

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
Y SU CORRELACIÓN CON LOS VALORES SÉRICOS DE BHCG EN
PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2005 Y DICIEMBRE DE
2014

EULALIA RANGEL NAVIA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
BUCARAMANGA
2017

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
Y SU CORRELACIÓN CON LOS VALORES SÉRICOS DE BHCG EN
PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2005 Y DICIEMBRE DE
2014

EULALIA RANGEL

Trabajo de Grado para optar al título de Patóloga

Director

CARLOS ALBERTO GARCÍA RAMÍREZ

Médico Patólogo

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
BUCARAMANGA
2017

DEDICATORIA

A Bobbes.

AGRADECIMIENTOS

Nunca estuve sola. Este trabajo vio la luz gracias a la colaboración y el apoyo de: Rubby Rangel, mi mamá; familia Rangel Navia y familia Zamora Rangel, por su apoyo y cariño de siempre; la buena gente del departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander: mis docentes, mis compañeros de residencia, los técnicos de soporte académico, la citóloga, los técnicos de la morgue y las auxiliares administrativas, porque supieron compartir sus conocimientos, exigirme cuando era necesario, alegrarme días lluviosos y tenerme toda la paciencia del mundo; Juan Paulo Serrano porque su ayuda fue crucial en la recolección de datos; Luis Alfonso Ortíz, Laura Valencia-Ángel y Hugo Alexander Torres, sus aportes dieron vida al componente estadístico y epidemiológico de este trabajo; mis amigos y mi novio porque se puede contar con ellos; por último, a Carlos Alberto García, gestor y director de este proyecto.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	17
1. MARCO TEORICO	19
1.1. Epidemiología.....	19
1.2. Factores de Riesgo	20
1.3. Histogénesis.....	21
1.4. Clasificación	23
1.4.1. Mola hidatidiforme (MH).....	24
1.4.2. Neoplasias trofoblásticas.....	25
1.4.3. Lesiones trofoblásticas no molares, no neoplásicas.....	27
1.5. Manifestaciones Clínicas.....	28
1.6. Diagnóstico.....	29
1.7. Manejo y Seguimiento	30
1.7.1. Mola hidatidiforme	30
1.7.2. Neoplasia trofoblástica gestacional	31
2. ANTECEDENTES.....	33
3. OBJETIVOS.....	35
Objetivo general	35
Objetivos específicos.....	35
4. METODOLOGIA	36
4.1. Características generales.....	36
4.2. Fases de la investigación	37
4.3. Clasificación de los casos	37
4.4. Recolección de la información.....	38
4.5. Análisis estadístico.....	38
4.6. MÉTODOS de difusión.....	39
5. RESULTADOS	40
5.1. Caracterización de la muestra.....	40
5.2. VALORES DE BETA-HCG	44
5.2.1. Valores de beta-HCG previos al tratamiento	44

5.2.2.	Valores de beta-hCG posteriores al tratamiento.....	52
5.3.	Análisis bivariado	58
5.4.	CONSIDERACIONES ADICIONALES	71
6.	CONCLUSIONES	73
	BIBLIOGRAFÍA	74
	ANEXOS	77

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Casos por diagnóstico histopatológico y disponibilidad de mediciones de beta-hCG.....	42
Tabla 2 Relación de tiempos entre mediciones de beta-hCG y tratamiento según diagnóstico histopatológico	43
Tabla 4 Estadísticos de resumen para las variables cuantitativas	49
Tabla 3 Casos con diagnóstico de MH completa y parcial según distintos puntos de corte de beta-hCG previo al tratamiento.....	51
Tabla 5 Estadísticos de resumen para valores de beta-hCG posteriores al tratamiento	54
Tabla 6 Correlaciones entre variables cuantitativas.....	58
Tabla 7 Prueba de independencia entre Nacimiento en AMB y diagnóstico histopatológico	60
Tabla 8 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Nacimiento en AMB.....	61
Tabla 9 Prueba de independencia entre Procedencia de AMB y diagnóstico histopatológico	61
Tabla 10 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Procedencia de AMB	62
Tabla 11 Prueba de independencia entre Antecedente de cesarea y diagnóstico histopatológico	62
Tabla 12 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Nacimiento en AMB.....	63
Tabla 13 Prueba de independencia entre Antecedente de aborto y diagnóstico histopatológico	63
Tabla 14 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Antecedente de aborto	64
Tabla 15 Prueba de independencia entre Antecedente de enfermedad trofoblástica gestacional y diagnóstico histopatológico.....	64

Tabla 16 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Antecedente de enfermedad trofoblástica gestacional	65
Tabla 17 Prueba de independencia entre Factor Rh y diagnóstico histopatológico	65
Tabla 18 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Factor Rh.....	66
Tabla 19 Prueba de independencia entre Grupo sanguíneo ABO y diagnóstico histopatológico	66
Tabla 20 Prueba de independencia entre Presencia de Grupo B y diagnóstico histopatológico	67
Tabla 21 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Grupo sanguíneo ABO.....	67
Tabla 22 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Nacimiento en AMB.....	68
Tabla 23 Prueba de independencia entre Tabaquismo y diagnóstico histopatológico	68
Tabla 24 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Tabaquismo.....	69
Tabla 25 Prueba de independencia entre Acotamiento en valor de beta-hCG y diagnóstico histopatológico	69
Tabla 26 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Acotamiento en valor de beta-hCG.....	70
Tabla 27 Prueba de independencia entre Indicación de EMA-CO y diagnóstico histopatológico	70
Tabla 28 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Indicación de EMA-CO	71

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1 Medición de beta-hCG pretratamiento. Valores exactos y acotados según diagnóstico histopatológico.	47
Gráfica 2 Curva ROC para diagnóstico de MH completa según valor de beta-hCG previo al tratamiento.....	50
Gráfica 3 Curva ROC para diagnóstico de MH completa según valor de beta-hCG previo al tratamiento (excluyendo casos con acotamiento).....	52
Gráfica 4 Valores de beta-hCG en casos con MH completa según tiempo desde el tratamiento	55
Gráfica 5 Valores de beta-hCG en casos con MH parcial según tiempo desde tratamiento	56
Gráfica 6 Porcentaje de casos con valores disponibles postratamiento según procedencia del AMB	57

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE VARIABLES	777
ANEXO B. INSTRUMENTO DE TRABAJO PARA EL ESTUDIO	800

GLOSARIO

COEFICIENTE RHO DE CORRELACIÓN POR RANGOS: Indicador del grado de asociación entre dos variables que involucren ordenamiento en sus datos, sin suponer normalidad.

CURVA ROC: Prueba estadística que permite evaluar el rendimiento diagnóstico de una prueba y discernir puntos de corte apropiados según la finalidad de la prueba

HORMONA CORIONICA HUMANA SUBUNIDAD BETA (β hCG): Marcador útil para determinar la actividad del trofoblasto en casos de embarazo normal, mola hidatidiforme o neoplasia trofoblástica gestacional.

MEDIANA: Valor que ocupa la posición de la mitad al ordenar un conjunto de datos. Corresponde a la medida de tendencia central más válida en presencia de valores atípicos.

MOLA HIDATIDIFORME: Forma más común de la enfermedad trofoblástica gestacional en la que las vellosidades coriónicas son hidrópicas y el trofoblasto es hiperplásico. Se divide en completa, parcial, invasora o metastásica.

NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL: Conjunto de entidades malignas en las que hay anaplasia del trofoblasto, necrosis, invasión miometrial, linfovascular y metástasis. Incluye el coriocarcinoma y tumores trofoblásticos epitelioides y del lecho placentario.

PRUEBA D DE SOMERS: Prueba estadística para establecer la existencia de asociación significativa entre una variable nominal y otra ordinal.

PRUEBA DE INDEPENDENCIA: Prueba estadística para determinar la presencia de asociación significativa entre dos variables cualitativas.

PRUEBA U DE MANN-WHITNEY: Prueba estadística para determinar diferencias significativas en las distribuciones de dos conjuntos de datos cuantitativos sin suponer normalidad.

RANGO ABSOLUTO: Distancia numérica entre el menor y el mayor valor de los datos y permite valorar la dispersión de los valores.

RANGO INTERCUARTÍLICO: Distancia numérica entre los valores que representan al 25% y al 75% de los datos y permite valorar la dispersión de los valores sin afectarse por valores extremos.

REGIMEN EMA-CO: Protocolo de quimioterapia (Etopósido, Metotrexate, Actinomicina D, Ciclofosfamida y Vincristina) indicado en pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional con alto riesgo de metástasis.

TRATAMIENTO EVACUADOR: Extracción del tejido trofoblástico por medio de legrado, histerectomía o aspiración.

VALOR ACOTADO: Valor reportado como límite inferior o superior de los valores que puede tomar una medición cuando no se tiene certeza del valor real exacto. Por ejemplo, el valor acotado “Mayor a 75000” puede corresponder a cualquier valor mayor a 75000.

RESUMEN

TÍTULO: CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL Y SU CORRELACIÓN CON LOS VALORES SÉRICOS DE BETA-HCG EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2005 Y DICIEMBRE DE 2014*.

AUTORA: Eulalia Rangel Navia**

PALABRAS CLAVE: Mola hidatidiforme, hormona coriónica humana, enfermedad trofoblástica gestacional.

DESCRIPCIÓN

La mola hidatidiforme (MH) es la forma más común de enfermedad trofoblástica gestacional. La impresión diagnóstica se basa en la clínica, la ecografía y la cuantificación de beta-hCG sérica. En Colombia no se cuentan con referencias de los valores de beta-hCG según el tipo de mola y se desconoce su relación con factores de riesgo para enfermedad trofoblástica gestacional.

Fue estudiada la totalidad de los 74 casos con diagnóstico de MH en el departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander entre los años 2005 y 2014. Se obtuvo información respecto a edad, lugar de nacimiento y procedencia, medición de beta-hCG previa al tratamiento evacuador, hábito de fumar, hemoclasificación, indicación posterior de régimen EMA-CO, edad gestacional y los antecedentes gineco obstétricos a partir de la historia clínica. 63 casos presentaron mediciones válidas de beta-hCG. En el análisis se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) por la falta de normalidad, y se eligió un nivel de significancia del 10%.

La mediana de beta-hCG fue de 270852 mUI/ml entre los casos con MH completa y de 40378.70 mUI/ml para los casos con MH parcial. Se muestra una diferencia significativa para los valores de beta-hCG entre grupos de MH ($p < 0.0001$). La indicación posterior de EMA-CO presentó una asociación significativa con los valores de beta-hCG ($p = 0.066$); no alcanzaron significancia las asociaciones con el hábito de fumar ($p = 0.118$) y con la multiparidad ($p = 0.111$). La cuantificación de beta-hCG permite clasificar el tipo de MH y ayuda a detectar los casos con indicación posterior de EMA-CO.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Dr. GARCÍA RAMÍREZ Carlos Alberto, Médico Patólogo

ABSTRACT

TITLE: CHARACTERIZATION OF THE GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE AND ITS CORRELATION WITH SERUM VALUES OF BETA/HCG IN PATIENTS TREATED AT THE UNIVERSITARY HOSPITAL OF SANTANDER IN THE PERIOD FROM JANUARY 2005 TO DECEMBER 2014*.

AUTHOR: Eulalia Rangel Navia**

KEYWORDS: Hydatidiform mole, human chorionic hormone, gestational trophoblastic disease.

DESCRIPTION

Hydatidiform mole (HM) is the most common form of gestational trophoblastic disease. The diagnostic impression is based on clinical, ultrasound and serum beta-hCG quantification. In Colombia, there are no references of beta-hCG values according to the type of hydatidiform mole and its relation with risk factors for gestational trophoblastic disease is unknown.

All 74 cases diagnosed with HM in the pathology department of the Universidad Industrial de Santander between 2005 and 2014 were studied. Information was obtained regarding age, place of birth and origin, measurement of beta-hCG previous to the evacuation treatment, smoking, hemoclasification, subsequent indication of EMA-CO regimen, gestational age and obstetric gynecological antecedents from the medical history. 63 cases had valid beta-hCG measurements. Non-parametric (Mann-Whitney U) tests were used for the lack of normality, and a significance level of 10% was chosen.

The median beta-hCG was 270852 mUI/mL between the cases with complete MH and 40379 mUI/mL for the cases with partial MH. A significant difference was shown for the beta-hCG values between MH groups ($p < 0.0001$). The subsequent indication of EMA-CO showed a significant association with beta-hCG values ($p = 0.066$); associations with smoking ($p = 0.118$) and with multiparity ($p = 0.111$) did not reach significance. The quantification of beta-hCG allows the classification of HM type and helps to detect cases with subsequent indication of EMA-CO.

* Degree work

** Faculty of Health, School of Medicine, Dr. GARCÍA RAMÍREZ Carlos Alberto, Pathologist

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional comprende un conjunto de entidades asociadas a la gestación cuyos representantes más conocidos son la mola hidatidiforme y el coriocarcinoma, la epidemiología es variable entre las regiones demográficas, encontrando una incidencia de embarazo molar 2-3 veces mayor en el sudeste asiático que en Europa y América. La cuantificación de la Hormona Gonadotropina Coriónica Humana es una herramienta indispensable en el diagnóstico clínico y seguimiento, principalmente en el caso de mola hidatidiforme; otros estudios son la ultrasonografía y el examen histopatológico de las muestras obtenidas posterior al manejo en el cual se confirma el diagnóstico. La importancia de detectar un embarazo molar es el riesgo asociado que tienen las pacientes de presentar una Neoplasia Trofoblástica Gestacional como el coriocarcinoma o el tumor del lecho placentario. El manejo en el caso del embarazo molar es la evacuación de la mola y cuando se trata de una Neoplasia Trofoblástica Gestacional la utilización de la quimioterapia ha sido el factor más importante al mejorar la sobrevida incluso en presencia de enfermedad metastásica.

