (N=1, 9%) de mola invasora, el tratamiento fue suficiente con histerectomía total abdominal, se registraron 6 pacientes (N=6, 54%) que se encuentran con remisión completa posterior a la quimioterapia, se registraron 3 pacientes aun en tratamiento con quimioterapia con adecuada respuesta hasta el momento (N=3, 28%) y se registró un caso de defunción (N=1, 9%), con diagnóstico de Coriocarcinoma metastásico EC IV a SNC. (Grafico 17)

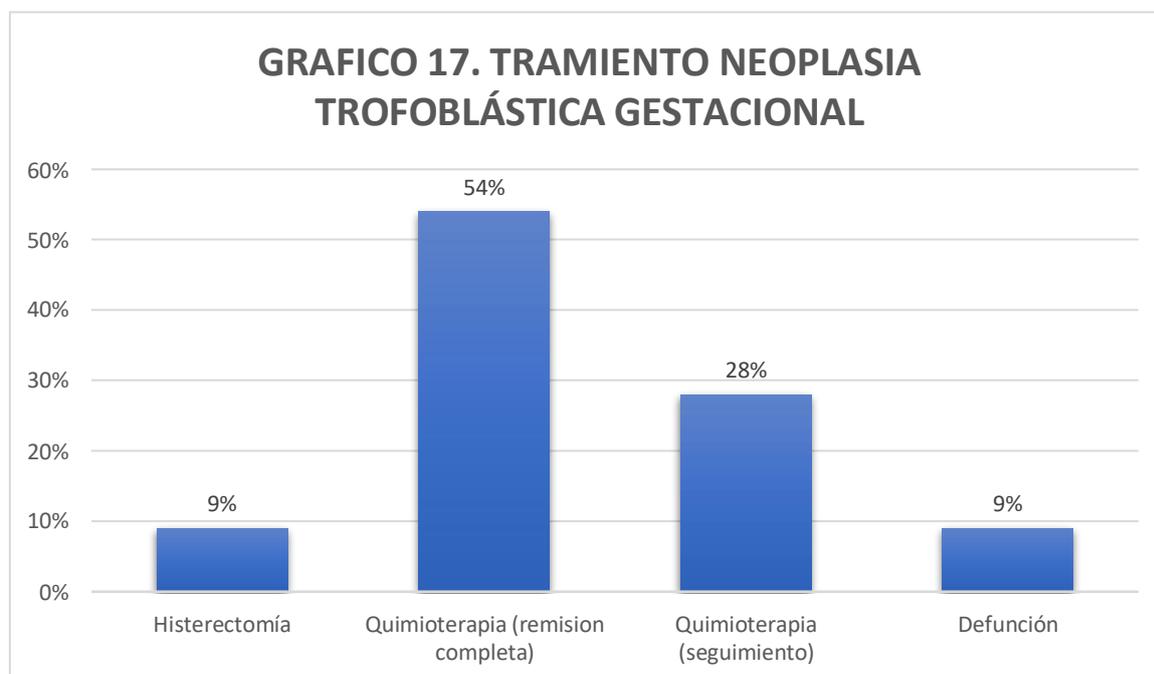


Gráfico 18 Tratamiento con quimioterapia de pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional

De las pacientes en las que se empleó quimioterapia, se administró Etopósido de manera semanal, a dosis de 100 mg IV, se administraron 4 dosis semanales posterior a la negativización de la hCG-B.

Tenemos registrado hasta el momento la paciente que menos dosis requirió fueron 9 sesiones (900 mg) y quien más requirió fueron 24 sesiones (2400 mg)

De las pacientes que recibieron quimioterapia, se encuentran 4 con remisión completa que recibieron tratamiento con etopósido como fármaco de primera línea (N=4, 36%), 3 se encuentran en seguimiento aún en tratamiento con etopósido como fármaco de primera línea, con adecuada respuesta (N=3, 28%), 2 pacientes recibieron tratamiento con esquema EMACO una por recurrencia y reporte histopatológico de Coriocarcinoma y la segunda por resistencia a fármaco de primera línea (N=2, 18%)

Se registró una paciente con diagnóstico de Mola invasora quien solo amerito tratamiento quirúrgico con Histerectomía total abdominal, sin necesidad de quimioterapia (N=1, 9%)

Se registró una defunción con diagnóstico de coriocarcinoma metastásico a sistema nervioso central EC IV (N=1, 9%)

