

Enfermedad trofoblástica gestacional

Simón Oróstegui Correa, MD*

Yuli Andrea Arenas Rueda**

Lina Maria Galindo Navas**

Resumen

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo de lesiones trofoblásticas benignas, anormalidades en la formación de la placenta como son las molas hidatidiformes (MH) completas y parciales, y la neoplasia trofoblástica gestacional maligna (NTGM). La ETG, es un fenómeno que se ha visto favorecido por los avances y el desarrollo de la medicina, ya que su diagnóstico es cada vez más temprano gracias a la implementación del estudio ecográfico en el primer trimestre de gestación, así mismo, el seguimiento con la subunidad de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) ha permitido la detección temprana de un gran número de mujeres quienes posterior a la evacuación de una MH, progresan hacia una NTGM. Ante el diagnóstico de MH, siempre debe buscarse su evacuación y posterior seguimiento para la detección precoz del desarrollo de NTGM; en cuanto al tratamiento es importante individualizarlo en mujeres con NTGM basándose en los factores de riesgo usando un régimen menos tóxico en pacientes de bajo riesgo y terapia combinada agresiva más cirugía en pacientes de alto riesgo. [Oróstegui S, Arenas YA, Galindo LM. *Enfermedad trofoblástica gestacional. MedUNAB 2008; 11:140-148*].

Palabras clave: Mola hidatidiforme, Neoplasia trofoblástica gestacional, Enfermedad trofoblástica gestacional.

Introducción

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) representa un espectro de entidades cuyo común denominador es una proliferación anormal del trofoblasto,¹ en la que el tejido materno es invadido por tejido del producto, el cual es genéticamente diferente al de la madre.² Estas lesiones comprenden una variedad heterogénea de entidades con grados variables de cambios neoplásicos.³

Summary

Gestational trophoblastic disease (GTD) includes a group of benign trophoblastic disorders which compromise the abnormal placental formation like: complete and partial hydatidiform mole and gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Patients with GTD have benefited by the progress and development of medicine, since earlier diagnosis with BhCG levels, ultrasonography and histopathology allows a prompt and appropriate management. BhCG follow up has to be performed in all post molar pregnancies to rule out development of postmolar gestational trophoblastic neoplasia and the right choice of assay kit is mandatory to avoid false negative or positive results. It is important to individualize treatment for women with malignant GTN based on risk factors, using a single agent such as methotrexate in low risk group and multiple agents such as EMA-CO in high risk group, treatments that usually result in a high cure rate. [Oróstegui S, Arenas YA, Galindo LM. *Gestational trophoblastic disease. MedUNAB 2008; 11:140-148*].

Key words: Hydatidiform mole, Gestational trophoblastic neoplasia, Gestational trophoblastic disease.

Ha sido clasificada en tres grupos de acuerdo a su comportamiento y a sus características histológicas: lesiones trofoblásticas benignas, anormalidades en la formación de la placenta y la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG); en el segundo grupo se incluyen las molas hidatidiformes (MH) parcial, completa e invasiva y el tercer grupo abarca un grupo interrelacionado de tumores que incluye coriocarcinoma (CC), tumor trofoblástico del sitio de la placenta (TTSP) y tumor trofoblástico epitelioides (TTE).⁴

* Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

** Estudiante, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Oróstegui, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia. Email: sorosteg@unab.edu.co

Artículo recibido: el 20 de mayo de 2008; aceptado: el 12 de julio de 2008.

Al hablar de ETG, es interesante remontarse a datos históricos y evidenciar como desde la época de Hipócrates y Aetius ya se describía el embarazo molar.⁵ En el año 325-403 d.c. Oribasius relata un caso en el que una mujer con un útero aumentado de tamaño, había parido una masa carnososa.⁵ A partir de esta época, se dieron diversos reportes de situaciones similares, y es en 1593-1674 cuando Nikolaas Tulpius de Amsterdam da la primera descripción exacta de un embarazo molar. Finalmente, después de muchos avances en el tema, la etiología de la mola hidatidiforme queda bien establecida en el siglo XIX por Virchow y posterior a esto se inician los avances en la descripción de lo que hoy se conoce como Coriocarcinoma.⁵

A pesar que es posible la presentación de ETG en una mujer embarazada de cualquier edad, éstas son entidades que con mayor frecuencia se presentan en adolescentes y mujeres de edad avanzada (40-50 años),⁹ sin ser este, el único factor predisponente para la aparición de dichas entidades.

En la ETG, la ecografía y la valoración de los niveles séricos y urinarios de la subunidad de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) se han convertido en las herramientas para el diagnóstico precoz del embarazo molar y su respectivo seguimiento con el fin de detectar el desarrollo de neoplasias trofoblásticas gestacionales malignas, siendo estos métodos actualmente accesibles para la mayoría de la población en los diferentes países del mundo.