Para su diagnóstico es indispensable la cuantificación sérica de la β hCG, se sabe que en el caso de una mola hidatidiforme completa, el 50% de los pacientes cursan con valores > 100.000 mUI/mL, en la mola parcial no hay incrementos tan marcados y en cuanto a la Neoplasia Trofoblástica Gestacional (mola invasora, coriocarcinoma) según las recomendaciones de la FIGO es necesario observar una meseta de valores elevados o un aumento anormal de los títulos en un periodo de varias semanas para instaurar manejo sin requerir obligatoriamente una confirmación histológica.

En Colombia los datos obtenidos son de origen hospitalario, en el 2003 se reportó una tasa de incidencia de embarazo molar de $3,73 \times 1.000$ embarazos, en el departamento de Santander y en la ciudad de Bucaramanga no existen estudios reportados en la literatura médica que aporten datos actualizados sobre la

prevalencia de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional y su relación con factores de riesgo aplicados a nuestra población, principalmente sobre el intervalo de valores séricos de la Hormona Gonadotropina Coriónica Humana que se manejan para realizar el diagnóstico clínico de este grupo de entidades y cómo estos se correlacionan con el diagnóstico definitivo dado por la evaluación anatomopatológica, es por esto que, al realizar un estudio retrospectivo a partir de pacientes ya diagnosticadas, buscamos obtener datos epidemiológicos locales que pueden ser utilizados para caracterizar esta entidad en nuestro medio y correlacionar los valores de la Hormona Gonadotropina Coriónica Humana de manera más específica para las diferentes categorías de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional, ayudando así a determinar mejor su comportamiento.

1. MARCO TEORICO

El término “hidátide” fue utilizado por primera vez en el siglo VI por Aetius de Amida, sin embargo se considera que el primero en reconocer dicha entidad fue Hipócrates.

En los años 325-403 d.c. Oribasius describe el caso de una mujer con aumento de tamaño uterino cuyo producto consistía en una masa carnosa, con el paso del tiempo se reportaron situaciones similares hasta que en 1593-1674 NikolaasTulpius provee la primera descripción exacta de un embarazo molar. En el siglo XIX Virchow establece el origen etiológico de la mola y posteriormente es Marchand en 1903 quien define el verdadero origen del coriocarcinoma como una neoplasia coriónica descartando la creencia de que este surgía de la decidua¹. En la primera mitad del siglo XX el aporte de diferentes patólogos renombrados como Novak y Seah, Herting, Mansell y Sheldon consistió en ampliar la descripción de las características histopatológicas de la mola hidatidiforme, mola invasiva y el coriocarcinoma teniendo en cuenta la presencia de vellosidades, los cambios neoplásicos del trofoblasto y la invasión¹.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y los factores de riesgo etiológicos que contribuyen al desarrollo de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) han sido difíciles de caracterizar debido a problemas en la acumulación de adecuada información epidemiológica, sesgos y métodos de interpretación de las incidencias en términos de datos basados en la población². A pesar de esto, se han podido establecer incidencias variables entre las regiones demográficas. La incidencia del embarazo molar es 2-3 veces mayor en el sudeste asiático que en Europa y América, encontrándose incidencias de 11.5/1000 en Indonesia, 2/1000 en Japón y de 0.57 a 1.1/1000 embarazos en

¹ CORREA S, Rueda Y, Navas L. Enfermedad trofoblástica gestacional. Medunab. 2008, Sep; 11(2): 140-148.

² BERKOWITZ R, Goldstein D. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. Gynecologic Oncology. 2013, Jan; 128(1): 3-5.

América^{3,4}. En Colombia los datos obtenidos son de origen hospitalario, en el 2003 se reportó una incidencia de 3,73 x 1.000 embarazos⁵. Así mismo, se han reportado tasas de incidencia con diferencias marcadas para el coriocarcinoma, con tasas de 2-7 por 100000 embarazos en Europa y Norte América, en contraste con las tasas de 5-200 por 100000 embarazos reportados en Asia⁶. No hay evidencia conclusiva de que los rasgos genéticos o los factores culturales influyan en este incremento⁵.

A nivel local, en el hospital de tercer nivel de la ciudad de Bucaramanga se recolectaron datos en un periodo comprendido entre Abril de 1995 a Marzo de 1998, obteniendo un total de 51 casos de mola hidatidiforme en 3.846 legrados obstétricos⁷.

1.2. FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo mejor establecido en asociación con la mola hidatidiforme completa (MHC) es la edad materna, encontrándose mayor riesgo para mujeres menores de 20 años (1.5 veces) y mayores de 40 años (5 veces), comparadas con las mujeres entre 20 y 35 años. Aparentemente, no hay un exceso de riesgo al asociarlo con mola hidatidiforme parcial (MHP). El riesgo de coriocarcinoma aumenta progresivamente en mujeres mayores de 25 años y de manera más rápida en mujeres mayores de 39 años^{6,7}.

Un diagnóstico previo de mola hidatidiforme (MH) es el segundo mejor factor de riesgo establecido. El riesgo de un nuevo episodio de mola es de 1% en la siguiente gestación, y aumenta hasta 25% en mujeres con más de 1 mola previa. Comparando mola completa e incompleta, es mayor la recurrencia posterior a un

³ LURAIN J. 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*. 2010, Dec; 203(6): 531-539.

⁴ YUMRU A, Dinçgez B, ÖNDEŞ B, BOZYIĞIT A. Epidemiologic Characteristics and Management of Subjects Who Were Diagnosed with Trophoblastic Disease. *Erciyas Medical Journal / Erciyas Tıp Dergisi*. 2012, Sep; 34(3): 106-110.

⁵ BERKOWITZ R, Goldstein D. Op. Cit. p. 106-110.

⁶ Ibid. p. 106-110.

⁷ ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The Lancet. Oncology*. 2003, Nov; 4(11): 670-678

diagnóstico de mola completa (10% vs 2% respectivamente). Otro factor de riesgo asociado para ambos subtipos de MH es un historial de abortos espontáneos, aumentando el riesgo de 2 a 3 veces³. Una gran proporción de coriocarcinomas ocurren luego de un embarazo molar, observándose un aumento en el riesgo de 1000-2000 veces, sobretodo asociado a antecedente de MHC. Igualmente, se ha encontrado un aumento en el riesgo con el uso a largo plazo de anticonceptivos orales^{8,9}.

En cuanto a otros factores las mujeres con grupo sanguíneo A o AB parecen tener mayor riesgo que las demás (RR 0.9- 4.8); dichos datos también sugieren un mayor riesgo asociado para ETG persistente y para MHC. No hay suficiente información sobre posibles factores de riesgo tales como tabaquismo, consumo de alcohol, dieta, estado socioeconómico y exposición a herbicidas. Algunos estudios han reportado riesgos relativos mayores a 2 para mola hidatidiforme y coriocarcinoma en mujeres fumadoras, aunque otros no han demostrado asociación. Así mismo, los datos con relación al alcoholismo han sido inconsistentes. Se ha sugerido que la dieta puede ser un factor de riesgo, al observarse que hay un aumento en la incidencia en aquellas regiones donde la malnutrición es común. Sin embargo, los estudios que han evaluado dietas con deficiencias en proteínas animales no han sido consistentes. Se sugiere que dietas con mayor ingesta de carotenos han demostrado ser factor de protección¹⁰.

1.3. HISTOGÉNESIS

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un conjunto de entidades de naturaleza benigna y maligna generadas a partir de la proliferación anormal de las células del trofoblasto⁹.

⁸ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

⁹ ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The Lancet. Oncology*. 2003, Nov; 4(11): 670-678.

¹⁰ *Ibid.* p. 670-678

En la placenta humana, el trofoblasto humano se deriva del trofocotodermo, la capa más externa del blastocisto, y presenta una diversidad de subtipos morfológicos, entre los cuales se reconocen el citotrofoblasto, el sincitiotrofoblasto y el trofoblasto intermedio extravelloso¹¹.

La capa celular más temprana del trofocotodermo, el citotrofoblasto, tapiza el blastocisto y sirve de célula germinativa de las otras capas del trofoblasto en desarrollo¹²; éste se compone por células mononucleares monomórficas con citoplasma claro, alta tasa mitótica y expresión de citoqueratinas, pero mínima producción hormonal¹³. También forma una molécula primitiva de hCG para los primeros 14 días después de la concepción, la cual promueve la adhesión del blastocisto y la invasión temprana por la masa sincitiotrofoblastica en el lugar de la implantación, la cual se ha formado por una de las dos vías de diferenciación del citotrofoblasto^{14,15}.

El sincitiotrofoblasto velloso se forma de una fusión de citotrofoblasto para formar células sincitiales multinucleadas con abundante citoplasma, con pérdida de la capacidad proliferativa y secreción activa de muchas hormonas, incluyendo hCG, lactógeno placentario humano (hPL) y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), necesarias para regular el microambiente del sitio de implantación¹⁶. El trofoblasto intermedio (TI), que ha sido originado como una segunda diferenciación del citotrofoblasto, a su vez presenta dos diferenciaciones celulares; aquellas que infiltran la decidua, el miometrio y las arterias espirales del sitio placentario (TI del sitio de implantación), y aquellas ubicadas en el corion liso (TI de tipo coriónico). El TI del sitio de implantación muestra positividad para el hPL y citoqueratinas con menor expresión de hCG y PLAP¹⁷.

¹¹ SEBIRE N, LINDSAY I. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. *Fetal & Pediatric Pathology*. 2010, Jan; 29(1): 30-44.

¹² OSBORNE R, DODGE J. Op. Cit. p. 195-212.

¹³ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. 30-44.

¹⁴ Ibid. p. 30-44

¹⁵ OSBORNE R, DODGE J. Op. Cit. p. 195-212.

¹⁶ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. 30-44

¹⁷ SEBIRE N, LINDSAY I Op. Cit. 30-44

Los patrones de diferenciación de la neoplasia trofoblástica gestacional recuerdan los estadios de desarrollo placentario temprano. Se sugiere que luego de la transformación neoplásica de la célula germinativa trofoblástica, se activan programas de diferenciación específicos que determinan el tipo de tumor a desarrollarse¹⁸. El coriocarcinoma se compone por cantidades variables de citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio neoplásicos, y recuerda al blastocito prevelloso. En contraste, el citotrofoblasto neoplásico en el Tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP) se diferencia principalmente en células trofoblásticas intermedias en un sitio de implantación mientras que el citotrofoblasto neoplásico en el Tumor trofoblástico epitelioide (TTE) se diferencia en células trofoblásticas extravellosas de tipo coriónico en el corion liso. De acuerdo a esto, el coriocarcinoma es el tumor trofoblástico más primitivo, mientras que el TTLP y el TTE son relativamente más diferenciados¹⁹.

1.4. CLASIFICACIÓN

En el 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) clasifica la ETG teniendo en cuenta sus características histológicas en tres categorías:

- Embarazos molares correspondiendo a los diferentes tipos de mola hidatidiforme (Completa, parcial, invasiva y metastásica).
- Neoplasias trofoblásticas que comprenden el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del lecho placentario y el tumor trofoblástico epitelioide.
- Lesiones trofoblásticas no molares, no neoplásicas que incluyen el nódulo o placa del lecho placentario y la reacción exagerada del lecho placentario²⁰.

Otra categorización tiene en cuenta las vellosidades coriónicas, si estas están presentes (Mola hidatidiforme completa, parcial, invasiva) o ausentes

¹⁸ SHIH I. Trophogram, an immunohistochemistry-based algorithmic approach, in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Annals Of Diagnostic Pathology*. 2007; (3): 228.

¹⁹ SHIH I. Review: Gestational trophoblastic neoplasia—pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncology*. 2007, Jan 1; 8:642-650.

²⁰ DEVILLEE P, TAVASSOLI F, International Academy of P, World Health O, International Agency for Research on C. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.

(Coriocarcinoma, Nódulo o placa del lecho placentario, tumor trofoblástico del lecho placentario y tumor trofoblástico epitelioides)²¹.

En cuanto a la clínica el encuentro de 2002 de la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) se insta el diagnóstico clínico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional que corresponde a la mola metastásica y coriocarcinoma, además se definen los términos Neoplasia Trofoblástica no metastásica cuando la enfermedad está limitada al útero y Neoplasia Trofoblástica metastásica cuando hay compromiso de otros órganos²².