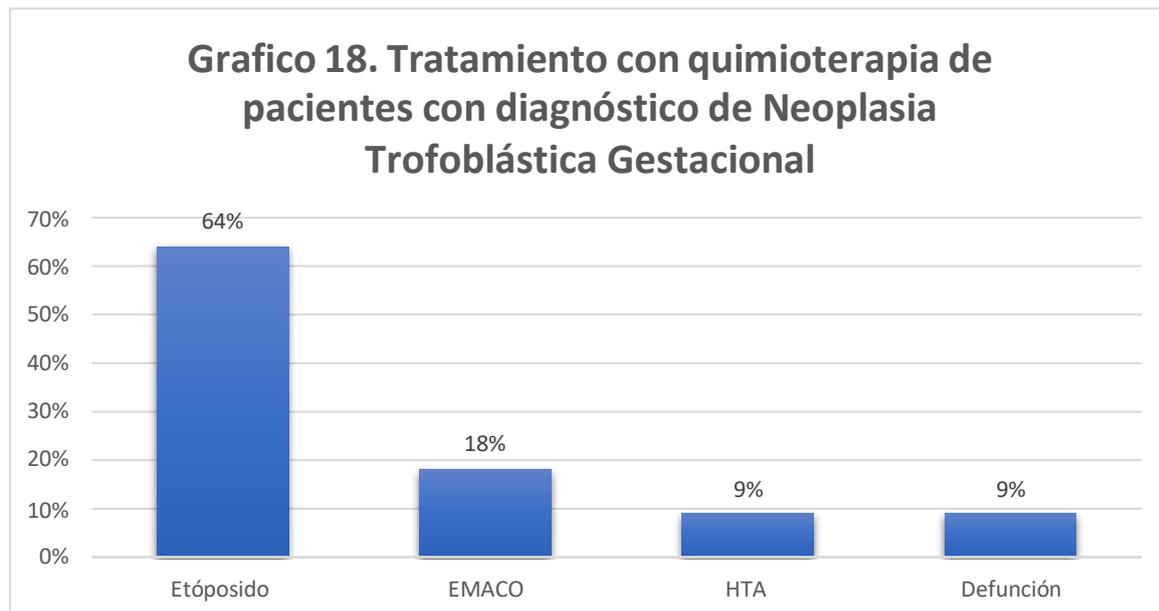


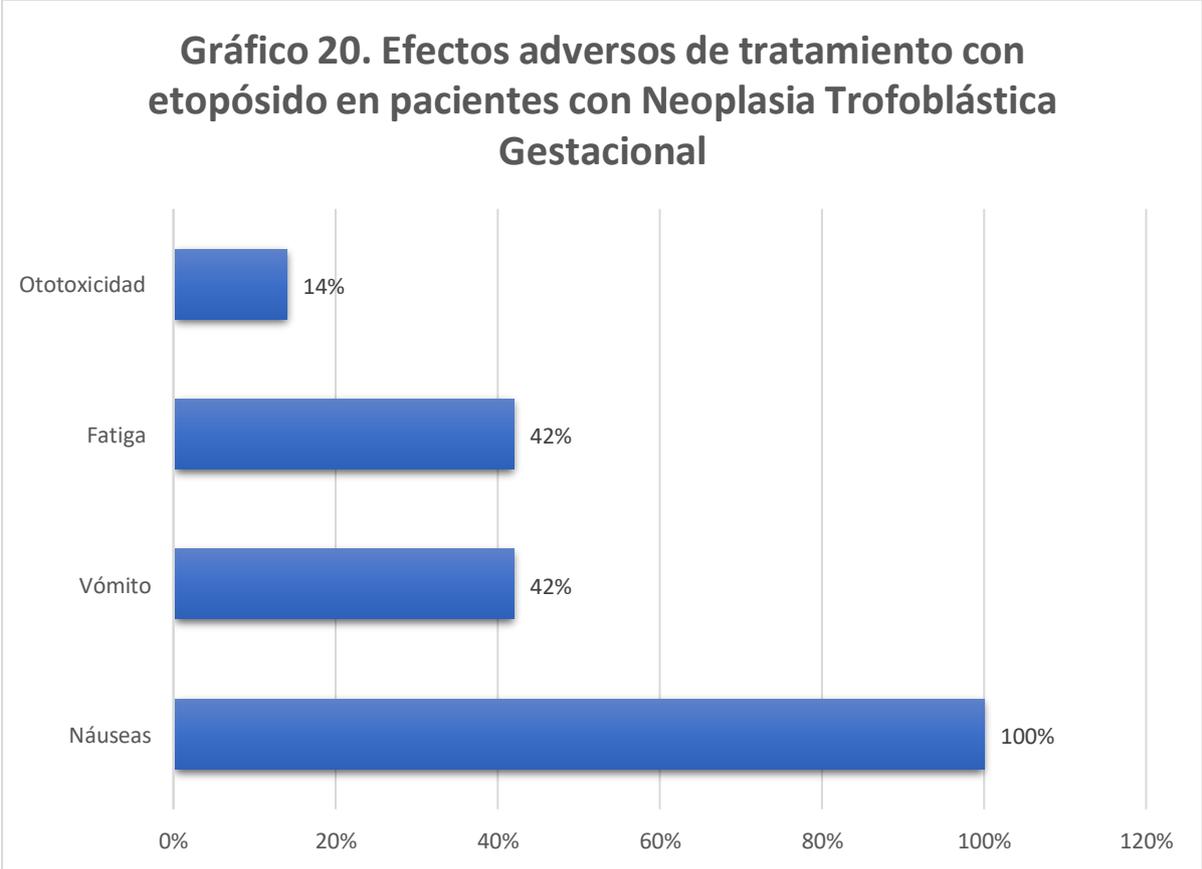
Gráfico 19 y 20. Efectos adversos de tratamiento con etopósido en pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Se han registrado 7 pacientes en tratamiento con etopósido (N=7, 64%), se han administrado de la siguiente manera; Etopósido 100 mg IV semanales, se ha usado como vigilancia la hGC-B de manera semanal, hasta contar con negativización de la misma, durante 3 semanas consecutivas. En todos los casos se administró Ondansetrón posterior a la administración de etopósido,

GRÁFICO 19 EFECTOS ADVERSOS DE TRATAMIENTO CON ETOPOSIDO EN PACIENTES CON NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL

Efecto adverso	Número de pacientes en las que se presentó
Náuseas	7
Vómito	3
Fatiga	3
Ototoxicidad	1

Ninguno de los efectos adversos que se presentó fue grave en el 100% (N=7) de las pacientes se registró presencia de náuseas, en 3 de las pacientes (N=3 42%) se registró presencia de vómito, en 3 de las pacientes (N=3, 42%) se registró fatiga, y solo en una de las pacientes se registró presencia de ototoxicidad (N=1, 14%) (Gráfico 20)



DISCUSIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional representa un problema de afecciones que van desde la enfermedad benigna, hasta la evolución a Neoplasia trofoblástica gestacional. (48)

Actualmente la mayoría de las pacientes pueden curarse, así como preservar la función reproductiva, con un seguimiento y tratamiento adecuados, aún con diagnóstico de enfermedad metastásica (46)

Generalmente los médicos Gineco-obstetras son los primeros involucrados en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esta patología, por lo que idealmente sería parte de las competencias del Médico Gineco Obstetra la evaluación del estado de riesgo del paciente para una derivación adecuada y un tratamiento oportuno. (46)

Características de las pacientes

Se recabó la información de expedientes electrónicos, en este estudio se identificaron 20 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, de las cuales 9 de ellas presentaron enfermedad trofoblástica benigna (n=9, 45%), 7 de tipo Mola Hidatiforme completa (n=7, 35%), 2 de tipo Mola Hidatiforme Incompleta (n=2, 10%).