Actualmente la mayoría de las mujeres con ETG pueden ser curadas, y su función reproductiva preservada, siendo importante que el manejo y el seguimiento sea oportuno y apropiado.¹⁰ Es claro entonces, que el diagnóstico precoz del embarazo molar y su correspondiente seguimiento posterior a la evacuación uterina, son las herramientas que definen en la mayoría de los casos la intervención y el pronóstico de las pacientes que presentan este tipo de alteraciones. El manejo, pronóstico y seguimiento de las entidades que hacen parte de la ETG es diferente por tanto deben ser estudiadas por separado. Ante la importancia que representa un diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento adecuado de la ETG el objetivo de este artículo es proporcionar un documento base que le permita al médico general adquirir conocimientos prácticos y actualizados de dicha entidad.

Mola hidatidiforme

Epidemiología. La mola hidatidiforme (MH) es la presentación clínica más común de la ETG;¹¹ su incidencia varía en las diferentes regiones del mundo,⁹ siendo 7 a 10 veces más frecuente en el sur de Asia que en Europa y en Norte América.¹⁶ La frecuencia reportada en los diferentes países del mundo muestran una incidencia desde 0.26 por 1,000 nacidos vivos en Paraguay hasta 9.93 por 1,000 nacidos vivos en Indonesia.⁹ En el Sur de Asia oscila entre 3.2 a 9.9 por cada 1,000 gestaciones y en Norte América el rango es de 0.6 a 1.1 por 1,000 gestaciones.¹² Estados

Unidos reporta una frecuencia de aproximadamente 1 de cada 600 abortos terapéuticos y 1 de cada 1,000-1,200 embarazos.¹⁰

La mayoría de los tipos de embarazos molares son básicamente benignos, presentándose solo en un 10-20% de las pacientes un embarazo molar que puede progresar con un potencial de desarrollo de enfermedad maligna si no es tratada.¹⁰ La MH es una entidad que se presenta típicamente en mujeres en edad reproductiva,¹³ sin embargo existe una mayor incidencia en las mujeres muy jóvenes o de edad avanzada (40-50 años) y en las grandes multíparas.¹² Así mismo, se han encontrado relacionados con la presencia de MH factores como historia de aborto espontáneo previo o de infertilidad.⁶ Es importante también tener en cuenta el antecedente de un embarazo molar previo, ya que estas mujeres cuentan con 1% de riesgo de repetir otro embarazo molar, aproximadamente 10 veces el riesgo en la población general.⁶ Finalmente, y aunque no se cuenta con resultados concluyentes, la MH se ha visto relacionada con factores como una dieta baja en grasa animal, carotenos y precursores de vitamina A.⁶

Patogénesis. Durante el proceso de fecundación se tiene claro que son necesarias tanto la contribución materna como la paterna para el mantenimiento del balance en el desarrollo de los tejidos embrionarios y extraembrionarios, y la disrupción en dicho balance, lleva a la proliferación hiperplásica del trofoblasto, lo cual caracteriza a los embarazos molares.² Sumado a esto, se describen hallazgos como el aumento en la expresión de oncoproteínas como p53, c-fms, c-myc, c-erbB2, bcl-2, p21, Rb y Mdm2, lo que sugiere su posible relación con la patogénesis del embarazo molar.⁶ Igualmente se ha evidenciado incremento en la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto y el c-erbB3 lo cual se ha relacionado con el posterior desarrollo de NTG.⁶

Clasificación. Teniendo en cuenta las características histológicas y cariotipo, el embarazo molar es clasificado como mola completa y mola parcial.⁶

Mola hidatidiforme completa (MHC). La MHC tiene su origen en la fecundación de un ovulo vacío anucleado por dos espermatozoides separados con carga genética independiente proceso que se conoce como fecundación dispérmica, o la fecundación de un ovulo vacío anucleado con un espermatozoide el cual sufre una división después de la penetración conocida como fecundación monospérmica.² Basados en esto, es claro entonces que la MHC es genéticamente androgénica, donde su cariotipo predominante 46XX o 46XY es de origen paterno únicamente,² en la cual no es posible la identificación de tejido fetal o embrionario (figura 1).^{2, 6, 9} Típicamente las evacuaciones de MHC muestran especímenes voluminosos con cambios hidrópicos.¹³ Histopatológicamente la MHC se caracteriza por edema generalizado de las vellosidades coriónicas, hiperplasia trofoblástica difusa, vasos sanguí-

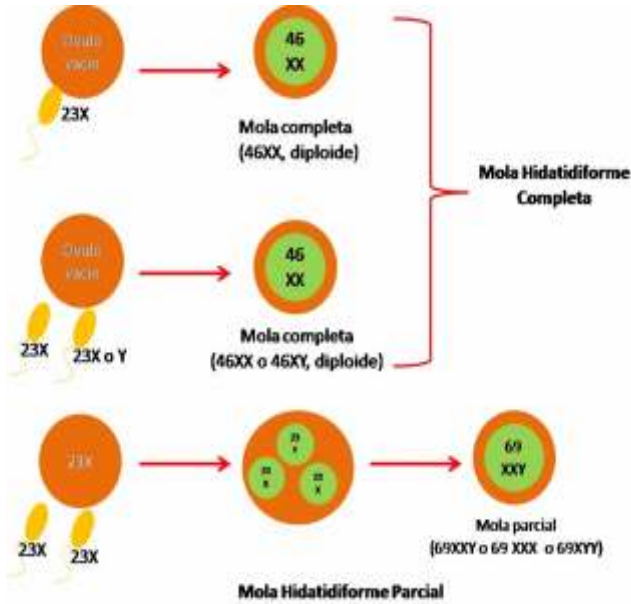


Figura 1. Fertilización de la mola hidatidiforme completa y de la mola hidatidiforme parcial²

neos vellosos generalmente ausentes y evidencia de atipia difusa en el sitio de implantación del trofoblasto.^{6,13}