1.4.1. Mola hidatidiforme (MH). La mola hidatidiforme corresponde a una placenta constituida por vellosidades coriónicas hidrópicas, es decir edematosas, aumentadas de tamaño y vesiculares, asociadas a una proliferación anormal del trofoblasto. Por su cariotipo y sus características histopatológicas se clasifica en completa y parcial^{23 24 25}. La mola hidatidiforme completa (MHC) surge de la fertilización de un óvulo sin carga genética o “vacío” por un espermatozoide haploide (23X) que posteriormente sufre duplicación resultando, aproximadamente en el 90% de los casos, en un cariotipo diploide (46 XX) de origen exclusivamente paterno, entre el 4-15% de los casos puede haber fecundación por dos espermatozoides generando un cariotipo 46XX o 46XY²⁶. Histológicamente se caracteriza por edema generalizado de las vellosidades coriónicas, ausencia de vasos sanguíneos e hiperplasia del trofoblasto (sincitio, cito y trofoblasto intermedio) con atipia celular marcada y distribución circunferencial a lo largo de la superficie de las vellosidades coriónicas. Macroscópicamente se observa una placenta con apariencia en “racimo de uvas” dada por las vellosidades edematizadas que miden desde pocos milímetros hasta 1.5 cm de diámetro en promedio. No se evidencia tejido fetal,

²¹ TSE K, CHAN K, TAM K, NGAN H. An update on gestational trophoblastic disease. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2012, Jan; 22(1): 7.

²² NGAN H, KOHORN E, COLE L, KURMAN R, KIM S, SOPER J, et al. Trophoblastic disease. *International Journal Of Gynaecology And Obstetrics: The Official Organ Of The International Federation of Gynaecology And Obstetrics*. 2012, Oct; 119 Suppl 2S130-S136.

²³ ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J. *Op. Cit.* 670-678.

²⁴ DEVILEE P, TAVASSOLI F. *Op. Cit. P. s.p.*

²⁵ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Gestational Trophoblastic Tumors and Related Tumor-Like Lesions. *Blaustein's Pathology Of The Female Genital Tract* 2011, Jan; 1075.

²⁶ ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J. *Op. Cit. p.* 670-678.

cordón, umbilical o saco gestacional^{27 28, 29} .La mola hidatidiforme parcial (MHP) se origina cuando un óvulo normal haploide (23X) es fertilizado por dos espermatozoides haploides resultando en un cigoto de cariotipo triploide (69 XXY, 69 XXX ó 69 XYY) con carga genética materna y paterna^{30, 31}. A diferencia de la mola completa, las vellosidades de la mola parcial son de menor tamaño y pueden encontrarse asociadas a membranas fetales o a un feto con anomalías congénitas evidentes³² . Microscópicamente exhiben vellosidades coriónicas normales e hidrópicas, hiperplasia trofoblástica focal del sincitiotrofoblasto, vellosidades con bordes festoneados con inclusiones trofoblásticas en su estroma y tejido fetal³³.

La mola hidatidiforme invasiva se diagnostica en un espécimen producto de histerectomía en el cual se evidencia invasión del miometrio o de vasos sanguíneos por vellosidades coriónicas pertenecientes a una mola, generalmente completa, con grados variables de hiperplasia del trofoblasto. Clínicamente puede presentar regresión espontánea o generar metástasis (mola hidatidiforme metastásica) principalmente a vagina y pulmón^{34,35}.

1.4.2. Neoplasias trofoblásticas

1.4.2.1. Coriocarcinoma (CC). Es una entidad maligna asociada en el 50% de los casos al antecedente de mola hidatidiforme, el porcentaje restante se distribuye en embarazo ectópico, aborto, embarazo a término y pretérmino³. Está definida por la presencia de hiperplasia y anaplasia del trofoblasto formando sábanas de apariencia bifásica, con áreas que recuerdan células mononucleares del citotrofoblasto y otras con células multinucleadas pleomórficas similares al sincitiotrofoblasto, es frecuente encontrar necrosis hemorrágica central, invasión al

²⁷ Ibid. p. 670-678.

²⁸ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. P. s.p.

²⁹ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

³⁰ CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Op. Cit. 140-148.

³¹ ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J. Op. Cit. 670-678.

³² SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

³³ DEVILEE P, TAVASSOLI F. p. s.p.

³⁴ ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J. Op. Cit. p. 670-678

³⁵ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. s.p.

miometrio e invasión vascular asociándose a metástasis hemáticas distales principalmente a órganos como pulmón, hígado, intestino, cerebro y pelvis. No contiene vellosidades coriónicas^{36,37,38,39}.

1.4.2.2. Tumor trofoblástico de lecho placentario (TTLP). Es un subtipo infrecuente de ETG correspondiendo a menos del 3% de los casos¹⁶, surge a partir de las células del trofoblasto intermedio, manifestando un comportamiento clínico que va desde lesiones benignas confinadas al útero hasta lesiones malignas muy agresivas asociadas a metástasis sistémicas⁴⁰. Se presenta en mujeres en edad fértil con una media de 30 años, precedido en su mayoría por un embarazo a término (60%), posterior a un embarazo molar o a un aborto no molar, pudiendo ser diagnosticado después de un tiempo considerable de semanas e incluso años (intervalo promedio de 18-36 meses) a partir del último evento obstétrico^{41,42}. La lesión consiste en una población mono mórfica de células con rasgos neoplásicos del trofoblasto intermedio dispuestas en sábanas, cordones, islas o como células sueltas en medio de las fibras del miometrio. Puede evidenciarse invasión vascular con reemplazo de las paredes del vaso por células neoplásicas, además zonas de hemorragia, necrosis y abundante material fibrinoide eosinofílico extracelular. Tiende a generar metástasis linfáticas principalmente al pulmón^{43,44,45,46}.

1.4.2.3. Tumor trofoblástico epitelióide (TTE). Se trata de un tumor relativamente infrecuente descrito por primera vez en 1998⁴⁷⁴⁸. Por sus características histológicas se considera que surge del trofoblasto intermedio al igual que el TTLP, pero se diferencia de éste último en que las células son de menor

³⁶ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539

³⁷ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. p. 30-44.

³⁸ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. S.p.

³⁹ TSE K, CHAN K, TAM K, NGAN H. Op. Cit.p.7.

⁴⁰ VOLKAN U, ALPASLAN A, ALI G, CEYHUN N, ERGUL D, HUSEYIN SITKI T. A rare cause for gestational trophoblastic neoplasia: Placental site trophoblastic tumor. Open Journal Of Obstetrics And Gynecology. 2013; (06): 451

⁴¹ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. p. 30-44.

⁴² SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. p. s.p.

⁴³ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. p. 195-212.

⁴⁴ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. s.p.

⁴⁵ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

⁴⁶ MOUTTE A, DORET M, HAJRI T, PEYRON N, CHATEAU F, GOLFIER F, et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. Gynecologic Oncology. 2013, Mar; 128(3): 568-572.

⁴⁷ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. s.p.

⁴⁸ TSE K, CHAN K, TAM K, NGAN H. Op.Cit. s.p.

tamaño y tienden a agregarse en nódulos y cordones bien definidos, comparten la presencia de un estroma hialinizado y necrosis alrededor de la lesión^{49,50}. Afecta a mujeres en edad fértil con antecedente de embarazo apareciendo usualmente después de 6 años de la última gestación⁵¹. Con frecuencia se localiza en el segmento uterino inferior o en el endocérvix generando hemorragia uterina anormal⁵².

1.4.3. Lesiones trofoblásticas no molares, no neoplásicas

1.4.3.1. Nódulo o placa del lecho placentario. Corresponde a una lesión benigna localizada en el endometrio constituida por células del trofoblasto intermedio coriónico (membrana fetal) dispuestas en agregados nodulares incrustados en un estroma hialinizado⁵³. Esta entidad ocurre en mujeres en edad fértil con antecedente de un embarazo reciente, aborto terapéutico y cesárea; generalmente es asintomática y su hallazgo es incidental al estudiar muestras provenientes de legrados uterinos y endocervicales, biopsias cervicales y con menor frecuencia de histerectomías^{54,55}. Su localización principal es el cuerpo uterino, sin embargo se han detectado en otros sitios como trompas de Falopio, ligamento ancho, ovarios y cérvix^{56,57}.

Microscópicamente están conformadas por células del trofoblasto intermedio coriónico que no exhiben figuras mitóticas; se encuentran dispuestas desordenadamente, en cordones y racimos o en un patrón difuso, predominando en la periferia del nódulo ya que en la zona central predomina un componente de matriz extracelular hialinizada. El estroma adyacente contiene células de inflamación

⁴⁹ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. 30-44.

⁵⁰ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. p. s.p.

⁵¹ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. p. 30-44.

⁵² TSE K, CHAN K, TAM K, NGAN H. Op. Cit. 7.

⁵³ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

⁵⁴ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. s.p.

⁵⁵ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

⁵⁶ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. 30-44.

⁵⁷ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

crónica y en ocasiones se puede observar reacción decidual^{58,59}.

1.4.3.2. Reacción exagerada del lecho placentario. Se trata de una lesión no neoplásica secundaria a la infiltración exuberante del endometrio y miometrio por células del trofoblasto intermedio que pueden ser en su mayoría multinucleadas, con núcleos hipercromáticos e irregulares. Estas características pueden generar confusión con un tumor trofoblástico del lecho placentario, pero a diferencia de este último, la lesión no se asocia a necrosis, no hay figuras mitóticas y el índice de proliferación celular es mínimo. Puede presentarse en un embarazo normal o en un aborto, siendo probablemente un proceso fisiológico que se resuelve posterior al corretaje, sin requerir tratamiento específico o seguimiento^{60,61,62}.

1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MHC se manifiesta principalmente con sangrado vaginal en el primer trimestre de embarazo (80-90% de los casos), altura uterina mayor a la esperada para la edad gestacional (28%), hiperémesis gravídica (8%), hipertensión asociada al embarazo (1%), hipertiroidismo, embolia trofoblástica, anemia, dolor abdominal y crecimiento bilateral de los quistes teca luteínicos (15%) asociados a la marcada elevación de la β hCG con niveles >100.000 mUI/mL^{63,64}. Por otro lado las pacientes con MHP cursan con síntomas de aborto espontáneo en el 90% de los casos, en ocasiones asociado a elevación de los niveles séricos de β -hCG por lo que el diagnóstico se realiza en las muestras provenientes de legrados. En cuanto al coriocarcinoma y la mola invasiva se presentan generalmente como sangrado irregular posterior a la evacuación de una mola hidatidiforme con persistencia de β -hCG elevada, tamaño uterino y ovárico anormal o síntomas asociados a enfermedad metastásica. El TTLP y el TTE no se asocian a cambios importantes en los valores de β -hCG, causan

⁵⁸ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. p. 30-44.

⁵⁹ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

⁶⁰ SEBIRE N, LINDSAY I. Op. Cit. p.30-44.

⁶¹ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. s.p.

⁶² SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. cit. s.p.

⁶³ CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Op. Cit. p. 140-148

⁶⁴ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

sangrado vaginal o amenorrea y en casos más raros virilización o síndrome nefrótico meses o años después de un embarazo no molar^{65,66,67}.

1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un embarazo molar se realiza mediante tres herramientas: ultrasonografía, medición de niveles séricos de β -hCG y el estudio histopatológico de las muestras posterior al manejo¹. La instauración de los estudios ultrasonográficos como parte del control prenatal desde el primer trimestre de embarazo se ha convertido en un factor importante para el diagnóstico precoz. En el caso de la MHC la imagen característica es en “lluvia de nieve” dada por la visualización de múltiples áreas hipocogénicas de 3-10 mm en la masa placentaria sin evidencia de partes fetales. La MHP presenta mayor dificultad para su visualización, en esta se observan espacios quísticos de distribución focal dentro de la placenta, aumento del diámetro transversal del saco gestacional y presencia de partes fetales^{68,69}.

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glicoproteína constituida por dos subunidades, α y β , unidas por enlaces no covalentes, producida por las células del sincitiotrofoblasto, sus niveles pueden determinarse cuantitativamente en orina y suero^{70,71}. La subunidad α es similar a la encontrada en la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la foliculo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH), en cambio la subunidad β es específica para la determinación de la actividad del trofoblasto ya sea en el caso de un embarazo normal, una mola hidatidiforme o al tratarse de una neoplasia trofoblástica gestacional, es por esto que es utilizada como marcador tumoral ya que sus niveles o persistencia se correlacionan con la enfermedad^{72,73,74}.

⁶⁵ CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Op. Cit. p. 140-148

⁶⁶ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

⁶⁷ DEVILLEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. s.p.

⁶⁸ CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Op. Cit. p. 140-148

⁶⁹ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

⁷⁰ Ibid. s.p.

⁷¹ TSE K, CHAN K, TAM K, NGAN H. Op. Cit. 7

⁷² CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Op. Cit. p. 140-148

⁷³ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

⁷⁴ TSE K, CHAN K, TAM K, NGAN H. Op. Cit. 7

En el caso de una MHC, el 50% de los pacientes antes del tratamiento cursan con niveles de β hCG > 100.000 mUI/mL, la mola parcial no se asocia a incrementos tan marcados, el porcentaje de pacientes con el valor antes mencionado es de < 10%. En el TTLP y el TTE solo se presenta un ligero incremento⁷⁵. La β -hCG es utilizada en el seguimiento posterior a la evacuación de una mola realizando tomas mínimo cada dos semanas hasta que las cifras sean indetectables, luego se continúa cada mes durante 6 meses, si se observa una meseta de valores elevados o un aumento anormal de los títulos en un periodo de varias semanas se considera el diagnóstico clínico según FIGO de Neoplasia Trofoblástica gestacional (mola invasora, coriocarcinoma) y no requiere confirmación histológica para iniciar manejo⁷⁶.