Se encontraron 11 pacientes que presentaron alguna variante de Neoplasia trofoblástica gestacional (55%), encontrando 2 pacientes de tipo Mola Hidatiforme Invasora (10%), 6 de tipo Mola Hidatiforme Persistente (20%), 3 de tipo Coriocarcinoma (15%)

De acuerdo a la incidencia reportada en México que es de 2.4 por cada 1000 embarazos, siendo mola invasora 1 en 40 embarazos molares y en 1 de cada 150 000 embarazos normales (45), en nuestra institución la incidencia rebasa lo reportado a nivel nacional, esto puede deberse a que nos encontramos en un centro de referencia de tercer nivel.

En cuanto a la edad de las pacientes se encontró en un rango de 16 a 46 años, siendo la media de 31 años, predominó el diagnóstico en paciente con un rango de edad de 15 a 19 años, con un total de 7 pacientes (35%) y en el rango de 40-46

años se encontró una paciente (5%), se ha encontrado en la literatura que predomina en los extremos de la vida, con riesgo mayor de hasta 7 veces en pacientes mayor de 40-45 años (27,46), sin embargo en este estudio predominó el rango de edad en adolescentes de 15-19 años

En cuanto a los eventos obstétricos de acuerdo a un estudio retrospectivo que se realizó en Nueva Inglaterra en 1999, en donde se incluyeron 34 pacientes y de estas 6 desarrollaron un embarazo molar aun con parejas diferentes (26), por lo que se consideró importante que el problema primario podría ser en los ovocitos (26). En nuestro estudio también se encontraron 4 (20%) pacientes con embarazo molar recurrente, dos de ellas son hermanas y en las 3 de las pacientes, las parejas habían sido distintas, por lo que concuerda con el estudio antes mencionado, se encontró como segundo antecedente obstétrico la presencia de abortos del primer trimestre.

En cuanto a las comorbilidades de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, ninguna se asoció directamente a la patología, predominando la obesidad.

Evolución y complicaciones de la enfermedad.

De las pacientes que se diagnosticaron con Enfermedad Trofoblástica Gestacional 18 de ellas (90%) se diagnosticaron con una hCG B mayor de 100 000 UI/L, todas las pacientes tuvieron como principal síntoma clínico, sangrado transvaginal, se detectó presencia de hipertiroidismo en el 30% de los casos (N=6), de las cuales 4 correspondían a pacientes que evolucionaron a Neoplasia Trofoblástica gestacional (corresponde a 36% de las 11 pacientes).

Desarrollaron Preeclampsia en el 20 % de los casos (N=4), de los cuales 3 pacientes correspondían a pacientes que evolucionaron a Neoplasia Trofoblástica gestacional. (corresponde a 27% de las 11 pacientes)

Lo anterior corresponde a la bibliografía, se comparó con un estudio que se realizó en Boston (2015) en donde se incluyeron 375 pacientes, en donde en el 84% debutaron con sangrado transvaginal (13), de igual manera en el estudio del Instituto de Cancerología (48) en donde se incluyeron 71 pacientes en todos los casos debutaron con sangrado transvaginal, lo cual corresponde con nuestro estudio

En cuanto a las complicaciones la principal que se observó fue hemorragia Obstétrica, durante la evacuación uterina en el 40% de los casos (N=8) del total de las pacientes, predominando en pacientes con Neoplasia trofoblástica Gestacional correspondiendo al 54% (N=6) del total de pacientes con este diagnóstico, mientras que para pacientes con Mola Hidatiforme completa o incompleta se calculó un 22% (N=2) de las pacientes con este diagnóstico

Hasta el momento solo se ha registrado una defunción en una paciente con Coriocarcinoma en EC IV con metástasis a sistema Nervioso central

Métodos de planificación familiar

Se recomienda que las pacientes que cursen con diagnóstico de Enfermedad trofoblástica gestacional deberán informarse sobre la importancia de uso de métodos de planificación familiar, posterior a un embarazo molar, hasta 6 meses después de la normalización de hormona gonadotropina coriónica humana sin diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional y hasta 12 meses después del último ciclo de quimioterapia en caso de presentar neoplasia trofoblástica gestacional (6)

De las pacientes que se diagnosticaron con algún tipo de Enfermedad trofoblástica Gestacional, se brindó orientación sobre métodos de planificación familiar, de las cuales 14 (70%) aceptaron algún tipo de método de planificación familiar, de las pacientes que no cuentan con registro de colocación de algún método de planificación familiar es porque 2 (10%) cursaron con Histerectomía total abdominal como complicación de la patología, 2 (10%) de las pacientes no aceptaron método de planificación familiar por motivos personales, y 2 (10%) de las pacientes fallecieron por complicación directa, o indirecta de la patología, en el caso de la paciente que falleció por complicación directa también cursaba con histerectomía

Por lo que en nuestra población la mayoría de las pacientes cuenta con algún método de planificación familiar.

Neoplasia Trofoblástica Gestacional

De las 11 pacientes (100%) con Neoplasia Trofoblástica Gestacional, de acuerdo al estadio clínico al momento del diagnóstico, se reportó de la siguiente manera, Estadio Clínico I: 3 pacientes (28%), Estadio Clínico II: 1 paciente (9%), Estadio

clínico III: 6 pacientes (54%), EC IV: 1 paciente (9%), de acuerdo a la literatura reportada a pesar de ser una patología sensible al tratamiento oncológico, hasta en el 85% de las pacientes se registra presencia de metástasis, siendo el principal de los sitios a pulmón (Estadio III) por lo que nuestros resultados coinciden con la literatura (40.46)

De acuerdo a la clasificación de la FIGO en cuanto al pronóstico se registraron 9 pacientes en bajo riesgo (N=9, 72%), la supervivencia global en el grupo de bajo riesgo fue del 100%, debido a que la única defunción registrada fue secundaria a Infección por SARS COV -2, se registraron 3 pacientes (N=3, 28%) como alto riesgo, siendo la supervivencia global del 66.6%, registrando una defunción en una paciente con diagnóstico de Coriocarcinoma EC IV por metástasis a sistema nervioso central, estos resultados coinciden con el estudio reportado por el Instituto de Cancerología en donde se reportó una supervivencia global del 100% para grupos de bajo riesgo y del 94.% para grupos de alto riesgo (48)

Tratamiento

De las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, en las 11 pacientes (100%) se requirió de tratamiento inicial con evacuación uterina, misma que se realizó con aspiración manual endouterina.