La mayoría de las MHC son actualmente susceptibles de diagnóstico temprano en el primer trimestre de gestación en la mayoría de los países, ya que la ecografía es ahora implementada como parte de la evaluación de las gestaciones normales y en la evaluación de los sangrados uterinos en el primer trimestre del embarazo. Basados en esto, es necesario tener en cuenta que ecográficamente las MHC en estadios tempranos presentan una menor hiperplasia circunferencial trofoblástica, mayor estroma veloso primitivo y menor necrosis.⁶

Mola hidatidiforme parcial (MHP). La MHP es genéticamente diferente a la MHC, ya que es el resultado de una fertilización dispérmica de un óvulo normal y dos espermatozoides, existiendo entonces dos grupos de cromosomas paternos y un grupo de cromosomas maternos, conformándose de esta forma un cariotipo triploide (figura 1).² En este tipo de embarazo molar existe una mezcla de vellosidades trofoblásticas hiperplásicas y normales, haciéndose posible la identificación de tejidos fetales o embriónicos.^{2,6} El patrón histopatológico que caracteriza a las MHP incluyen vellosidades coriónicas de tamaños variados con edema focal e hiperplasia trofoblástica focal, leve atipia en el sitio de implantación del trofoblasto y prominentes inclusiones trofoblásticas estromales.⁶

Mola hidatidiforme invasiva (MHI). La MHI es una lesión caracterizada por vellosidades coriónicas molares parciales o completas, que invaden el miometrio o el espacio vascular,¹³ cuyo diagnóstico solo se hace posible ante el análisis de un espécimen obtenido por histerectomía, cuya importancia radica en el hecho que la mayoría de molas completas y un porcentaje de las parciales constituyen una mola invasiva sin que su diagnóstico se realice al mismo tiempo (tabla 1).

Manifestaciones clínicas. Los síntomas clásicos de la MHC son sangrado vaginal, que constituye la forma de presentación más frecuente, encontrándose en un 89-97% de las pacientes,⁶ seguido de otras como, altura uterina mayor para la edad gestacional en el 50%, anemia, toxemia en el 27%, hiperémesis gravídica en el 25%, hipertiroidismo en el 7%, embolia trofoblástica, dolor abdominal severo, dolor pélvico, marcada elevación de los niveles de hGC.¹⁴ Otro tipo de manifestaciones se han reportado como son los quistes teca luteínicos que alcanzan diámetros desde 5 cm hasta 20 cm, en su mayoría bilaterales y que contienen fluidos sanguinolentos; son encontrados exclusivamente en pacientes con marcadas elevaciones de hCG, ya que son el resultado de la estimulación que ejerce esta sobre los ovarios.⁶

Tabla 1. Diferencias entre mola hidatidiforme completa y mola hidatidiforme parcial.⁶

Característica	Mola completa	Mola parcial
Edema vellosidades	Pronunciado y global	Leve y focal
Hiperplasia trofoblástica	Compromiso circunferencial	Compromiso focal
Atipia trofoblástica	Moderado a marcado	Leve
Inmunohistoquímica	Ausencia de p57KIP2 y PHLDA2	Presencia P57kip2 Y phlda2
Cariotipo	Generalmente 46XX uniparental	Generalmente triploide, biparental
Elementos embrionarios/fetales	Ausentes	Presentes
Niveles de hCG	Comúnmente marcada elevación	Poco común marcada elevación
Tamaño uterino	A menudo mayor para la edad gestacional	A menudo consistente con la edad gestacional
Quistes de la teca luteínica	Común	Infrecuente
Neoplasia trofoblástica gestacional post molar	18 –28%	2–4%



Figura 2. Imagen de MHP por ultrasonografía transvaginal. Se observa incremento del grosor de la placenta y cambios quísticos³⁹

Clásicamente, la MHP se presenta como un cuadro de un aborto completo o incompleto, en el que su diagnóstico se realiza por medio del análisis histológico de los especímenes obtenidos por curetaje. Sin embargo, a pesar que en la MHP es infrecuente hablar de presentación clínica clásica se han reportado casos donde se ha evidenciado una altura uterina mayor para la edad gestacional en un 3.7% y de preeclampsia en un 2.5%.⁶