El diagnóstico histopatológico de mola hidatidiforme se realiza al estudiar muestras provenientes de legrados, según los hallazgos morfológicos es posible hacer distinción entre MHC y MHP, sin embargo en especímenes de embarazos muy tempranos (4-8 semanas de gestación) pueden requerirse estudios complementarios para diferenciarlas como la citometría de flujo que define si es diploide o triploide y la utilización de inmunohistoquímica para evaluar la ausencia de p57 en la MHC o su presencia en la MHP. En cuanto a la mola invasiva y la neoplasia trofoblástica gestacional el estudio se realiza en placentas, en productos de legrados, de histerectomías o en biopsias de lesiones metastásicas⁷⁷. Los marcadores recomendados para su estudio complementario y distinción son HSD3B1, citoqueratinas, p63, hPL, beta-hCG, ciclina E y Ki-67⁷⁸.

1.7. MANEJO Y SEGUIMIENTO

1.7.1. Mola hidatidiforme. Cuando las manifestaciones clínicas y los estudios imagenológicos indican un embarazo molar y se asocian a valores de β -hCG > 80000mUI/mL, se debe evaluar la presencia de complicaciones por medio de

⁷⁵ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539

⁷⁶ NGAN H, KOHORN E, COLE L, KURMAN R, KIM S, SOPER J. Op. Cit. 2S130-S136

⁷⁷ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

⁷⁸ SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Op. Cit. s.p.

examen físico, radiológico y pruebas metabólicas^{79,80}. Una vez estabilizada la paciente, se procede a evacuar la mola por medio de legrado por aspiración, si considera su paridad satisfecha, se puede optar por histerectomía sin ooforectomía, evitando así el riesgo de invasión local del miometrio como causa de enfermedad persistente, sin embargo, el riesgo de enfermedad metastásica y de neoplasia gestacional trofoblástica postmolar continúa en un 3-5% por lo que se deben realizar controles^{81,82}.

El seguimiento posterior al tratamiento consiste en medir niveles de β -hCG a las 48 horas, luego cada 1-2 semanas hasta que sea indetectable, una vez alcanzada esta meta se toman dos mediciones más a iguales intervalos, luego cada mes durante 6 meses y finalmente cada 2 meses en los siguientes 6 meses; todo lo anterior debe estar asociado a un método de planificación hormonal de preferencia oral^{83,84}.

1.7.2. Neoplasia trofoblástica gestacional. El diagnóstico está dado principalmente por el comportamiento de los títulos de la β hCG, que debe cumplir al menos una de las siguientes condiciones: persistencia de por lo menos cuatro valores elevados formando una meseta (días 1, 7, 14 y 21), o que se presente un aumento secuencial en los niveles durante dos o más semanas (días 1, 7, 14), adicionalmente los criterios diagnósticos incluyen metástasis pulmonares diagnosticadas radiológicamente⁸⁵. La Neoplasia trofoblástica gestacional posee un alto porcentaje de curación (>90%) con la utilización de quimioterapia aún con la presencia de metástasis, las pacientes incluso pueden conservar su fertilidad, lo más importante es realizar una adecuada categorización del riesgo e instaurar el manejo más apropiado para cada caso⁸⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) definió una serie de factores

⁷⁹ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

⁸⁰ NGAN H, KOHORN E, COLE L, KURMAN R, KIM S, SOPER J. Op. Cit. 2S130-S136

⁸¹ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

⁸² NGAN H, KOHORN E, COLE L, KURMAN R, KIM S, SOPER J. Op. Cit. 2S130-S136

⁸³ CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Op. Cit. p. 140-148

⁸⁴ NGAN H, KOHORN E, COLE L, KURMAN R, KIM S, SOPER J. Op. Cit. 2S130-S136

⁸⁵ Ibid. p. 2S130-S138

⁸⁶ LURAIN J. Op. Cit. p. 531-539.

pronósticos como la edad, antecedente de embarazo, periodo intergenésico, valores de β -hCG pretratamiento, tamaño tumoral, localización de las metástasis, número de las metástasis, respuesta a la quimioterapia otorgándoles una puntuación para evaluar el riesgo de enfermedad metastásica, en el año 2002 la FIGO adopta esta clasificación y la adiciona a la estadificación clínica de 2000 que depende de la localización y extensión de la lesión para de esta manera agrupar a los pacientes en categorías de bajo riesgo y alto riesgo y así instaurar el manejo más apropiado con uno o más agentes quimioterapéuticos buscando la mayor eficacia^{87,88,89}.

⁸⁷ CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Op. Cit. p. 140-148

⁸⁸ DEVILEE P, TAVASSOLI F. Op. Cit. s.p.

⁸⁹ NGAN H, KOHORN E, COLE L, KURMAN R, KIM S, SOPER J. Op. Cit. 2S130-S136

2. ANTECEDENTES

Los estudios que directamente estudian y reportan los niveles de beta-hCG discriminando por tipo de MH no son frecuentes. La mayoría de los casos son estudios de mediados del siglo pasado en los cuales la metodología de medición de beta-hCG podría diferir de forma importante.

No se encuentran estudios diseñados para evaluar la asociación entre niveles de beta-hCG y los factores de riesgo para MH. De la misma forma, no existen estudios diseñados específicamente para evaluar predictores clínicos del diagnóstico histopatológico de MH, excepto el antecedente de enfermedad mola previa que condiciona mayor riesgo de MH completa⁹⁰.

Los valores altos de beta-hCG, en particular superiores a 100000 mUI/ml están asociados a abundante proliferación de tejido trofoblástico y suelen tener con mayor frecuencia síntomas⁹¹, sin embargo la capacidad de predecir la posterior aparición de mola invasora o de neoplasia trofoblástica gestacional postmolar es dudosa. Una revisión de casos reporta que aproximadamente el 50% de los casos con MH completa presentan valores mayores a 100000 mUI/ml⁹².

En un clásico trabajo de regresión de los valores de beta-hCG, se reporta para la medición previa al tratamiento evacuador un valor medio ligeramente superior a los 100000 mUI/ml cuyos límites de intervalo de confianza del 95% se aproxima a valores tan bajos como 20000 mUI/ml o tan altos como 1000000 mUI/ml implicando una gran heterogeneidad en la muestra de valores⁹³.

⁹⁰ BERKOWITZ R, Goldstein D. Op. Cit. p. 128(1): 3-5.

⁹¹ Ibid . p. 128(1): 3-6.

⁹² GENEST DR, LABORDE O, BERKOWITZ RS et al. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991 78:402

⁹³ SCHLAERT JB, MORROW CP, KLETZKY OA, et al. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981 58: 478

La revisión de Berkowitz y Goldstein de 858 casos con MH completa revela que aproximadamente el 40% presentan valores de beta-hCG mayores a 100000 mUI/ml al momento de la consulta⁹⁴.

Por el contrario, los casos de MH parcial se manifiestan más frecuentemente con clínica similar a un aborto incompleto y las mediciones cuantitativas de beta-hCG suelen estar ausentes²².

Un trabajo con 81 casos con diagnóstico de MH parcial revela que solo el 37% (30 casos) tuvo mediciones de beta-hCG previos al tratamiento, y solo dos casos tuvieron valores superiores a 100000 mUI/ml. Adicionalmente, se anota que solo en 5 casos existió la impresión diagnóstica inicial de enfermedad trofoblástica, siendo en la gran mayoría de los casos de aborto diferido o incompleto²³.

Van Trommel reporta del análisis de curva ROC con 109 casos un área bajo la curva de 0.797 con un intervalo de confianza reportado entre 0.703 y 0.891, resultando en una capacidad diagnóstica aceptable aunque modesta en comparación con la determinación de componentes más específicos⁹⁵.

⁹⁴ BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP. Presentation and management of molar pregnancy. En: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. London.UK: Chapman and Hall. 1997 127-142.

⁹⁵ SZULMAN AE, SURTI U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. Obstet Gynecol 1982; 59:597-602.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Clasificar la Enfermedad Trofoblástica Gestacional y su correlación con los valores de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en pacientes del Hospital Universitario de Santander de 2005 a 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Clasificar la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en especímenes quirúrgicos diagnosticados en el Departamento de Patología del Hospital Universitario de Santander.

Correlacionar la Enfermedad Trofoblástica Gestacional con los valores de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana basados en los registros de historias clínicas.

4. METODOLOGIA

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Tipo de estudio: Transversal, observacional y retrospectivo

Población de referencia: Mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional.

Población objetivo: Pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional objetos de atención en el Hospital Universitario de Santander en cualquier periodo de tiempo.

Población en estudio: Conjunto de datos de los 78 pacientes identificados previamente con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) en el Hospital Universitario de Santander en el periodo de tiempo de Enero de 2005 a Diciembre de 2014.

Muestra: Censo completo de la población en estudio.

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnostico histopatológico de ETG realizado en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander - Hospital Universitario de Santander en el periodo de Enero de 2005 a Diciembre de 2014 y disponibilidad de historia clínica.

VARIABLES e Indicadores: Edad, lugar de nacimiento y procedencia, antecedentes (ginecológicos, tóxicos, diagnóstico previo de ETG), grupo sanguíneo, tipo de muestra (legrado, histerectomía, placenta, etc.), Tipo de Enfermedad Trofoblástica Gestacional (mola parcial, mola completa, mola invasora, coriocarcinoma, tumor del lecho placentario, tumor trofoblástico epitelioide), valores de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana (β hCG), uso de quimioterapia EMA-CO (Anexos 1 y 2).

4.2. FASES DE LA INVESTIGACIÓN

La primera fase del estudio consistió en la verificación y clasificación de los 78 casos de ETG ya diagnosticados en el Hospital Universitario de Santander (HUS) en el periodo de Enero de 2005 a Diciembre de 2014. Prácticamente la totalidad de las muestras que son remitidas desde el HUS para análisis histopatológico son enviadas al departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander. Por tal razón se considera muy poco probable que algún caso de enfermedad trofoblástica del HUS que haya sido sometida a tratamiento evacuador (legrado, aspiración o histerectomía) no esté representado en la base de datos del departamento, salvo la omisión en la solicitud de análisis histopatológico de la muestra por parte de los médicos tratantes situación por fuera de los protocolos y de la práctica usual en la institución.

Para la segunda fase y con la información obtenida de los informes de histopatología del Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS), se buscaron los valores de beta-hCG de las pacientes previamente clasificadas con diagnóstico de ETG, información originada de las historias clínicas del HUS. Estos son los casos a los que se les realizó el diligenciamiento del instrumento (Anexo 2).

En la fase tres, con la información recolectada, se realizaron el análisis estadístico y posteriormente se darán a conocer los resultados. Está a cargo del investigador principal.

4.3. CLASIFICACIÓN DE LOS CASOS

Inicialmente se utilizó la base de datos de las muestras del departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS) con diagnóstico de ETG correspondientes al periodo de tiempo de enero de 2005 a diciembre de 2014. A partir de los informes de histopatología se registró la información relacionada con la fecha de toma de la muestra, el tipo de muestra (legrado, histerectomía, placenta,

etc.) y el tipo de mola (MH parcial o completa). Uno de los casos no fue clasificado como MH completa o MH incompleta.

4.4. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La búsqueda de los datos se realizó obteniendo en físico las historias clínicas de los casos previamente identificados con diagnóstico de ETG en el archivo del HUS. Se ubicaron los registros de notas médicas y resultados de laboratorio en fechas próximas a la fecha del informe de histopatología y se tomó la información registrada de acuerdo al instrumento de recolección diseñado para tal fin. Se incluyeron variables como edad, lugar de nacimiento, antecedentes (ginecológicos, tóxicos, diagnóstico previo de ETG, grupo sanguíneo, factor Rh, edad gestacional al momento del tratamiento), indicación posterior de EMA-CO y valores de beta-hCG séricos previos al tratamiento evacuador que originó la muestra de patología.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A partir de los registros físicos se tabuló en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013 la información de las variables para cada caso con posterior verificación cruzada de la fiabilidad de la tabulación. Se describieron las distribuciones de frecuencias de las variables discretas y continuas y se calcularon los estadísticos de resumen. Los intervalos de confianza no simétricos para la mediana se hallaron mediante el método binomial exacto. Se ejecutó un análisis de curva ROC para establecer su rendimiento como método de diagnóstico al calcular el área bajo la curva ROC. Se probó la asociación entre la clase de mola y los valores de beta-hCG a través de la demostración de diferencias significativas en las distribuciones de valores de beta-hCG según el tipo de mola mediante la prueba U de Mann-Whitney. La exploración de las asociaciones entre las demás variables se llevó a cabo realizando pruebas ji cuadrado de independencia en el caso de dos variables discretas, mediante prueba U de Mann-Whitney en el caso de una variable discreta dicotómica y una variable continua y mediante el coeficiente de correlación Rho de

Spearman para dos variables continuas. La elección de las pruebas se realizó según la adecuación del supuesto de normalidad el cual se puso a prueba mediante la prueba de Shapiro-Wilk y el análisis de la curva de distribución. El nivel de significancia elegido a priori es de 10%, aunque los valores de p son reportados. El análisis estadístico se llevó a cabo con la utilización de Microsoft Excel 2013, Stata 12 y SPSS 21.

4.6. MÉTODOS DE DIFUSIÓN

En primer lugar, se socializarán los resultados de este trabajo con la comunidad académica de la Universidad Industrial de Santander en la sustentación del mismo en el Departamento de Patología. En segundo lugar se publicará un artículo que dé cuenta de los resultados en una revista especializada. Finalmente, este trabajo formará parte del repositorio de la Biblioteca UIS.