Solo en un caso (N=1, 9%) de mola invasora, el tratamiento fue suficiente con histerectomía total abdominal, se registraron 6 pacientes (N=6, 54%) que se encuentran con remisión completa posterior a la quimioterapia, se registraron 3 pacientes aun en tratamiento con quimioterapia con adecuada respuesta hasta el momento (N=3, 28%) y se registró un caso de defunción (N=1, 9%), con diagnóstico de Coriocarcinoma metastásico EC IV a SNC. (Grafico 15)

De las pacientes en las que se empleó quimioterapia, se administró Etopósido de manera semanal, a dosis de 100 mg IV, se administraron 4 dosis semanales posterior a la negativización de la hCG-B.

Tenemos registrado hasta el momento la paciente que menos dosis requirió fueron 9 sesiones (900 mg) y quien más requirió fueron 24 sesiones (2400 mg)

El etopósido como agente único ha mostrado ser muy eficaz, sin embargo, se limita su uso por riesgo de una neoplasia maligna secundaria como leucemia, cáncer de mama, cáncer de colon y melanoma metastásico (39)

No está necesariamente claro si la preocupación por una neoplasia maligna secundaria está justificada, especialmente porque rara vez se requiere la dosis acumulada de 2000 mg / m² (39)

En estas pacientes se prefirió el uso de Etopósido como monodroga de primera línea basados en el estudio realizado por el Instituto de Cancerología en donde se demostró que el uso de Etopósido mostro una supervivencia global a los 5 años del 100%, así como resultados similares a EMACO en neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo (48), por lo que se empleó dicho tratamiento en este estudio, con resultados similares reportados en este estudio

En el Instituto de cancerología se registraron 2 neoplasias secundarias al uso de etopósido una en mama y otra en pulmón, en nuestro centro de atención ninguna paciente ha desarrollado una segunda neoplasia. (48)

De las pacientes que recibieron quimioterapia, se encuentran 4 con remisión completa que recibieron tratamiento con etopósido como fármaco de primera línea (N=4, 36%), 3 se encuentran en seguimiento aún en tratamiento con etopósido como fármaco de primera línea, con adecuada respuesta (N=3, 28%), 2 pacientes recibieron tratamiento con esquema EMACO una por recurrencia y reporte histopatológico de Coriocarcinoma y la segunda por resistencia a fármaco de primera línea (N=2, 18%)

Se registró una paciente con diagnóstico de Mola invasora quien solo amerito tratamiento quirúrgico con Histerectomía total abdominal, sin necesidad de quimioterapia (N=1, 9%)

Se registró una defunción con diagnóstico de coriocarcinoma metastásico a sistema nervioso central EC IV (N=1, 9%)

Efectos adversos de tratamiento con etopósido en pacientes con Neoplasia Trofoblástica gestacional

Se han registrado 7 pacientes en tratamiento con etopósido (N=7, 64%), se han administrado de la siguiente manera; Etopósido 100 mg IV semanales, se ha usado como vigilancia la hCG-B de manera semanal, hasta contar con negativización de la misma, durante 3 semanas consecutivas. En todos los casos se administró Ondansetrón posterior a la administración de etopósido,

Ninguno de los efectos adversos que se presentó fue grave en el 100% (N=7) de las pacientes se registró presencia de náuseas, en 3 de las pacientes (N=3 42%) se registró presencia de vómito, en 3 de las pacientes (N=3, 42%) se registró fatiga, y solo en una de las pacientes se registró presencia de ototoxicidad (N=1, 14%)

CONCLUSIONES

En nuestro estudio la Enfermedad trofoblástica gestacional supera los datos epidemiológicos reportados de los 20 casos que se obtuvieron, el 55% se manifestó como Neoplasia trofoblástica gestacional, lo cual representa una cifra considerable, comparado con lo reportado a nivel nacional que es de 2.4 por 1000 embarazos y de ahí la importancia de conocer este tema.

En cuanto al grupo de edad predominó el diagnóstico en adolescentes en el rango de edad de 15-19 años, y fue mucho menor, en pacientes mayores de 40 años a diferencia de cómo se reportan en estudios previos.

De los eventos obstétricos de las pacientes en la mayoría de los casos fueron embarazo molar previo y abortos del primer trimestre, por esta razón se debería considerar importante mandar todas las piezas de incluso abortos del primer trimestre a estudio histopatológico, ya que como menciona en la bibliografía podría ser esta patología una causa de aborto.

En el 90% de las pacientes se diagnosticaron con niveles de hCG fracción beta que supera los 100 000 UI/L, debutaron todas las pacientes con sangrado transvaginal, y como complicación principal fue que cursaron con hemorragia obstétrica el 40% de las pacientes durante la evacuación uterina

Se informó a todas las pacientes sobre la importancia de usar método de planificación familiar durante el seguimiento, logrando que la mayoría de las pacientes soliciten algún método anticonceptivo, solo 2 de las pacientes se mostraron negativas.