Diagnóstico. Para el diagnóstico de ETG se debe tener en cuenta los niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG), la ultrasonografía y el estudio histopatológico de la muestra obtenida al momento de la evacuación de la Mola. Se considera que esta herramienta diagnóstica es en últimas la que confirma y correlaciona los hallazgos clínicos y ecográficos con el diagnóstico de MHC o MHP. Los niveles elevados de hCG son el reflejo de la proliferación trofoblástica. Dicho marcador es posible determinarlo en muestras de suero, es usado de forma efectiva para el diagnóstico de ETG, evaluación de la respuesta al tratamiento y para la detección de recurrencias.¹⁵ La subunidad alfa de la hCG es idéntica a la subunidad alfa de hormonas como la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y gonadotropínicas como la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), es por ello que la diferencia en la actividad biológica e inmunospecificidad de estas hormonas es dada por la

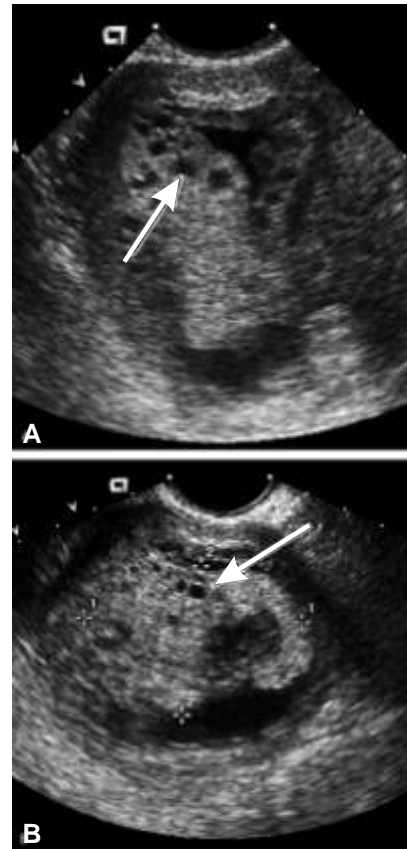


Figura 3. Imagen de MHC: A, corte sagital; B, corte coronal por US transvaginal. Se observa masas ecogénicas y vesículas³⁹

determinación de la subunidad beta de la hCG medida en suero.⁴⁰

La implementación de la US a edades gestacionales tempranas (primer trimestre) como parte de programas de control prenatal, ha hecho posible el diagnóstico temprano del embarazo molar (figuras 2 y 3), a una edad gestacional promedio de 8.5 semanas.²⁰ A pesar de esto su utilidad es limitada, ya que a esta edad gestacional la mola aún no presenta características macroscópicas evidentes o son evacuadas muy temprano.²¹ En la tabla 2 se muestran los principales hallazgos en US tanto para MHC como para MHP.

Tabla 2. Características ultrasonográficas de la mola hidatidiforme completa o parcial

Mola completa	Mola parcial
Útero grande no concordante con edad gestacional.	Útero normal o pequeño.
Múltiples áreas hipocogénicas de 3 a 10 mm de diámetro, aspecto ecográfico vesicular "lluvia de nieve".	Espacios quísticos focales en tejido placentario y aumento del diámetro transversal del saco gestacional.
No se identifica feto o membranas amnióticas.	Presencia de tejidos fetales.

La MHC se reconoce más fácil que la MHP, ya que la mayoría de las veces se confunde el diagnóstico con un aborto incompleto; por ello es indispensable enviar muestras para el estudio histopatológico.²² Investigaciones sobre las bases genéticas de esta enfermedad han hallado genes que se expresan de forma exclusiva en la MHC y otros que solo se encuentran en MHP; a futuro esto podría ser una excelente herramienta para la diferenciación de las dos.²³

Manejo de la enfermedad trofoblástica gestacional. El tratamiento de la ETG se enfoca en dos aspectos fundamentales: evacuación y seguimiento (tabla 3 y 4). Antes de evacuar la mola se debe evaluar el estado general de la paciente y si presenta o no patologías concomitantes. Toda paciente a la que se le sospeche un embarazo molar se le debe realizar: medición de niveles de BhCG, cuadro hemático, perfil de coagulación, hemoclasificación, pruebas de función renal y hepática y rayos X de tórax para buscar enfermedad metastásica.²⁴ Una vez estabilizada la paciente, se inicia la evacuación, el método preferido es el legrado por aspiración independiente del tamaño uterino y en mujeres que desean conservar la fertilidad.²⁴

Tabla 3. Laboratorios en el estudio de la mola hidatidiforme completa o parcial¹²

Manejo inicial	Posibles complicaciones
Medición niveles séricos de BhCG	TSH
Cuadro hemático	Gases arteriales
Perfil de coagulación	Investigar preeclampsia
Hemoclasificación	
Pruebas de función renal y hepática	
Rayos X de tórax	

Tabla 4. Resumen del tratamiento y seguimiento de la mola hidatidiforme completa o parcial¹²

Tratamiento	Seguimiento
Evacuación uterina (legrado por aspiración)	Vigilancia de niveles séricos de BhCG
Histerectomía	Anticoncepción hormonal y/o uso de métodos de barrera

El legrado por aspiración consiste en las siguientes etapas:

- Oxitocina en goteo; iniciar antes de la inducción anestésica
- Dilatación cervical
- Legrado por aspiración
- Legrado con cureta una vez realizado el aspirado para asegurar la remoción completa del tejido trofoblástico
- Enviar el espécimen obtenido a histopatología