5. RESULTADOS

A continuación se detallan los resultados de la investigación. Inicialmente se caracterizará la muestra obtenida, se destacará la frecuencia en la que la información se encontraba disponible y la adecuación al seguimiento con exámenes de beta-HCG en cada caso. Posteriormente se detallarán los estadísticos de resumen y las medidas de asociación obtenidas tras su aplicación al conjunto de variables. La visualización gráfica del comportamiento de los datos permitirá al lector corroborar los resultados de la investigación. No existen casos duplicados en la base de datos de forma que a cada paciente le corresponde solo un caso.

5.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

Con excepción del diagnóstico histopatológico, toda la información recolectada proviene de la historia clínica del Hospital Universitario de Santander, siendo una fuente indirecta de información. Los valores faltantes en la base de datos se originan en vacíos de información de la historia clínica ya sea por falta de registro o de medición de dicha variable.

Se considera como tratamiento a aquel que originó la muestra del laboratorio de patología que conllevó a la recolección del caso en el estudio; no se tiene información de tratamientos realizados antes de la fecha de toma de la muestra. En el caso concreto de los exámenes de beta-HCG, los valores de una muestra particular se consideraron como pretratamiento siempre que su fecha de toma de muestra fuera previa o igual a la fecha del tratamiento, en caso contrario se consideró como pos tratamiento. Se eliminó la distinción de muestras pos tratamiento y muestras de seguimiento. En su lugar se etiquetó cada muestra de acuerdo con su distancia en semanas respecto al tratamiento.

En la tabla 1 se describen los casos que constituyen la muestra, discriminados por diagnóstico histopatológico y disponibilidad de mediciones de beta-hCG antes y

después del tratamiento. En total 74 casos fueron diagnosticados como MH entre 2005 y 2014 en el departamento de patología de la UIS, entre los cuales se cuenta con 51 casos correspondientes a MH completa mientras que 22 casos con MH parcial, existiendo un caso donde no se pudo determinar el tipo de MH.

Se puede observar que en una importante proporción de los casos no estuvieron disponibles las mediciones de beta-HCG en la historia clínica, particularmente las mediciones de seguimiento donde en casi la mitad de los casos no existe registros posteriores al tratamiento. Esto podría deberse a la falta de solicitud por el médico tratante, falta de realización por parte de la paciente o su entidad de salud, falta de la consulta de seguimiento, omisión en el registro en la historia clínica o seguimiento en otra institución. Por otro lado, la falta de mediciones cuantitativas previas al tratamiento estuvo justificada, en la gran mayoría de los casos, por la no sospecha de ETG en el contexto de la impresión diagnóstica de aborto incompleto. La carencia de mediciones afecta más a los casos con diagnóstico de mola parcial. Existe información de los niveles de beta-HCG de seguimiento en los casos de neoplasia trofoblástica gestacional, sin poderse demostrar un seguimiento mínimo adecuado.

En la tabla 2 se destaca la distancia de tiempo en días entre las mediciones de beta-hCG y la aplicación del tratamiento. Las mediciones previas al tratamiento en la mayoría de los casos fueron realizadas el mismo día o el día anterior al tratamiento. Tienen mediciones de beta-hCG dentro de la primera semana el 27% de los casos con MH parcial, el 41% de los casos con MH completa y el 67% de los casos con NTG. De forma similar se comporta la disponibilidad de mediciones posteriores, aumentando según el diagnóstico histopatológico. Aun así, ni en los casos con diagnóstico de NTG se alcanza la periodicidad quincenal de las mediciones de beta-hCG.

Tabla 1 Casos por diagnóstico histopatológico y disponibilidad de mediciones de beta-hCG

Diagnóstico histopatológico		Total	Medición de beta-hCG previa al tratamiento disponible	Número de mediciones de beta-HCG posteriores al tratamiento disponibles					Disponibilidad de mediciones pre y pos tratamiento
				Ninguna	1	2	3	≥4	
Mola hidatidiforme		74	65 (88%)	30 (41%)	17	11	7	9	40 (54%)
	Completa	51	49 (96%)	19 (37%)	11	7	5	7	26 (51%)
	Parcial	22	17 (77%)	10 (45%)	4	4	2	2	10 (45%)
	MH no especificada	1	1 (100%)	1 (100%)	0	0	0	0	0 (0%)
Neoplasia trofoblástica gestacional		3	3 (100%)	0 (0%)	0	1	1	1	3 (100%)
	Coriocarcinoma	1	1 (100%)	0 (0%)	0	0	1	0	1 (100%)
	Tumor trofoblástico del lecho placentario	2	2 (100%)	0 (0%)	0	1	0	1	2 (100%)
Otra	Sitio placentario exagerado	1	0 (0%)	1 (100%)	0	0	0	0	0 (0%)
Total		78	68 (87%)	31 (40%)	17	12	8	10	43 (55%)

Tabla 2 Relación de tiempos entre mediciones de beta-hCG y tratamiento según diagnóstico histopatológico

	Número de casos con medición de beta-HCG (Porcentaje respecto al total de casos de la muestra)													
	Previa al tratamiento				Posterior al tratamiento								Alguna medición	
	≥3 días antes	2 días antes	Día anterior	Mismo día	Primera semana	Segunda semana	Tercera semana	Cuarta semana	Quinta semana	Sexta y séptima semana	Dos meses	Tres meses o más	≥3 semanas	≥2 meses
MH Completa	5	6	19 (37%)	19 (37%)	21 (41%)	5	5	4	5	8	7	7	18 (35%)	11 (22%)
MH Parcial	2	1	7 (32%)	7 (32%)	6 (27%)	5	5	0	2	1	1	4	6 (27%)	4 (18%)
NTG*	2	0	0	1	2 (67%)	0	0	0	2	0	0	2	3 (100%)	2 (67%)

En el caso con diagnóstico de mola no especificada el registro previo fue tomado el día anterior al tratamiento, sin registros posteriores.

*Habitualmente presentarían múltiples eventos de tratamiento no documentados por lo que solo se esbozan las mediciones posteriores respecto al tratamiento del cual se origina el diagnóstico histopatológico que da origen a la toma del caso.

5.2. VALORES DE BETA-HCG

5.2.1. Valores de beta-HCG previos al tratamiento. Entre los casos de mola hidatidiforme existen casos con valores acotados, es decir, casos en los que el registro de beta-HCG reporta que el valor es superior a un número dado. Esto significa que el verdadero valor de beta-HCG en estos casos podría ser cualquier valor superior. Esta condición, propia del reporte del laboratorio anexo en la historia clínica, afecta a 18 casos (37%) con MH completa y a un caso (5%) con MH parcial. Pese a que tienen información incompleta, permite determinar algunas relaciones de orden con los valores exactos. Por ejemplo, el caso con un registro de 67484 mUI/ml tiene un valor inferior de beta-HCG que el caso con un registro con un valor acotado como superior a 150000 mUI/ml, pese a que no se puede establecer la distancia numérica entre las dos mediciones. Aun así, sí se puede establecer una distancia mínima, si se supone que los valores acotados están próximos al valor reportado como cota. Sin embargo, existen tres casos (dos MH completas y una MH parcial) con valores acotados como superiores a 1500 mUI/ml.

Debido a que ningún valor exacto es inferior a dicha cota, no existe ninguna información respecto a las relaciones de orden, dado que los tres casos pueden tener valores de beta-hCG inferiores o superiores a cualquier caso. Por esta razón respecto a la variable beta-hcg esos tres casos fueron tabulados como valores faltantes, sin embargo, el porcentaje de casos con mediciones de beta-hCG disponibles previas al tratamiento evacuador no excluye los tres casos con cotas reportadas en 1500 mUI/ml debido a que dicho indicador representa la disponibilidad del examen, no la utilidad de su valor.

Resultó significativa la asociación entre acotamiento de valores y el diagnóstico histopatológico ($\chi^2=5.86$, $p=0.027$). Los casos con acotamiento son más frecuentes en pacientes con diagnóstico de MH completa. Esto puede atribuirse a la mayor frecuencia de valores altos, los cuales requieren mayores diluciones y que

a falta de llevar a cabo el proceso completo, da lugar a un valor acotado en el momento en que no se procede a nuevas diluciones.

Dentro del grupo con MH completa, al comparar las distribuciones de valores de beta-HCG reportados exactos con los valores acotados no se hallaron diferencias significativas (U de Mann-Whitney: 284, $p=0.418$). En la Figura 1 se esbozan los valores exactos y acotados de beta-hCG previos al tratamiento para ambos tipos de MH. Las distribuciones de valores de beta-hCG en los casos con MH parcial y MH completa son significativamente diferentes (U de Mann-Whitney: 144, $p<0.0001$).

Por un lado se asumió que el valor real de beta-hCG en una paciente dada es muy cercano a la cota reportada, por lo tanto se eligió el valor de la cota como el valor de la medición de beta-hCG. Existe la posibilidad que el valor real desconocido en una paciente dada sea mucho mayor que el valor registrado como acotado. En la medida que sea mayores las diferencias entre los valores reales y los acotados, los estadísticos de resumen (media, mediana, etc.) calculados para la muestra subestimarán a los parámetros reales de la población. Por otro lado, se realizó la misma metodología de análisis a los datos descartando los valores acotados, considerándolos como valores perdidos.

En los demás casos con valores acotados se puede establecer con certeza que su valor es mayor que los casos con valores exactos reportados menores. Así como ejemplo, el valor acotado como superior a 75000 mUI/ml se puede afirmar como mayor a 2631 mUI/ml y así mismo con todos los valores exactos menores a 75000 mUI/ml, aunque no se puede afirmar nada respecto a su relación con los valores exactos mayores a 75000 mUI/ml ni con ninguno de los otros valores acotados ya que su valor real podría ser mayor que cualquiera de ellos.

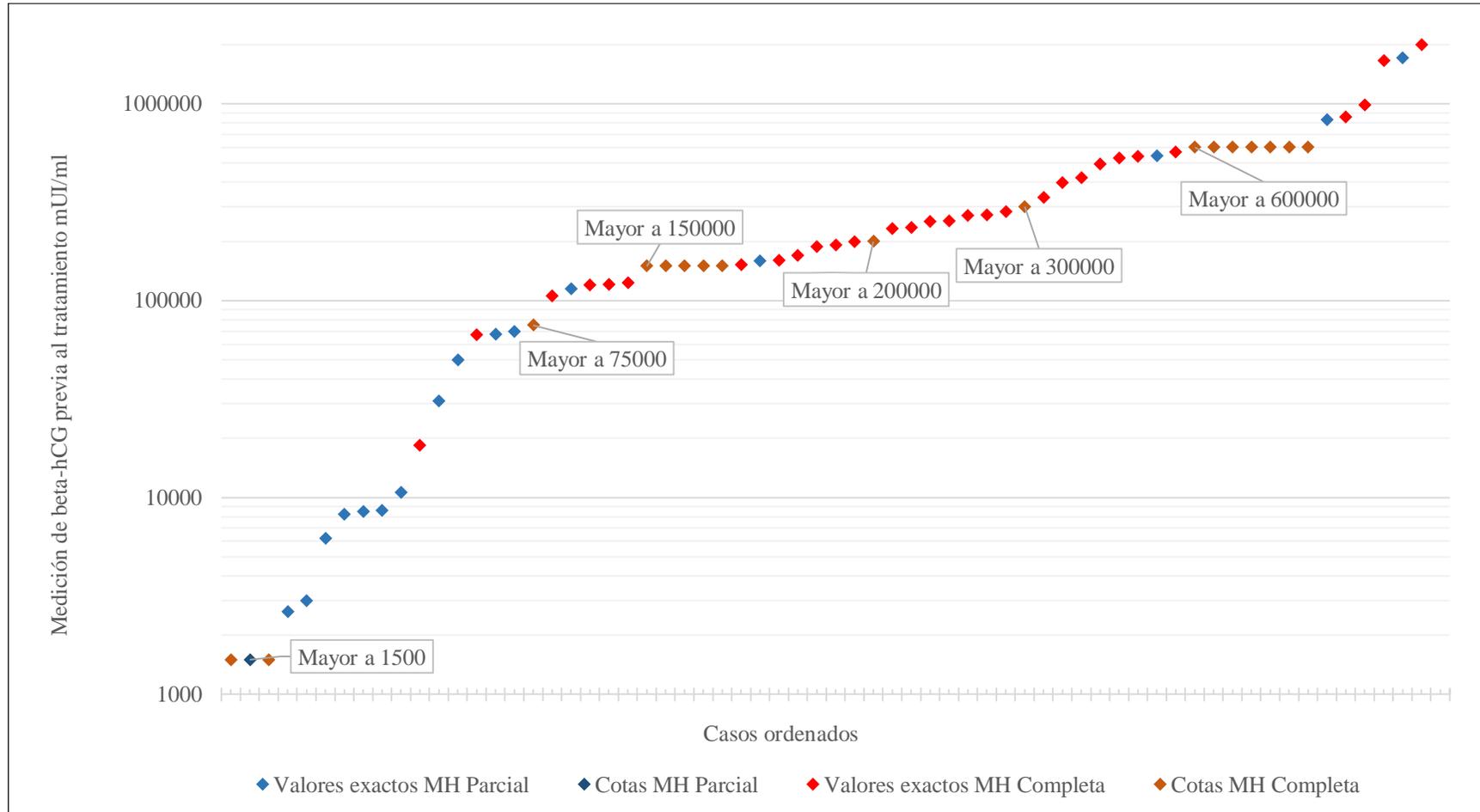
No existe una aproximación única a los valores acotados. Se asumió que el valor real de beta-hCG es muy cercano a la cota reportada, por lo tanto se eligió el valor de la cota como el valor de la medición de beta-hCG. Entre más alejada sea esa

suposición de la realidad la subestimación de los valores será mayor aumentado el sesgo.