De las pacientes que se diagnosticaron como Neoplasia trofoblástica gestacional, la mayoría se encontró en grupo de Bajo riesgo y en el 54% se encontraron como Estadio Clínico III, la supervivencia global en el grupo de bajo riesgo fue del 100%, debido a que la única defunción registrada fue secundaria a Infección por SARS COV -2, y se registraron 3 pacientes como alto riesgo, siendo la supervivencia global del 66.6%, registrando una defunción en una paciente con diagnóstico de Coriocarcinoma EC IV por metástasis a sistema nervioso central

Las pacientes con reporte de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, se trató con etopósido con lo que han obtenido resultados favorables, encontrando efectos

adversos no graves como náuseas, fatiga, vómito y ototoxicidad, solo en un caso se ha sobrepasado la dosis límite de etopósido.

Hasta el momento se ha obtenido resultados favorables en la mayoría de nuestras pacientes, sin embargo, se requiere continuar con investigaciones a largo plazo, continuar con seguimiento de las pacientes en las que se ha usado etopósido, debido a la preocupación de la aparición de una segunda neoplasia.

RECOMENDACIONES

Las mujeres que cursan con embarazo molar recurrente deberían someterse a pruebas genéticas para detectar mutaciones en NLRP7 y KHDC3L, debido a que estas mutaciones se han identificado en más de la mitad de las pacientes. (46)

Continuar con seguimiento de las pacientes que han ameritado tratamiento oncológico con la finalidad de documentar efectos adversos o aparición de una segunda neoplasia por el uso de etopósido

Enviar a estudio histopatológico muestras de aborto del primer trimestre con el fin de identificar pacientes que con diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional

Continuar implementada orientación sobre la importancia de métodos de planificación familiar.

SUGERENCIAS

Evitar el embarazo durante la adolescencia mediante la orientación oportuna sobre métodos de planificación familiar.

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Talib, A. (2016). **Clinical presentation and treatment outcome of molar pregnancy: Ten years experience at a Tertiary Care Hospital in Dammam, Saudi Arabia.** *Journal of Family and Community Medicine*, 23(3), 161. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.189129>
2. Marian Lobo, R., Taha, M., Jeremy Herod, J., Al Ansari, A., Syed, S., Al Malik, H., & Farghaly, H. (2020). **Management of acute haemorrhage following chemotherapy for invasive molar pregnancy by embolization and conservative fertility-sparing surgery.** *Gynecologic Oncology Reports*, 32(December 2019), 100556. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100556>
3. El-Helw, L. M., & Hancock, B. W. (2007). **Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia.** *Lancet Oncology*, 8(8), 715–724. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70239-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70239-5)
4. Hui P, Baergen R, Cheung ANY, et al. **Gestational trophoblastic disease.** In: **WHO Classifications of tumours of female reproductive organs**, Kurman RJ, Carcangiu ML, Simon Haerrington CX, Young RH (Eds), WHO Press, Geneva, Switzerland 2014.
5. Savage, J., Adams, E., Veras, E., Murphy, K. M., & Ronnett, B. M. (2017). **Choriocarcinoma in Women: Analysis of a Case Series with Genotyping.** *American Journal of Surgical Pathology*, 41(12), 1593–1606. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000937>
6. Dantas, P. R. S., Maestá, I., Filho, J. R., Junior, J. A., Elias, K. M., Howoritz, N., Braga, A., & Berkowitz, R. S. (2017). **Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors?** *Gynecologic Oncology*, 147(2). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.007>

7. Elias, K. M., Berkowitz, R. S., & Horowitz, N. S. (2019). **State-of-the-art workup and initial management of newly diagnosed molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic Neoplasia.** JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 17(11), 1396–1401. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7364>
8. Fisher, R. A., & Hodges, M. D. (2003). **Genomic imprinting in gestational trophoblastic disease - A review.** Placenta, 24, S111–S118. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0939>
9. Castrillon, D. H., Sun, D., Weremowicz, S., Fisher, R. A., Crum, C. P., & Genest, D. R. (2001). **Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2.** American Journal of Surgical Pathology, 25(10), 1225–1230. <https://doi.org/10.1097/00000478-200110000-00001>
10. Tidy, J. A., Gillespie, A. M., Bright, N., Radstone, C. R., Coleman, R. E., & Hancock, B. W. (2000). **Gestational trophoblastic disease: A study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy.** Gynecologic Oncology, 78(3 I), 309–312. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5839>
11. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. **Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years.** J Reprod Med. 2012 May-Jun;57(5-6):254-8. PMID: 22696822.
12. Joneborg U, Marions L. **Current clinical features of complete and partial hydatidiform mole in Sweden.** J Reprod Med. 2014 Jan-Feb;59(1-2):51-5. PMID: 24597287.
13. Sun, S. Y., Melamed, A., Goldstein, D. P., Bernstein, M. R., Horowitz, N. S., Moron, A. F., Maestá, I., Braga, A., & Berkowitz, R. S. (2015). **Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early**

diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? Gynecologic Oncology, 138(1), 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.002>

14. Shih IeM, Kurman RJ, **Bases moleculares de las enfermedades trofoblásticas gestacionales**, Departamento de Patología, Institución Médica Johns Hopkins, Baltimore, Maryland 21287-6917, EE. UU. Curr Mol Med. 2002; 2 (1)

15. Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. **Familial recurrent hydatidiform mole: a review**. J Reprod Med. Department of Cancer Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London, Charing Cross Campus, Fulham 2004 Aug;49(8):595-601. PMID: 15457849.

16. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. **Pathology of the Human Placenta**, Springer, New York 2006. p.191

17. Seckl, M. J., Fisher, R. A., Salerno, G., Rees, H., Paradinas, F. J., Foskett, M., & Newlands, E. S. (2000). **Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles**. Lancet, 356(9223), 36–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02432-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02432-6)

18. Hoekstra AV, Keh P, Lurain JR. **Placental site trophoblastic tumor: a review of 7 cases and their implications for prognosis and treatment**. J Reprod Med. 2004 Jun;49(6):447-52. PMID: 15283052.