Si la paciente desea esterilización quirúrgica y hay paridad satisfecha se puede someter a histerectomía con mola in situ con conservación de ovarios aunque se encuentren quistes teca luteínicos prominentes. A pesar que con este procedimiento no se puede prevenir ni eliminar las metástasis, si reduce la enfermedad recurrente.²⁵

A pesar de que la evacuación de la mola es un procedimiento que no acarrea complicaciones graves, estas sí se han reportado y el médico debe sospecharlas. Cuadros como insuficiencia respiratoria asociado a la embolia de tejido trofoblástico que comúnmente se presenta con úteros de gran tamaño (14-16 semanas). Otras como hemorragia pos evacuación, falla cardíaca congestiva causada por anemia, tormenta tiroidea y preeclampsia al momento de presentarse se deben manejar de forma agresiva a través de soporte ventilatorio y hemodinámico si se requiere, generalmente estas complicaciones luego de la extracción de la mola regresan y no requieren ninguna terapia específica.²⁶ Ya que la MHC se ha asociado con el desarrollo de quistes teca luteínicos, estos una vez evacuada la mola, se resuelven por si solos y rara vez requieren intervención quirúrgica a menos que presenten ruptura o torsión.²⁷

El uso de quimioterapia profiláctica al momento de la evacuación molar es controversial, ya que solo el 15% de los embarazos molares pos evacuación desarrollarán una mola invasora local.⁴⁰ Sin embargo la profilaxis puede ser de utilidad particular para tratar mola completa de alto riesgo; sobretodo cuando no se dispone de medios para vigilar el estado hormonal o los resultados no son de confianza.²⁸⁻⁴⁰

Seguimiento. El seguimiento de un embarazo molar luego de la evacuación o histerectomía tiene como objetivo asegurar la remisión de la enfermedad y prevenir el desarrollo de una neoplasia trofoblástica; ya que este puede ser el curso natural de la enfermedad molar. El seguimiento se realiza con la medición de niveles de BhCG, 48 horas después de la evacuación molar o histerectomía y posteriormente cada 1-2 semanas, hasta obtener niveles indetectables generalmente menores de 5 mUI/ml.³⁰ Una vez logrado niveles indetectables se continúa la medición de BhCG a intervalos de 1-2 meses durante 6-12 meses.³⁰ Durante este periodo se recomienda el uso de anticonceptivos hormonales y/o métodos de barrera para así evitar un embarazo y con ello el incremento de niveles de BhCG los cuales pueden confundir la interpretación de los resultados y debido a ello realizar un diagnóstico falso de NTGM.³⁰ El dispositivo intrauterino (DIU) no se recomienda en estos casos por riesgo de perforación uterina.⁴⁰ Después de completar el seguimiento, si la paciente desea un nuevo embarazo, no hay contra indicaciones para que este se lleve a cabo, ya que estos son usualmente gestaciones normales.³¹ Todos los embarazos a futuro deben ser evaluados oportunamente por medio de US, porque se ha reportado que estas pacientes con historia de MHC o MHP cursan con un 1-2% de probabilidad de presentar en un embarazo posterior una segunda mola.³²

Pronóstico. Los siguientes se consideran marcadores de proliferación trofoblástica y por lo tanto son factores predictores de NTG con historia previa de MHC: niveles de hCG mayores o iguales a 100.000 mUI/ml, presencia de quistes teca luteínicos y tamaño uterino significativo. Lo contrario ocurre con la MHP la cual no cursa con factores clínicos identificables que incrementen el riesgo de NTG.⁶

En un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido en mujeres con diagnóstico de MHC o MHP y que fueron seguidas durante 6 años, se encontró que si las pacientes iniciaban un nuevo embarazo, tenían un riesgo de repetir una enfermedad molar, aproximadamente de 1 en 60 y si esto llegara a ocurrir, en la mayoría de los casos su presentación sería como la del tipo anterior. Sin embargo, mas del 98% de las mujeres que quedaron embarazadas no tendrían una nueva mola hidatidiforme y estos embarazos no representan un riesgo para el desarrollo de complicaciones obstétricas.³³

Neoplasia trofoblástica gestacional maligna

La neoplasia trofoblástica gestacional maligna (NTGM) hace referencia a un grupo interrelacionado de tumores, los cuales, por estar genéticamente relacionados con el tejido fetal, se consideran neoplasias únicas en el ser humano.³⁴ La NTGM se puede presentar como enfermedad no metastásica o localmente invasiva, la cual se presenta en 15% de las pacientes después de la evacuación de una mola completa e infrecuentemente después de otras gestaciones; y como enfermedad metastásica ocurriendo en 4% de las pacientes después de la evacuación de una mola completa.⁴⁰

La enfermedad no metastásica incluye el tumor trofoblástico del sitio de la placenta (TTSP) el cual es una variante poco común pero importante de la NTGM, que

consiste en trofoblasto intermedio predominantemente y un poco de elementos sincitiales.⁴⁰ La enfermedad metastásica está usualmente asociada con coriocarcinoma (CC) el cual tiene tendencia hacia la invasión vascular temprana con posterior diseminación generalizada, aunque la histología de dicha patología generalmente no es determinada ya que el diagnóstico se hace con base a los niveles de hCG.⁴⁰ El CC gestacional es la forma de presentación más agresiva, ocurre en 1 en 20,000 a 1 en 40,000 embarazos, aproximadamente 50% se presentan después de un embarazo a término, 25% después de un embarazo molar y el restante, después de otros eventos gestacionales.¹⁰