En el gráfico 1 se muestran los valores exactos y acotados de beta-HCG en casos con diagnóstico de MH parcial y completa. Es claro el predominio de casos de MH completa (en rojo y ocre) con valores mayores que en los casos de MH parcial (en azul y verde). También se muestra el patrón en los valores acotados de asumir valores múltiplos de 75000 o de 100000.

El ordenamiento temporal de los casos no muestra patrones ni tendencias en relación con los valores de beta-hCG. El tipo de MH, la presencia de acotamiento en los valores de beta-hCG ni la indicación posterior de EMA-CO no variaron según el ordenamiento temporal de los casos.

Gráfica 1 Medición de beta-hCG pretratamiento. Valores exactos y acotados según diagnóstico histopatológico.



En 49 casos (96%) con diagnóstico de MH completa se encuentra disponible la medición de beta-hCG previa al tratamiento evacuador, mientras que en 17 casos (77%) está disponible de los casos con diagnóstico de MH parcial.

Se detectó un caso con valor atípico de beta-hCG reportado como superior a 240000000 mUI/ml, el cual fue descartado para las pruebas de normalidad debido a su desproporcionada influencia. Los valores de beta-hCG presentan una distribución con marcada asimetría positiva condicionada por la presencia de valores superiores a 600000 mUI/ml.

Se rechazó la hipótesis nula de normalidad para los valores de beta-hCG (Shapiro-Wilk: 0.693, $p < 0.0001$), incluso tras la transformación logarítmica (Shapiro-Wilk: 0.917, $p < 0.0001$). Igualmente se rechazó la hipótesis de normalidad para las demás variables continuas excepto para la edad gestacional.

La Tabla 4 muestra las medianas, rangos intercuartílicos y absolutos para las variables cuantitativas consideradas en la investigación según tipo de MH.

Tabla 3 Estadísticos de resumen para las variables cuantitativas

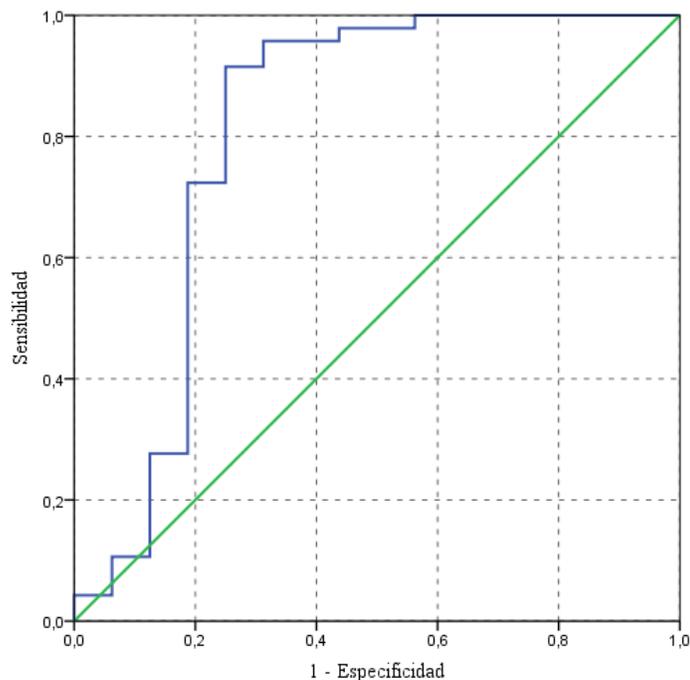
Variable		MH completa					MH parcial				
		Media	Mediana	IC95% Mediana	RIC	Rango absoluto	Media	Mediana	IC95% Mediana	RIC	Rango absoluto
Edad (en años)		24.7	22	18-26	11	33	24.3	21.5	18-24	9	34
Número gestaciones previas		1.6	1	0-1	2	10	1.4	1	0-2	2	10
Edad gestacional (en semanas)		13.8	13.6	11.6-14.6	6.0	16	14.8	13.2	11.4-17.1	5.5	15.4
Valor BHCG (en mUI/ml)	Sin cotas	401517	254280	169606 - 333920	332396	1970921	226282	40378.7	6193.86-114880	128345	1704169
	Cotas como exactos	390697*	270852	187478-395557	450000	1970921*					

* Excluyendo el valor máximo 240000000 mUI/ml; RIC: Rango intercuartílico

5.2.1.1. Curva ROC para beta-hCG pretratamiento. En la Figura 2 se muestra la curva ROC para la discriminación de los casos como MH completa según los valores de beta-hCG. El análisis de curva ROC demuestra el efecto discriminante significativamente mejor que el azar para la medición de beta-hCG, con un área bajo la curva de 0.809 (IC95% asintótico: 0.644 - 0.973).

Para el diagnóstico de MH completa se evaluaron varios puntos de corte. Un punto de corte en 120000 mUI/ml ofrece una sensibilidad del 91.5% y una especificidad del 75% para la clasificación de una mola hidatidiforme como completa, mientras que un punto de corte en 75000 mUI/ml ofrece una sensibilidad del 95.7% y una especificidad del 68.8% siendo los punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico en conjunto. Un punto de corte en 14480 mUI/ml tiene sensibilidad del 100% y especificidad del 56.5%, mientras que un punto de corte en 556195 mUI/ml tiene una especificidad del 87.5% con una sensibilidad del 27.7%.

Gráfica 2 Curva ROC para diagnóstico de MH completa según valor de beta-hCG previo al tratamiento



En la tabla siguiente se muestra la cantidad de casos de MH completa y parcial respecto a los valores de beta-hCG. Se destaca la alta probabilidad (valor predictivo positivo: 90%) de que un caso con un valor de beta-hCG mayor a 100000 mUI/ml, elegido al azar a partir de la muestra tenga diagnóstico de MH completa. Se reporta una baja frecuencia de casos (< 1%) con MH completa y valores menores a 100000 mUI/ml. Cerca de la tercera parte de los casos con MH parcial presentan valores mayores a 100000 mUI/ml.

Tabla 4 Casos con diagnóstico de MH completa y parcial según distintos puntos de corte de beta-hCG previo al tratamiento

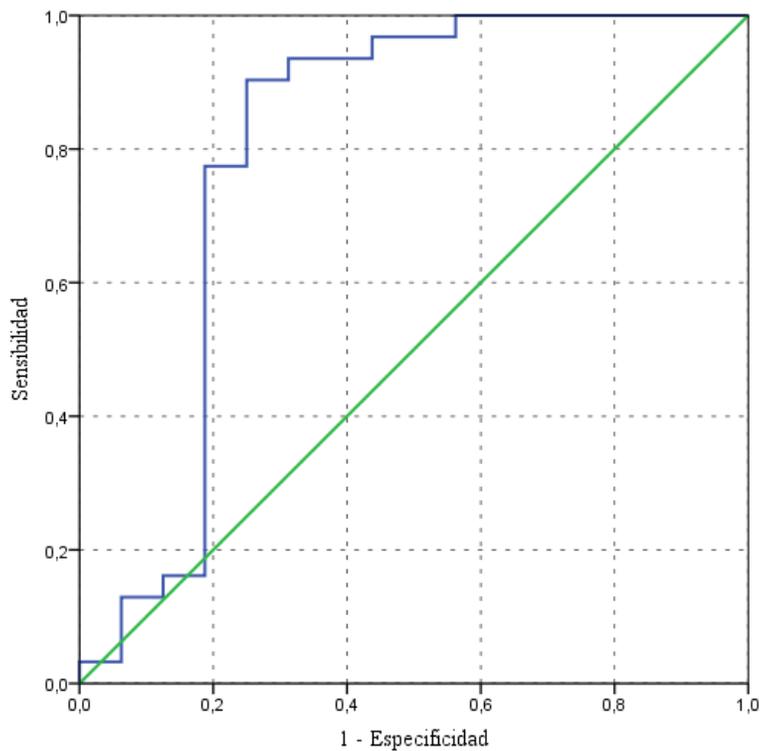
	Diagnóstico		Total
	MH completa	MH parcial	
< 75000	2 (15%)	11 (85%)	13
> 75000	45 (90%)	5 (10%)	50
Total	47	17	63

< 100000	2 (15%)	11 (85%)	13
> 100000	44 (90%)	5 (10%)	49
Total	46	17	62

< 120000	4 (29%)	12 (71%)	16
> 120000	42 (91%)	4 (9%)	46
Total	47	16	62

El análisis ROC excluyendo los valores acotados se muestra en la gráfica 3. El área bajo la curva es de 0.800 (IC95% asintótico: 0.630- 0.971), siendo de esta forma significativo y prácticamente idéntico al obtenido incluyendo los valores acotados.

Gráfica 3 Curva ROC para diagnóstico de MH completa según valor de beta-hCG previo al tratamiento (excluyendo casos con acotamiento)



5.2.2. Valores de beta-hCG posteriores al tratamiento. La disponibilidad de valores de beta-hCG posteriores al tratamiento es baja, tal como se muestra en las tablas 1 y 2. La disponibilidad de tales valores predomina en la primera semana, sobretodo en casos con diagnóstico de MH completa, con tendencia a ser infrecuentes al aumentar el tiempo. Por esta razón luego de la séptima semana se agruparon por meses. Se enfatiza el hecho que los casos descritos con mediciones para un periodo de tiempo en particular no corresponden a los casos de los otros

periodos. Asumiendo que no existieran razones que condicionaran la disponibilidad de valores en un periodo en particular, los datos representarían valores de beta-hCG tomados de muestras aleatorias, distintas e independientes de casos. Al ser bajo el tamaño muestral para la mayoría de periodos de tiempo, la presencia de valores atípicos afecta de mayor manera los estadísticos de resumen.

En la tabla 5 y gráfica 4 se describen los estadísticos de resumen más apropiados para los valores de beta-hCG. En muchos casos un valor inicial muy alto o una elevación ulterior de los valores de beta-hCG condicionan una mayor frecuencia de registros de beta-hCG. Los estadísticos escritos entre paréntesis corresponden a versiones de cómputos, descartando elevaciones marcadas en los valores de beta-hCG respecto a valores previos, y son los que se encuentran en la gráfica 4. Pese a que la media no corresponde a una medida apropiada para estos datos, el distanciamiento entre la media y la mediana permite dimensionar la presencia de los valores atípicos.

Existe una tendencia a la disminución de los valores de beta-hCG posterior al tratamiento a través del tiempo, pese a que incluyendo los valores atípicos, existe una gran dispersión en los valores. Excluyendo las elevaciones marcadas, la tendencia resulta mucho más clara, encontrándose un cambio marcado en la mediana entre la segunda y la tercera semana para los casos con diagnóstico de MH completa y entre la primera y la segunda semana para los casos con diagnóstico de MH parcial. Se evidencia que la variabilidad de los datos es cambiante, con mayor dispersión presente en la tercera semana y en las semanas sexta y séptima. Entre la tercera semana y los dos meses pos tratamiento, las mediciones de beta-hCG en los casos con MH parcial son notoriamente escasas.

Tabla 5 Estadísticos de resumen para valores de beta-hCG posteriores al tratamiento

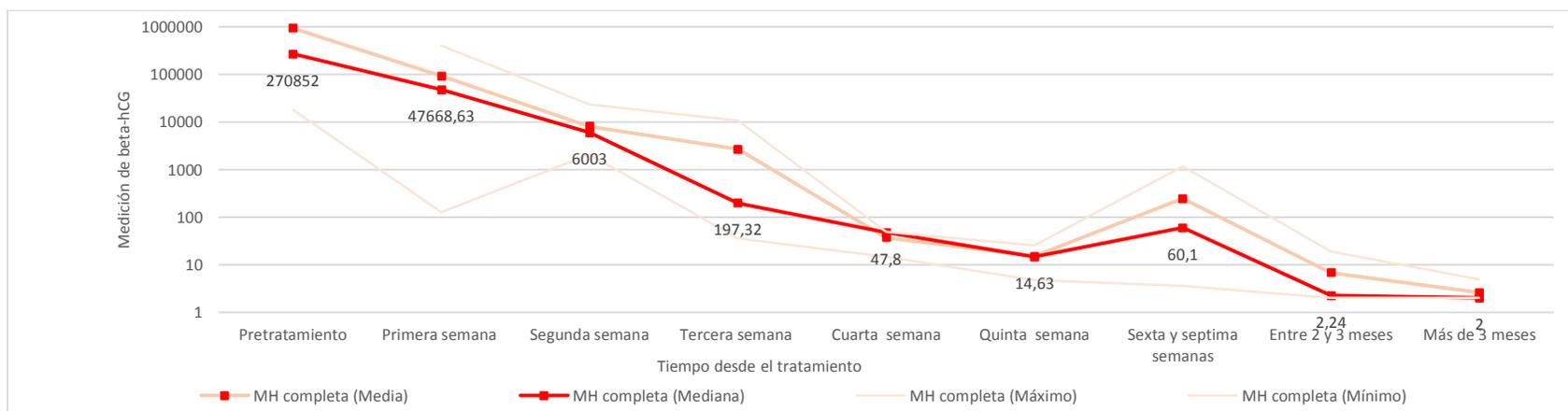
	MH completa			MH parcial		
	Media (Media corregida*)	Mediana (Mediana corregida*)	Rango (Rango corregido*)	Media (Media corregida*)	Mediana (Mediana corregida*)	Rango (Rango corregida*)
Primera semana (solo primera medición por caso)	92375.91	47668.63 (IC95%: [11117, 82704])	407581.8	49918.92	17916	212918.31
Primera semana (todas las mediciones)	78055.11	44174.97 (IC 95%: [17200, 66237])	407581.8			
Segunda semana	8127.8	6003	23750	980.31	128.5	4257.34
Tercera semana	2692.54	197.32	10864.2	161151.9 (1439.88)	67.29 (33.25)	799985.1 (5595.1)
Cuarta semana	6940.85 (37.13)	48.4 (47.8)	27637.39 (34.38)	N/d	N/d	N/d
Quinta semana	10745.57 (15)	17.25 (14.63)	53663.19 (20.99)	17.65	17.65	31.3
Sexta y séptima semanas	9333.2 (245.6)	149.6 (60.1)	40736.36 (1157.36)	23180 (N/d)	23180 (N/d)	N/d