19. Baergen, R. N., Rutgers, J. L., Young, R. H., Osann, K., & Scully, R. E. (2006). **Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance**. Gynecologic Oncology, 100(3), 511–520. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.08.058>

20. Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. **Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature.** J Reprod Med. 2008 Jul;53(7):465-75. PMID: 18720920.
21. Allison, K. H., Love, J. E., & Garcia, R. L. (2006). **Epithelioid trophoblastic tumor: Review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast.** Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 130(12), 1875–1877. <https://doi.org/10.5858/2006-130-1875-ettroa>
22. Davis, M. R., Howitt, B. E., Quade, B. J., Crum, C. P., Horowitz, N. S., Goldstein, D. P., & Berkowitz, R. S. (2015). **Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center.** Gynecologic Oncology, 137(3), 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.006>
23. Berkowitz, R. S., & Goldstein, D. P. (2013). **Current advances in the management of gestational trophoblastic disease.** Gynecologic Oncology, 128(1), 3–5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.116>
24. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C, **Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases.** Lancet Oncol. 2003;4(11):670.
25. Sebire, N. J., Foskett, M., Fisher, R. A., Rees, H., Seckl, M., & Newlands, E. (2002). **Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age.** BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 109(1), 99–102. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.t01-1-01037.x>
26. Tuncer, Z. S., Bernstein, M. R., Wang, J., Goldstein, D. P., & Berkowitz, R. S. (1999). **Repetitive hydatidiform mole with different male partners.** Gynecologic Oncology, 75(2), 224–226. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5562>

27. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. **Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases.** J Reprod Med. 2008 Aug;53(8):629-33. PMID: 18773629.
28. Sita-Lumsden, A., Short, D., Lindsay, I., Sebire, N. J., Adjogatse, D., Seckl, M. J., & Savage, P. M. (2012). **Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009.** British Journal of Cancer, 107(11), 1810–1814. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.462>
29. Kim, D. S., Moon, H., Kim, K. T., Moon, Y. J., & Hwang, Y. Y. (1986). **Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole.** In *Obstetrics and Gynecology* (Vol. 67, Issue 5, pp. 690–694). <https://doi.org/10.1097/00006250-198605000-00017>
30. Uberti, E. M. H., Fajardo, M. do C., Ferreira, S. V. V. R., Pereira, M. V., Seger, R. C., Moreira, M. A. R., Torres, M. D., de Nápoli, G., & Schmid, H. (2009). **Reproductive outcome after discharge of patients with high-risk hydatidiform mole with or without use of one bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy.** Gynecologic Oncology, 115(3), 476–481. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.012>
31. Khan, F., Everard, J., Ahmed, S., Coleman, R. E., Aitken, M., & Hancock, B. W. (2003). **Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: Efficacy, acute and long-term effects.** British Journal of Cancer, 89(12), 2197–2201. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601422>
32. Escobar, P. F., Lurain, J. R., Singh, D. K., Bozorgi, K., & Fishman, D. A. (2003). **Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy.** Gynecologic Oncology, 91(3), 552–557. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.08.028>

33. Lurain, J. R. (2010). **Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, 203(6), 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.073>
34. Hernández-Flores, S. E., Vega-Memije, M. E., Niebla-Cárdenas, D., Audifred-Salomón, J. R., & Hal-Ramírez, W. B. (2016). **Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en un hospital general.** Ginecología y Obstetricia de Mexico, 84(6), 377–382.
35. Abu-Rustum, N. R., Yashar, C. M., Bean, S., Bradley, K., Campos, S. M., Sook Chon, H., Chu, C., Cohn, D., Crispens, M. A., Damast, S., Dorigo, O., Eifel, P. J., Fisher, C. M., Frederick, P., Gaffney, D. K., Han, E., Huh, W. K., Lurain, J. R., Mariani, A., ... Scavone, J. (2019). **Gestational trophoblastic neoplasia**, version 2.2019. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 17(11), 1374–1391. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0053>
36. Maestá, I., Nitecki, R., Desmarais, C. C. F., Horowitz, N. S., Goldstein, D. P., Elias, K. M., & Berkowitz, R. S. (2020). **Effectiveness and toxicity of second-line actinomycin D in patients with methotrexate-resistant postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia.** Gynecologic Oncology, 157(2), 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.001>
37. Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS. **Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience.** J Reprod Med. 2002 May;47(5):355-62. PMID: 12063874.
38. Lawrie, T. A., Alazzam, M., Tidy, J., Hancock, B. W., & Osborne, R. (2016). **First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia.**

39. Rustin, G. J., Newlands, E. S., Lutz, J. M., Holden, L., Bagshawe, K. D., Hiscox, J. G., Foskett, M., Fuller, S., & Short, D. (1996). **Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors.** *Journal of Clinical Oncology*, 14(10), 2769–2773. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.10.2769>
40. Aragón, M. E. (1997). **Aspectos históricos de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional.** 237–238.
41. Soria CD et al. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006; 69 (3): 138-143 *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:308-14
42. Bakri YN, Berkowitz RS, Khan J, Goldstein DP, von Sinner W, Jabbar FA. **Pulmonary metastases of gestational trophoblastic tumor. Risk factors for early respiratory failure.** *J Reprod Med.* 1994 Mar;39(3):175-8. PMID: 8035373.
43. Yingna S, Yang X, Xiuyu Y, Hongzhao S. **Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis.** *Gynecol Oncol.* 2002 Mar;84(3):416-9. doi: 10.1006/gyno.2001.6540. PMID: 11855880
44. Gavanier D, Leport H, Massardier J, Abbas F, Schott AM, Hajri T, Golfier F, Bolze PA. **Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study.** *Int J Clin Oncol.* 2019 Feb;24(2):153-160. doi: 10.1007/s10147-018-1337-9. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242539
45. Yu H, Li J, Zhu T, Xue X, Lu X. **Evaluation and influence of lung metastasis on patient outcome in gestational trophoblastic neoplasia: A 10-year study at a single institution.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020

Aug;251:162-166. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.046. Epub 2020 May 30.
PMID: 32505789.