Las NTGM son patologías que usualmente se diagnostican en pacientes con persistencia de BhCG después de un embarazo molar,¹² aunque con alguna frecuencia, se presentan en pacientes con síntomas pulmonares o neurológicos debido a metástasis después de un embarazo normal, por tal razón, es muy importante que el médico siempre mantenga un alto índice de sospecha ante la presentación inusual de tumores de pulmón y de cerebro acompañado de alteraciones menstruales. Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de NTGM en pacientes con mola son: tamaño uterino grande, edad mayor de 35 años, quistes teca luteínicos bilaterales y complicaciones de estos quistes, síntomas de preeclampsia o hipertiroidismo e historia de embarazo molar previo, todos estos asociados a neoplasia de alto riesgo.¹²

Patogénesis. La patogénesis de la NTGM tiene principalmente un componente genético. Durante el proceso de diferenciación de las células multipotenciales se determina el tipo de tumor que se va a formar, siendo el CC el tumor más primitivo, por tanto el más maligno que se puede presentar. El CC es la NTGM más estudiada en su patogénesis encontrándose asociación con las mismas oncoproteínas con las que ha sido relacionada la patogénesis de la mola hidatidiforme (figura 4).³⁴

Figura 4. Modelo propuesto en la patogénesis de la enfermedad trofoblástica gestacional³⁴

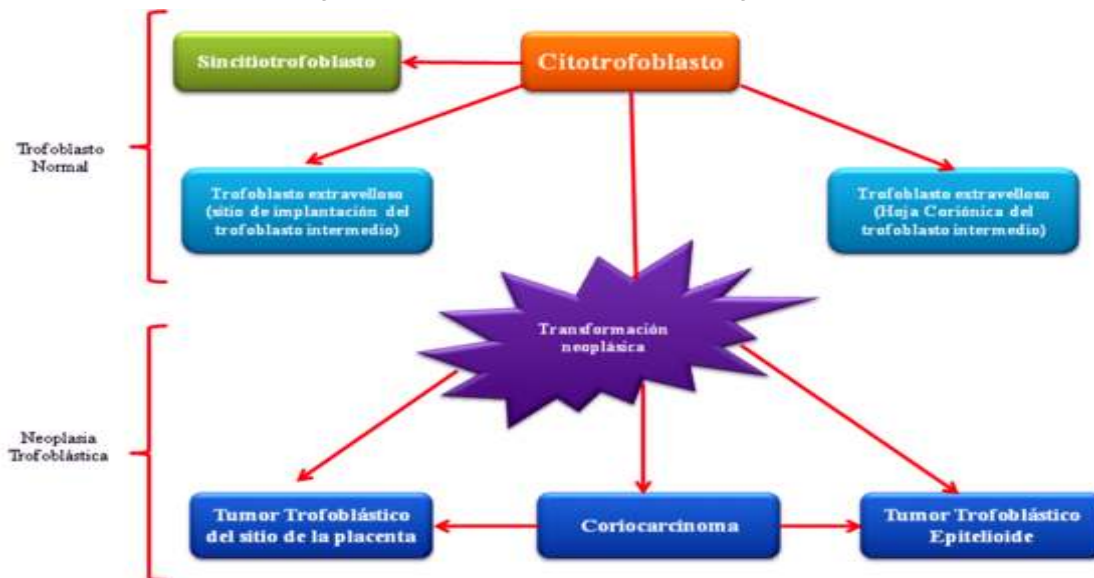


Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional maligna posterior a mola hidatidiforme³⁵

1. NTG puede ser diagnosticada, cuando la medición de hCG permanezca en meseta, por cuatro mediciones, durante un periodo de tres semanas o más (días 1, 7, 14 y 21).
2. NTG puede ser diagnosticada, cuando existe un aumento en los valores de hCG, durante tres mediciones consecutivas o más, por un periodo de 2 semanas o más (días 1, 7, 14).
3. NTG puede ser diagnosticada, cuando los niveles de hCG continúan siendo elevados por 6 meses o más.
4. NTG puede ser diagnosticada, si existe diagnóstico histológico de Coriocarcinoma.

Se debe sospechar NTGM en toda mujer que durante el seguimiento pos evacuación molar permanezca con valores iguales o más elevados de la hCG; igualmente, en mujeres con gestaciones normales y sin historia de embarazo molar, que presenten sangrado uterino anormal, se debe iniciar valoración con hCG y estudios de extensión en busca de metástasis ya que al ser el CC un tumor tan agresivo, cuando se manifiesta ya se encuentra en estadios muy avanzados,¹⁰ por tal razón es muy importante la determinación rápida del estadio en el que se encuentra, para de esta forma, realizar la intervención más adecuada.