Entre 2 y 3 meses	72661.57 (6.83)	2.48 (2.24**)	508588 (16.98)	3.81	3.81	N/d
Más de 3 meses	6575.29 (2.6**)	Menor a 2	36246 (3**)	2074 (2**)	Menor a 2	8288 (0**)

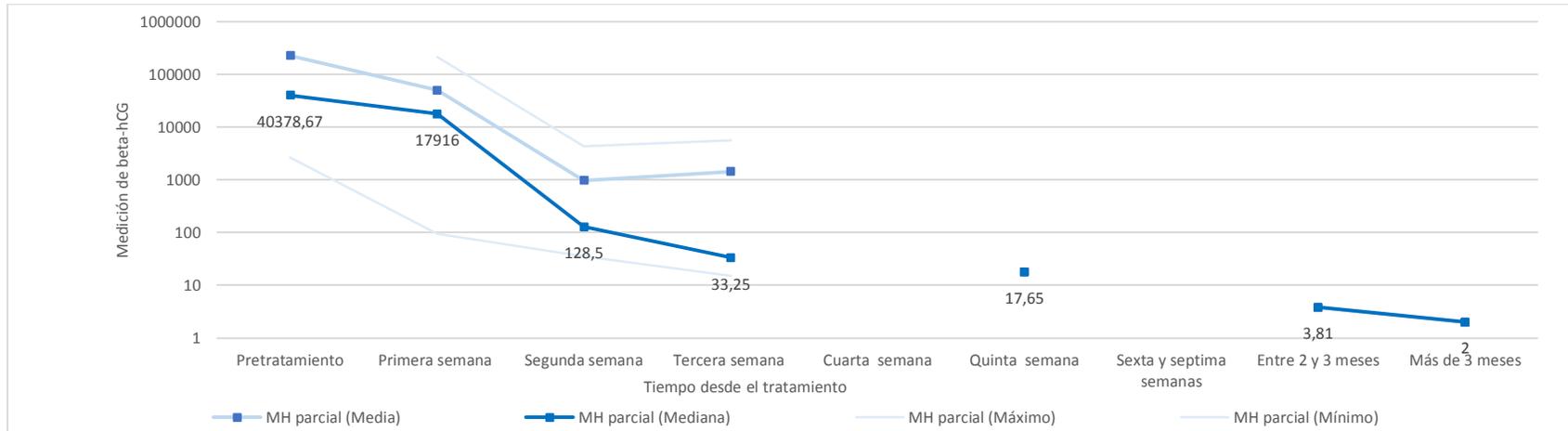
* Excluyendo casos con aumento respecto a valores previos, cuando no hay casos se omite.

** Presencia de los valores acotados (“Menor a 2” o “Menor a 5”)

Gráfica 4 Valores de beta-hCG en casos con MH completa según tiempo desde el tratamiento

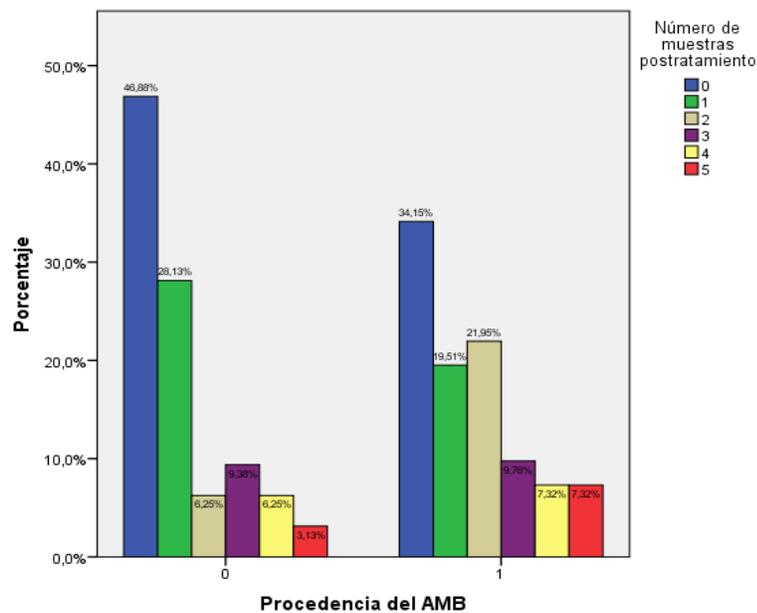


Gráfica 5 Valores de beta-hCG en casos con MH parcial según tiempo desde tratamiento



Se exploró la asociación entre el número de mediciones posteriores al tratamiento disponibles y las demás variables. La procedencia de fuera del área metropolitana de Bucaramanga (AMB) se asocia con mayor frecuencia de casos sin muestras pos tratamiento (47% vs 34%) así como también con menor disponibilidad de más de una muestra para cada caso (25% vs 46%) como se observa en la gráfica 6. Los casos en los que posteriormente se indicó régimen EMA-CO presentaron al menos dos mediciones disponibles posteriores al tratamiento, teniendo la mayoría más de tres mediciones. Los valores de beta-hCG previos al tratamiento se asocian positivamente con el número de muestras posteriores (Rho: 0.251, p=0.046). Se encuentra una correlación positiva significativa entre los valores pretratamiento y los valores a la primera semana (Rho: 0.542, p=0.005) y a la tercera semana (Rho: 0.967, p<0.000) pos tratamiento, y correlación no significativa a la segunda semana pos tratamiento (Rho: 0.619, p=0.102). La correlación se reduce luego de la cuarta semana posterior al tratamiento.

Gráfica 6 Porcentaje de casos con valores disponibles pos tratamiento según procedencia del AMB



5.3. ANÁLISIS BIVARIADO

En la tabla 5 se exhiben las pruebas de correlación para las variables cuantitativas y los valores de beta-hCG. No existe correlación significativa entre las variables cuantitativas con los valores de beta-hCG pre y pos tratamiento. Existe una correlación positiva significativa entre edad y el número de gestaciones (Rho: 0.711, $p < 0.0001$), así como entre una correlación negativa significativa entre la edad y las semanas de gestación (Rho: -0.214, $p=0.069$).

Tabla 6 Correlaciones entre variables cuantitativas

		Edad		Número gestaciones		Edad gestacional		Beta-hCG primera medición postratamiento	
		Rho	Valor p	Rho	Valor p	Rho	Valor p	Rho	Valor p
Beta-hCG	Descartando acotados	0.140	0.923	-0.152	0.303	-0.173	0.244	0.899	< 0.0001
	Cotas como exactos	0.210	0.872	-0.075	0.558	-0.195	0.126	0.744	< 0.0001

Las distribuciones de valores de edad (U de Mann-Whitney: 559, $p=0.981$) y de edad gestacional (U de Mann-Whitney: 506, $p=0.591$) no son significativamente diferentes según el tipo de MH. No existe asociación significativa entre el número de gestaciones y el tipo de MH (d de Somers: -0.35, $p=0.659$). Dado que el número de gestaciones presenta un elevado número de valores empatados, la prueba U de Mann-Whitney no es válida para establecer su asociación con el tipo de MH. Entre el valor de beta-hCG y la edad gestacional existe una correlación negativa no significativa (Rho de Spearman: -0.195, $p=0.126$).

En las tablas 4 a 29 se muestra los resultados de las comparaciones entre grupos de valores de beta-hCG según variables cualitativas y se esbozan las variables

cualitativas según el tipo de MH. No se halló ninguna asociación significativa entre variables cualitativas y el tipo de MH según prueba de independencia mediante el método exacto. La indicación posterior de EMA-CO presentó una asociación significativa con los valores de beta-hCG ($p=0.066$); no alcanzaron significancia las asociaciones con el hábito de fumar ($p=0.118$) y con la multiparidad ($p=0.111$). Cabe resaltar que ningún caso con medición de beta-hCG previa al tratamiento menor a 190000 mUI/ml presentó indicación posterior de régimen EMA-CO por parte de los médicos tratantes según lo reportado en la historia clínica.

No existe asociación significativa entre la condición de haber nacido en el área metropolitana de Bucaramanga (AMB) y el tipo de MH. Se demuestra sin embargo, que las mujeres con enfermedad molar en el AMB tienen significativamente menor edad y menor número de gestaciones previas en promedio. No parece haber una razón única que explique dicho comportamiento. No es posible determinar si la tendencia a la menor edad se presenta en la población general de gestantes o solo en aquellas con enfermedad molar. Asumiendo que en la población general de gestantes no existieran diferencias de edad, una explicación posible sería que las mujeres nacidas fuera del AMB solo consultan cuando presentan síntomas atípicos para un embarazo normal, siendo más fácilmente detectados por mujeres mayores o con antecedentes gestacionales, mientras que las mujeres jóvenes nacidas en el AMB asisten con mayor frecuencia a los servicios médicos sin tener en cuenta la sintomatología. Al no existir diferencias significativas en la edad según la procedencia del AMB se descarta la posibilidad de que la remisión sea selectiva de las mujeres mayores.

Existe una asociación significativa entre el haber nacido y ser procedente del AMB ($p<0.0001$). No existe asociación de otras variables con el nacimiento en el AMB. No existe asociación significativa entre el antecedente de aborto y el tipo de MH. Para el análisis con las variables cuantitativas que involucran el antecedente gestacional se descartaron los casos sin gestaciones previas al considerar que introducirían un sesgo de análisis al existir la imposibilidad de casos con antecedente

de aborto sin gestaciones previas. Se encontró que la edad es significativamente mayor en mujeres con antecedente de aborto ($p=0.066$).

No existe asociación significativa entre la condición de acotamiento en los valores de beta-hCG previos al tratamiento y el antecedente de cesárea ($p=0.594$).

El antecedente de enfermedad trofoblástica gestacional solo se presentó en casos con MH completa, sin embargo, debido a su baja frecuencia, la asociación no alcanzó significancia estadística.

Existe asociación significativa entre la condición de acotamiento y el valor de beta-hCG previo al tratamiento. Esa asociación está explicada por la asociación entre diagnóstico y la condición de acotamiento. Si se realiza la prueba U de Mann-Whitney solo en los casos con MH completa, no se demuestra asociación significativa entre la condición de acotamiento y el valor de beta-hCG previo al tratamiento ($p=0.418$).

Tabla 7 Prueba de independencia entre Nacimiento en AMB y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		
		MH completa	MH parcial	Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
Sí	19 (38%)	14 (39%)	5 (36%)	1.000
No	31 (62%)	22 (61%)	9 (64%)	

Tabla 8 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Nacimiento en AMB

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.468	No diferencia
	Cotas como exactos	0.516	No diferencia
Edad		0.004	Valores menores en casos nacidos en AMB
Número de gestaciones		0.001	Valores menores en casos nacidos en AMB
Edad gestacional		0.961	No diferencia

Tabla 9 Prueba de independencia entre Procedencia de AMB y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		
		MH completa	MH parcial	Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
Sí	41 (57%)	28 (55%)	13 (62%)	0.613
No	31 (43%)	23 (45%)	8 (38%)	

Tabla 10 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Procedencia de AMB

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.754	No diferencia
	Cotas como exactos	0.645	No diferencia
Edad		0.194	No diferencia
Número de gestaciones		0.006	Menos gestaciones previas en casos procedentes de AMB
Edad gestacional		0.838	No diferencia

Tabla 11 Prueba de independencia entre Antecedente de cesárea y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
Sí	9 (12%)	7 (14%)	2 (9%)	0.714
No	64 (88%)	44 (86%)	20 (91%)	

Tabla 12 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Nacimiento en AMB

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.037	Mayores en casos con antecedente de cesárea
	Cotas como exactos	0.194	No diferencia
Edad		0.568	No diferencia
Número de gestaciones		0.251	No diferencia
Edad gestacional		0.638	No diferencia

Tabla 13 Prueba de independencia entre Antecedente de aborto y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
Sí	10 (14%)	7 (14%)	3 (14%)	1.000
No	63 (86%)	44 (86%)	19 (86%)	

Tabla 14 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Antecedente de aborto

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.373	No diferencia
	Cotas como exactos	0.355	No diferencia
Edad		0.066*	Edades mayores en casos con antecedente de aborto
Número de gestaciones		0.435*	No diferencia
Edad gestacional		0.180*	No diferencia