46. Soper JT. **Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management.** *Obstet Gynecol.* 2021 Feb 1;137(2):355-370. doi: 10.1097/AOG.0000000000004240. PMID: 33416290; PMCID: PMC7813445.
47. Tranoulis A, Georgiou D, Sayasneh A, Tidy J. **Gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis evaluating reproductive and obstetrical outcomes after administration of chemotherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jul;29(6):1021-1031. doi: 10.1136/ijgc-2019-000604. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31253638.
48. M, F. L., M, A. A., Candelaria, M., & S, C. A. (2005). **Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología.** 308–314.

ANEXOS

Base de datos en excel

NOMBRE	EDAD	DIAGNOSTICO	GRUPO Y RH	GESTAS	PARTOS	CESAREA	ABORTOS	MOLA	FECHA DX	sangrado	PROCEDIMIENTO	HCG-B	PERFIL TIROIDEO	IMAGENOLOGIA	COMPLICACIONES	SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO	TRANSFUSION	MPF	PESO	TALLA	MARCADOR	COMORBILIDADES	HISTOPATOLOGICO	OBSERVACIONES
Rodriguez Hernandez Rubi	16	MOLA HIDATIFORME INCOMPLETA	O+	1	0	0	0	0	1 01/06/2018	400	AMEU	>300000	NORMAL	NORMAL	HEMORRAGIA	<2 19/02/2019	VIGILANCIA	2 CE	IMPLANTE						
Martinez Gomez Brenda	28	MOLA HIDATIFORME INCOMPLETA	A+	2	0	1	0	0	1 29/06/2018	300	AMEU	225389,00	NORMAL	UTERO DE 14X12 CON VESICULAS	NINGUNA	<2 01/09/2018	VIGILANCIA	NO	DIU CU			P57 MODERADO			
Hernandez Nicanor Jessica Janett	27	MOLA HIDATIFORME COMPLETA	A+	4	0	1	2	0	1 31/08/2018	500	AMEU	>300000	24.08.18 Leucos 6.8 Hb 14.5 Hto 43.2 Pla 299 VPM 8.4 Neut 69	USG 24.08.18 Mola hidatiforme	QUISTES TECALUTEINICOS		VIGILANCIA	1 CE	NO	58	1.5	P57 POSITIVO	SMO, ALCOHOLISMO		
Lopez Luengas Maria De Los Angeles	27	MOLA HIDATIFORME COMPLETA	O+	3	0	0	2	0	1 24/02/2017	200	AMEU	179 899	Leu 9.6 Hb 14.5 Hto 43.2 Pla 299 VPM 8.4 Neut 69	UTERO DE 13.6x5.7x9.2cm, e	NINGUNA	<2 05/12/2017	VIGILANCIA	NO	NINGUNO	79	1.6	P57 POSITIVO	SMO, ALCOHOLISMO	MOLA HIDATIFORME	
Marquez Gomez Itzel Ivett	20	MOLA HIDATIFORME COMPLETA	O+	2	0	0	1	0	1 03/07/2017	200	AMEU	>300000	Leu 8.9, Hb 11.3 Hto 34	UTERO DE 13.6x5.7x9.2cm, e	NINGUNA	<2 05/12/2017	VIGILANCIA	NO	DIU MIRENA						
Maldonado Acatitla Veronica	25	CORIOCARCINOMA EC III	A+	4	2	0	0	0	2 26/06/2017	1000	AMEU 26.06.17/HTA	145 000		istorial B-HCG (HRAE)]: & -	CORIOCARCINOMA	ALTA DE	EMACO Se indica	2 CE	NA	75	1.6	RIOCARCINOMA	SOBRE PESO	ctomia total abdominal	
Garrica Gonzalez Maria Isabel	18	Mola persistente EC III	O+	1	0	0	0	0	1 05/03/2019		Ameu	50628	12.03.19 Leu 9.6 Hb 8.2	SG de higado y vias biliares	preedampsia										
Gonzalez Garcia Gabriela	16	mola persistente EC III	A+								AMEU														
Santos Sanchez Maria Elizabeth	18	CORIOCARCINOMA EC IV (2017)	A+	1	0	0	0	0	1 07/05/2017	2500	HISTERECTOMIA														
Maria Guadalupe Betancourt Perez	33	Mola persistente EC III	O+	3	0	0	0	0	3 27/09/2021		NO	3428	NORMAL LEU 6.2 HB 1	AFECTACION PULMONAR P	FIGO EC III	FINALIZA 9.03.20	QUIMIOTERAPIA	NO	NINGUNO	33.4					NO ACUDE A VIGILANCIA
Norma Angelica Hernandez Escamilla	28	Mola persistente EC I	A+	4	0	0	1	1	3 06/11/2019	400	AMEU	>300000	TSH 0.03 T3T1.69 T3L3	USG PELVICO 29/10/2019 U	/MOLA PERSISTENTE-P30	<2 31/01/2020	QT ETOPOSIDO	SI 1 CE	IMPLANTE	60	1.6	NINGUNO	SMO, ALCOHOLISMO	MOLA HIDATIFORME	SEGUIMIENTO
Maria De Los Angeles Martinez Segundo	35	MOLA HIDATIFORME COMPLETA	A+	3	0	0	1	1	2 21/01/2020	300-200	AMEU-AMEU	>300000	LEU 8.6 HB 15.6 HTO 47	HEPATICA O PULMONAR O	NINGUNA	<2 29/01/21	VIGILANCIA	NO	IMPLANTE	64	1.47	NINGUNO	AD 1 TABAQUISMO	MOLA HIDATIFORME	ENTO Y ALTA
Gabriela Marquez Lozada	34	MOLA HIDATIFORME INVASORA	O+	3	0	2	0	0	1 17/06/2021	500-1000	AMEU-HTA	2339	TSH 0.54 3T 0.8 T3L 2.9	EMATOMA RETROCORRAL	HEMORRAGIA/HTA	<2 11/03/21	VIGILANCIA	2 CE	HTA	52	1.6	NINGUNO	TABAQUISMO	MOLA INVASORA	VIGILANCIA
Abril Garcia Flores	16	MOLA HIDATIFORME INVASORA	O+	1	0	0	0	0	1 04/06/2020	1500	AMEU	>300000	LEU 7.2hb 10 HTO 29.1	e labulo inferior 10x8 mm	HEMORRAGIA/HAS	<2 03/09/20	OSIDO 10 SESIONES	2 CE	IMPLANTE	54	1.58	NINGUNO	NINGUNO	MOLA COMPLETA	QT
Viviana Perez Molina	20	MOLA HIDATIFORME COMPLETA	A+	2	0	1	0	0	1 29/10/2020	3500	AMEU	>300000	LEU 5.7 HB 7.0 HTO 20.	ONES FOCALES O DIFUSAS		<2 06.04.2021	VIGILANCIA	2 CE	IMPLANTE	54.4	1.45	NINGUNO	TABAQUISMO,	MOLA HIDATIFORME	ENTO Y ALTA
Adriana Martinez Segundo	31	MOLA HIDATIFORME COMPLETA	A+	1	0	0	0	0	1 30/03/2020	200	AMEU	81136	LEU 10.7 HB 14.6 HTO 40	UTERO DE 95X66X98 MM N	NINGUNA	<2 11/2020	VIGILANCIA	NO	HORMONALES INY	79	1.59	NINGUNO	OBESIDAD 1,	MOLA HIDATIFORME	SEGUIMIENTO Y ALTA
Palma Ramirez Karina	29	CORIOCARCINOMA	O+	4	0	2	1	0	2 08/09/2021	300	AMEU	VAN QUISTES TECALUTEINICOS, SIN PRESENTAR ACTIVIDAD HEPATICA			NINGUNA	SEGUIMIENTO	QUIMIOTERAPIA	NO	IMPLANTE	50	1.5	NINGUNO	NINGUNO	CORIOCARCINOMA	SEGUIMIENTO
Trigotenco Badillo Mayra	46	MOLA HIDATIFORME COMPLETA	A+	2	0	1	0	0	1 09/09/2021	200	AMEU	54381	NINGUNO	SIN ACTIVIDAD	NINGUNA	VIGILANCIA	NO	NO	NO	80	1.5	NINGUNO	COVID 19	MOLA COMPLETA	FALLECIO
Pineda Juarez Belem	16	Mola hidatiforme completa pers	O+	1	0	0	0	0	1 07/07/2021	100	AMEU	>300000	NINGUNO	SIN ACTIVIDAD	NINGUNA	SEGUIMIENTO	QUIMIOTERAPIA	NO	IMPLANTE	50	1.5	NINGUNO	NINGUNO	MOLA PERSISTENTE	TX ONCOLOGICO
Aniceto Orozco Carolina	18	Mola hidatiforme completa pers	A+	2	0	0	0	0	2 16/04/2021	200	AMEU	>300000	QUISTES TECALUTEINI	SIN ACTIVIDAD	HEMORRAGIA	SEGUIMIENTO	QUIMIOTERAPIA	NO	IMPLANTE	65	1.6	NINGUNO	NINGUNO	MOLA PERSISTENTE	ONCOLOGICO