En el año 2000, ante la necesidad de establecer parámetros claros y universales respecto a cuando hacer el diagnóstico de NTGM, se unificaron criterios, que actualmente permanecen vigentes para la realización del diagnóstico de NTGM (tabla 5).³⁵

Estadificación. Con el fin de valorar la estadificación de la NTGM y simultáneamente determinar el pronóstico de estas pacientes se estableció el método de estadificación FIGO en el año 2000, el cual establece cuatro estadios para

esta patología y proporciona cuatro niveles pronósticos según características demográficas y clínicas que presente cada una de las pacientes al momento de realizárseles el diagnóstico de NTGM (tabla 6).³⁵

Evaluación diagnóstica. Todas las pacientes con NTGM requieren valoración de extensión de la enfermedad antes de iniciar tratamiento.⁴⁰ La valoración incluye: historia clínica y examen físico completo, medición de valores séricos de hCG, test de función hepática, tiroidea y renal, cuadro hemático completo con recuento de plaquetas. Igualmente, se debe solicitar rayos X de tórax, ecografía o TAC de abdomen y pelvis, TAC o resonancia nuclear magnética (RNM) de cráneo, medición de niveles de hCG en líquido cerebroespinal si alguna enfermedad metastásica esta presente y el TAC de cráneo es negativo, angiografía selectiva de órganos abdominales y pélvicos si esta indicada.⁴⁰

Tratamiento. El tratamiento de la NTGM se basa en el sistema de puntuación pronóstica y clasificación de la NTGM, FIGO (tabla 6). De acuerdo a esto las pacientes son

Tabla 6. Clasificación de neoplasia trofoblástica gestacional, FIGO 2000³⁵

Parámetro	Puntaje FIGO			
	0	1	2	4
Edad	<40	= 40	-	-
Antecedente de embarazo	MH	Aborto	Embarazo de término	-
Periodo intergenésico (meses)	< 4	4 a 6	7 a 12	> 12
BhCG pretratamiento (mU/ml)	< 10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -<10 ⁵	=10 ⁵
Tamaño tumoral mayor (cm) incluyendo el útero	<3	3 a 4	=5	-
Sitios de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Estómago, intestino	Cerebro, hígado
Nº de metástasis identificadas	0	1 a 4	5 a 8	> 8
Quimioterapia fallida previa	-	-	1 droga	2 o más drogas
<i>Etapa FIGO</i>	<i>Descripción</i>			
I	Confinado al cuerpo uterino			
II	NTG que se extiende por fuera del útero pero que esta limitado a las estructuras genitales (anexos, vagina, ligamentos)			
III	Metástasis pulmonar, con o sin conocer el compromiso del tracto genital			
IV	Metástasis en cualquier otra localización			

Tabla 7. Quimioterapia régimen EMA/CO en pacientes de alto riesgo.³⁶

	Horario	Tratamiento
Semana 1	Día 1	Actinomicina 0.5 mg IV, Etoposide 100 mg/kg IV, Metotrexate 300 mg/kg IV.
	Día 2	Anterior + Acido folínico 15 mg VO c/12h por dos días. (iniciar 24h después del Metotrexate).
Semana 2	Día 1	Ciclofosfamida 600 mg/kg IV, Vincristine 1.4 mg/kg IV (dosis máxima 2 mg)

clasificadas como de riesgo bajo-intermedio o alto, determinando el tipo de intervención a realizar (quimioterapia y/o cirugía).³⁶ Las pacientes de bajo riesgo son aquellas con puntajes entre 0-4, riesgo intermedio 5-7 y alto riesgo mayor o igual a 7.³⁶ Las pacientes en etapa I suelen tener puntuación de bajo riesgo y en etapa IV una puntuación de alto riesgo. La distinción entre el bajo y alto riesgo se aplica principalmente a pacientes con enfermedad en etapa II o III.⁴⁰

Tratamiento paciente bajo riesgo y riesgo intermedio. En este grupo de pacientes se ha recomendado el uso de un solo agente quimioterapéutico, obteniendo como resultado final pacientes libres de enfermedad. El régimen más utilizado es metotrexate 30 mg/kg IM cada semana.³⁸ Este régimen parece ser el más costoefectivo comparado con los otros en cuanto a eficacia y toxicidad. Los otros regímenes son dactinomicina, etoposide y 5-fluoracilo.³⁸

La quimioterapia se continúa hasta lograr niveles normales de BhCG, y luego del primer valor normal de BhCG se administra adicionalmente entre 1-3 ciclos.³⁸ Se prefiere el uso de metotrexate por su eficacia y perfil de seguridad, sin embargo, al iniciar hay que realizar cuadro hemático, pruebas de función hepática y renal. Pues entre los efectos adversos destacan la mucositis, serositis, deterioro de la función renal y hepática.³⁶ Se ha propuesto el uso de ácido folínico para prevenir el desarrollo de mucositis, a dosis de rescate de 7.5-15 mg/ 2 veces al día.³⁶ Los resultados con esta terapia son casi del 100% si se usa oportunamente y de forma correcta.¹²