NOMBRE	EDAD	GRUPO	DIAGNOSTICO	FIGO	TX QUIRURGI	QUIMIOTERAPIA	REMISION	EFFECTOS SECUNDARIOS	SEGUNDA LINEA	COMPLICACIONES	MPF
Márquez Lozada Gabriela	34	O+	Mola Hidatiforme Invasora EC I	BAJO RIESGO (4)	HTA	NO REQUIRIO					HTA
García Flores Abril	16	O+	Mola Hidatiforme Invasora EC III	BAJO RIESGO (4)	AMEU	10 SESIONES DE ETOPOSIDO	03/09/2021	Nauseas	NO	HAS	IMPLANTE
Garnica González María Isabel	18	O+	Mola persistente EC III	BAJO RIESGO (4)	AMEU	RESISTENCIA A MTX	22/07/2019	NAUSEA, FATIGA++, ESTREÑIMIENTO+, NEUROPATIA+	2 SESIONES EMACO		IMPLANTE
González García Gabriela	16	A+	Mola Persistente EC III	BAJO RIESGO (4)	AMEU	15 SESIONES DE ETOPOSIDO	03/09/2019	DIARREA + NAUSEA+ Vomito	NO	NINGUNO	MIRENA
Betancourt Pérez María Guadalupe	33	O+	Mola persistente EC III	BAJO RIESGO (4)	AMEU	24 SESIONES DE ETOPOSIDO	09/09/2020	NAUSEAS, VOMITO, OTOTOXICIDAD	NO	NINGUNO	NO
Hernández Escamilla Norma Angélica	28	A+	Mola persistente EC I	BAJO RIESGO	AMEU	9 SESIONES DE ETOPOSIDO	31/01/2020	NAUSEAS	NO	NINGUNA	IMPLANTE
Pineda Juarez Belem	16	O+	Mola Hidatiforme persistente EC I	BAJO RIESGO	AMEU	INICIAR ETOPOSIDO	NO	PENDIENTE	NO	NINGUNA	IMPLANTE
Aniceto Orozco Carolina	18	A+	Mola Hidatiforme persistente EC III	BAJO RIESGO 5	AMEU	MTX 3- ETOPOSIDO 4	PEND-10.09.	NAUSEAS	NO	NINGUNA	IMPLANTE
Maldonado Acatitla Verónica	25	A+	Coriocarcinoma EC III	RIESGO ALTO 10	AMEU-HTA	EMACO 6 CICLOS	09/07/2017	NAUSEAS VOMITO NEUTROPENIA	EMACO 6 SESIONES	NINGUNA	HTA
Santos Sánchez María Elizabeth	18	O+	Coriocarcinoma EC IV (2017)	RIESGO ALTO 10	AMEU-HTA	DEFUNCION					FINADA
Ramírez Karina Palma	29	O+	Coriocarcinoma EC II	RIESGO ALTO	AMEU	ETOPOSIDO					OTB