Tratamiento paciente de alto riesgo. En pacientes de alto riesgo el régimen ideal es la combinación de agentes quimioterapéuticos y cirugía.³⁷ El esquema quimioterapéutico intensivo recomendado es etoposide, metotrexate, actinomicina, ciclofosfamida y oncovin. En la tabla 7 se muestra un esquema de manejo el cual debe alternarse cada semana.³⁶ A corto plazo los efectos adversos reversibles más frecuentes son alopecia, mucositis y mielosupresión.³⁶ Con un manejo oportuno se puede lograr entre un 80-90% de sobrevida; sin embargo, cambia si hay metástasis.¹²

Conclusión

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) representa un espectro de entidades cuyo común denominador es una proliferación anormal del trofoblasto. Actualmente mujeres con embarazos molares pueden ser diagnosticadas y manejadas oportunamente ya que se cuenta con estudios serológicos, ecográficos e histopatológicos que confirman la enfermedad y que permiten identificar rápidamente secuelas de malignidad. Es importante individualizar el tratamiento en mujeres con NTGM basándose en los factores de riesgo, la toxicidad del medicamento; usando un régimen menos tóxico en pacientes de bajo riesgo y terapia combinada agresiva en pacientes de alto riesgo; a pesar de ello es indispensable consultar un especialista para iniciar tratamiento multidisciplinario y así lograr altas tasas de curación.

Referencias

1. Ngan HY. Gestational trophoblastic disease. *Gynaecol Pract* 2003; 142-7.
2. Li HW, Tsao SW, Cheung AN. Current understandings of the molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. 2002; 23(1):20-3.
3. Cheung AN, Ui SK, Lai CY, Chan KY, Xue WC, Cheng DK, et al. Metastatic trophoblastic disease after an initial diagnosis of partial hydatidiform mole genotyping and chromosome in situ hybridization analysis. *American Cancer Society*. 2004; 100(7):1411-18.
4. Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007; 8:642-50.
5. O'Dowd MJ, Phillip E. Patología benigna. Historia de la ginecología y obstetricia. San Salvador, Edika Med, 1995:439-40.
6. Garner GIO, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz SD. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 1:112-22.
7. Drake RD, Rao GG, McIntire DD, Miller DS, Schorge JO. Gestational Trophoblastic disease among Hispanic woman: A 21-year hospital-based study. *Gynecol Oncol* 2006; 81-6.

8. Pisal N, Tidy J, Hancock B. Gestational trophoblastic disease: is intensive follow up essential in all women? *Int J Obstet Gynecol* 2004; 111:1449-51.
9. Kiran AJ. Gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Q* 2005; 21:245-53.
10. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006; 108:176-87.
11. Costa HL, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia, a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 100:579-85.
12. Hextan YS. Gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynaecol* 2003; 13:95-101.
13. Hui P, Martel M, Parkash V. Gestational trophoblastic disease recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects. *Adv Anat Pathol* 2005; 12:116-25.
14. Saaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:885-92.
15. Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer. *J Reprod Med* 2004; 49:545-53.
16. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations *Lancet*. 2000; 355:712-5.
17. Esfandiari N, Goldberg JM. Heterophile antibody blocking agent to confirm false positive serum human chorionic gonadotropin assay. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1144-6.
18. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY. Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: an unnecessary source of alarm. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:e1-e7.
19. Olsen TG, Huber PR, Nycum LR. Falsely elevated human chorionic gonadotropin leading to unnecessary therapy. *Obstet Gynecol* 2001; 98(1):843-5.
20. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med* 1998; 43:21-7.
21. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:188-91.
22. Heath V, Chadwick V, Cooke I, Manek S, MacKenzie IZ. Should tissue from pregnancy termination and uterine evacuation routinely be examined histologically? *BJOG* 2000; 107:727-30.
23. Thaker HM, Berlin A, Tycko B, Goldstein DP, Berkowitz RS, Castrillon DH et al. Immunohistochemistry for the imprinted gene product IPL/PHLDA2 for facilitating the differential diagnosis of complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 2004; 49:630-36.
24. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002; 47:347-54.
25. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of the mode of evacuation and the subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000; 78:309-12.
26. Rosen T, Sutin K, Carreno CA, Hibbett E, Funai EF. Central hemodynamic monitoring in a woman with acute respiratory insufficiency after evacuation of a complete molar pregnancy. A case report. *J. Reprod. Med* 2001; 46:916-22.
27. Montz FJ, Schlaerth JB, Morrow CP. The natural history of theca lutein cysts. *Obstet Gynecol* 1988; 72:247-51.
28. Kim DS, Moon H, Kim KT, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1986; 67:690-94.
29. Ngan YS. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:202-5.
30. Kohorn E. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1365-77.
31. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1999; 94:588-90.
32. Garner EI, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002; 47:380-6.
33. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003; 110:22-6.
34. Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007; 8:642-50.
35. Ngan, HY. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:202-5.
36. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:486-91
37. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006; 108:176-87.
38. Homesley HD. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998; 43:69-74.
39. Jain KA. Gestational trophoblastic disease: pictorial review. *Ultrasound Q* 2005; 21:245-53.
40. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia. In: *Practical gynecologic oncology*. Baltimore, Hacker, 4 ed, 1996: 613-25.