*Excluyendo casos sin gestaciones previas

Tabla 15 Prueba de independencia entre Antecedente de enfermedad trofoblástica gestacional y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
Sí	3 (4%)	3 (6%)	0 (0%)	0.549
No	70 (96%)	48 (94%)	22 (100%)	

Tabla 16 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Antecedente de enfermedad trofoblástica gestacional

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.914	No diferencia
	Cotas como exactos	0.715	No diferencia
Edad		0.163 (0.627)	No diferencia (Tendencia a mayor edad)
Número de gestaciones		0.263 (0.930)	No diferencia
Edad gestacional		0.476 (0.602)	No diferencia

Tabla 17 Prueba de independencia entre Factor Rh y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
Positivo	58 (95%)	39 (95%)	19 (95%)	1.000
Negativo	3 (5%)	2 (5%)	1 (5%)	

Tabla 18 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Factor Rh

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.521	No diferencia
	Cotas como exactos	0.343	No diferencia
Edad		0.781	No diferencia
Número de gestaciones		0.975	No diferencia
Edad gestacional		0.687	No diferencia

Tabla 19 Prueba de independencia entre Grupo sanguíneo ABO y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
A	16 (26%)	11 (27%)	5 (25%)	0.184
B	8 (13%)	3 (7%)	5 (25%)	
O	37 (61%)	27 (66%)	10 (50%)	

Tabla 20 Prueba de independencia entre Presencia de Grupo B y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		
		MH completa	MH parcial	Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
B	8 (13%)	3 (7%)	5 (25%)	0.100
O	53 (87%)	38 (93%)	15 (75%)	

Tabla 21 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Grupo sanguíneo ABO

Variable		Ji- cuadrado de Kruskal-Wallis (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.282	No diferencia
	Cotas como exactos	0.425	No diferencia
Edad		0.838	No diferencia
Número de gestaciones		0.813	No diferencia
Edad gestacional		0.593	No diferencia

Tabla 22 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Nacimiento en AMB

Variable	Grupo B vs demás	U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.118	No diferencia (Tendencia a valores menores en casos con Grupo B)
	Cotas como exactos	0.207	No diferencia
Edad		0.584	No diferencia
Número de gestaciones		0.652	No diferencia
Edad gestacional		0.366	No diferencia

Tabla 23 Prueba de independencia entre Tabaquismo y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
Sí	5 (92%)	41 (93%)	15 (88%)	0.612
No	56 (8%)	3 (7%)	2 (12%)	

Tabla 24 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Tabaquismo

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.408	No diferencia
	Cotas como exactos	0.118	No diferencia (Tendencia a valores menores en casos con antecedente de tabaquismo)
Edad		0.980	No diferencia
Número de gestaciones		0.598	No diferencia
Edad gestacional		0.324	No diferencia

Tabla 25 Prueba de independencia entre Acotamiento en valor de beta-hCG y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
Sí	19 (29%)	18 (37%)	1 (6%)	0.015
No	47 (71%)	31 (63%)	16 (94%)	

Tabla 26 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Acotamiento en valor de beta-hCG

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-HCG	Cotas como exactos	0.051	Valores mayores en casos con acotamiento.
Edad		1.000	No diferencia
Número de gestaciones		0.118	No diferencia (Tendencia a valores mayores en casos con acotamiento)
Edad gestacional		0.927	No diferencia

Tabla 27 Prueba de independencia entre Indicación de EMA-CO y diagnóstico histopatológico

Categorías	Muestra completa	Diagnóstico		Valor p de prueba exacta de Fisher de independencia
		MH completa	MH parcial	
Sí	6 (8%)	5 (10%)	1 (5%)	0.661
No	67 (92%)	46 (90%)	21 (95%)	

Tabla 28 Pruebas de diferencia entre distribuciones para variables cuantitativas según Indicación de EMA-CO

Variable		U de Mann-Whitney (valor p)	Conclusión
Beta-hCG	Descartando acotados	0.093	Valores mayores en casos con indicación posterior de EMA-CO
	Cotas como exactos	0.066	Valores mayores en casos con indicación posterior de EMA-CO
Edad		0.011	Valores mayores en casos con indicación posterior de EMA-CO
Número de gestaciones		0.027	Valores mayores en casos con indicación posterior de EMA-CO
Edad gestacional		0.574	No diferencia

5.4. CONSIDERACIONES ADICIONALES

Los casos reportados en el presente estudio corresponden a todos los informes del departamento de patología del Hospital Universitario de Santander. A pesar de que dicha institución es el centro público de referencia de tercer nivel de atención en la región nororiente del país, y en particular del departamento de Santander, no todos los casos de ETG del departamento son tratados en la institución. Esto es debido a que muchos casos son tratados en niveles inferiores de complejidad, en otras instituciones públicas o privadas, o no tienen diagnóstico histopatológico. A pesar de lo anterior, la población de casos obtenida representa a los casos tratados en el Hospital Universitario de Santander, y su representatividad puede extenderse a los

casos tratados típicamente en un hospital público de segundo o tercer nivel de atención en Colombia. El diagnóstico y tratamiento de la MH requiere de la disponibilidad de realizar mediciones cuantitativas de beta-HCG y de servicio completo de ginecología con posibilidad de indicar legrado y quimioterapia simple.

Las características demográficas y la frecuencia relativa de las categorías de enfermedad trofobástica gestacional de la población estudiada concuerdan con las reportadas en otros estudios (7). En la literatura no se encuentra reporte de asociaciones significativas entre valores iniciales de beta-hCG y factores de riesgo para MH (4). Sin embargo, en el presente estudio el hábito de fumar y la multiparidad presentaron asociaciones no significativas. Debido a las limitaciones de tamaño muestral es posible que al contar con un mayor número de casos se pueda esclarecer estos hallazgos.

Existe la posibilidad de un subregistro de los casos con MH parcial basado en casos con diagnóstico inicial de aborto incompleto sin recepción de muestra para confirmación histopatológica pese a que su envío hace parte de práctica habitual de la institución.

Los valores séricos reportados de beta-hCG fueron tomados de las mediciones realizadas por el laboratorio clínico del HUS. Durante el periodo de duración del estudio existe la posibilidad de que se dieran cambios en el método de procesamiento y análisis de las muestras séricas a pesar de que se asume la comparabilidad directa de todas las mediciones independiente de cambios menores en su metodología. No se apreció ningún efecto importante del ordenamiento temporal de los casos en los valores de beta-hCG ni en las demás covariables.

6. CONCLUSIONES

La medición cuantitativa de los valores de beta-hCG en suero es importante en el contexto de la enfermedad trofoblástica gestacional. Presenta una capacidad adecuada aunque modesta para discriminar casos con MH completa y MH parcial. En los casos con MH completa es frecuente la medición beta-hCG aunque en muchos casos el valor exacto no fue reportado por el laboratorio, informando solo el valor acotado. Para los casos con MH parcial la medición cuantitativa de beta-hCG es menos frecuente por lo que es importante mantener un nivel de sospecha elevado. Valores altos de beta-hCG pretratamiento se asocian significativamente con requerimiento posterior de EMA-CO. Sin embargo, no se puede descartar que la presencia de valores altos condicione la decisión del médico tratante de la aplicación de EMA-CO.

Tanto la disponibilidad y el valor de las mediciones posteriores al tratamiento están asociados con el valor de las mediciones pretratamiento. El presente trabajo no permite evaluar directamente si los valores altos previos al tratamiento condicionan la decisión de solicitar con mayor frecuencia exámenes de control o un seguimiento más estrecho posterior al egreso hospitalario. También es posible que dada la correlación positiva entre los valores pre y postratamiento en las primeras semanas, sean estas últimas mediciones las que condicionen la mayor disponibilidad de registros.

Es necesario diseñar estrategias metodológicas que permitan abordar el problema de los valores acotados con el fin de reducir el posible sesgo introducido al tomar los valores acotados pese a que no se hallaron diferencias significativas entre los valores de los casos con y sin acotamiento. Se recomienda continuar con el seguimiento de los casos de enfermedad trofoblástica gestacional, así como también estandarizar la metodología de cuantificación de los valores de beta-hCG de forma que se pueda determinar el valor exacto cuando en la solicitud del examen se indique la sospecha de ETG.

BIBLIOGRAFÍA

ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The Lancet. Oncology*. 2003, Nov; 4(11): 670-678.

BERKOWITZ R, Goldstein D. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*. 2013, Jan; 128(1): 3-5.

BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP. Presentation and management of molar pregnancy. En: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS. *Gestational trophoblastic disease*. London.UK: Chapman and Hall. 1997 127-142

CORREA S, RUEDA Y, NAVAS L. Enfermedad trofoblástica gestacional. *Medunab*. 2008, Sep; 11(2): 140-148.

CORTÉS C, Ching R, Páez P, Rodríguez A, León H, Capasso S y col. La mola hidatiforme: un indicador de la situación sociodemográfica en salud sexual y reproductiva. *Informe quincenal Epidemiológico Nacional*. 30 de Junio de 2003; 8 (12): 199-204.

DEVILEE P, TAVASSOLI F, International Academy of P, World Health O, International Agency for Research on C. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.

GENEST DR, LABORDE O, BERKOWITZ RS et al. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991 78:402

LYBOL C, Thomas C, BULTEN J, VAN Dijck J, SWEEP F, Massuger L. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecologic Oncology*. 2011, Jan 1; 121334-338.

LURAIN J. 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*. 2010, Dec; 203(6): 531-539.

MOUTTE A, DORET M, HAJRI T, PEYRON N, CHATEAU F, GOLFIER F, et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecologic Oncology*. 2013, Mar; 128(3): 568-572.

NGAN H, KOHORN E, COLE L, KURMAN R, KIM S, SOPER J, et al. Trophoblastic disease. *International Journal Of Gynaecology And Obstetrics: The Official Organ Of The International Federation of Gynaecology And Obstetrics*. 2012, Oct; 119 Suppl 2S130-S136.

OSBORNE R, DODGE J. Gestational trophoblastic neoplasia. *Obstetrics and Gynecology Clinics Of North America*. 2012, June; 39(2): 195-212.

RAMÍREZ J, Orozco L, AGUDELO M. Mola hidatidiforme: validez del diagnóstico clínico. *Salud UIS*. 2000, Febrero; 32(1):27-29.

SEBIRE N, LINDSAY I. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. *Fetal & Pediatric Pathology*. 2010, Jan; 29(1): 30-44.

SCHLAERT JB, MORROW CP, KLETZKY OA, et at. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981 58: 478

SZULMAN AE, SURTI U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1982; 59:597-602.

SHIH I. Trophogram, an immunohistochemistry-based algorithmic approach, in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Annals Of Diagnostic Pathology*. 2007; (3): 228.

SHIH I. Review: Gestational trophoblastic neoplasia—pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncology*. 2007, Jan 1; 8642-650.

SHIH I, MAZUR M, KURMAN R. Gestational Trophoblastic Tumors and Related Tumor-Like Lesions. *Blaustein's Pathology Of The Female Genital Tract* 2011, Jan; 1075.

TSE K, CHAN K, TAM K, NGAN H. An update on gestational trophoblastic disease. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2012, Jan; 22(1): 7.

VAN TROMMEL NE, SWEEP F, SCHIJF C, MESSUGER L, THOMAS, C. Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnostic accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG α - and b-subunits, and their ratios. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 153:565–575.

VOLKAN U, ALPASLAN A, ALI G, CEYHUN N, ERGUL D, HUSEYIN SITKI T. A rare cause for gestational trophoblastic neoplasia: Placental site trophoblastic tumor. *Open Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 2013; (06): 451.

YUMRU A, Dinçgez B, ÖNDEŞ B, BOZYIĞIT A. Epidemiologic Characteristics and Management of Subjects Who Were Diagnosed with Trophoblastic Disease. *Erciyes Medical Journal / Erciyes Tip Dergisi*. 2012, Sep; 34(3): 106-110.

ANEXOS

ANEXO A. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE VARIABLES

Variable (Unidad de medida)	Tipo de variable	Definición para el estudio	Valores límites
Edad (Años)	Cuantitativa, discreta, de razón, independiente.	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico según la fecha de nacimiento.	14 - 44
Lugar de nacimiento y procedencia.	Cualitativa, discreta, nominal, independiente.	Lugar de nacimiento según documento de identidad.	Municipio y departamento.
Tipo de muestra	Cualitativa, discreta, nominal, independiente.	Tipo de muestra reportada en el informe de patología.	Legrado, placenta, histerectomía, otra.
Tipo de Enfermedad Trofoblástica Gestacional	Cualitativa, discreta, nominal, dependiente.	Diagnóstico consignado en el reporte de patología.	Mola hidatidiforme parcial, completa, invasiva, coriocarcinoma, tumor del lecho placentario, tumor trofoblástico epitelioide, otro.
Valores de β hCG (mUI/ml)	Cuantitativa, continua, de razón, dependiente.	Valores séricos registrados en informe	Cualquier número positivo

		de laboratorio durante el diagnóstico y manejo.	
Edad gestacional (Semanas)	Cuantitativa, continua, de razón, independiente.	Edad gestacional calculada por fecha de última regla o ecografía más temprana.	0 - 42
Grupo sanguíneo	Cualitativa, discreta, nominal, independiente.	Hemoclasificación según cédula o informe de laboratorio durante hospitalización.	A, B, AB, O

Variable (Unidad de medida)	Tipo de variable	Definición para el estudio	Valores límites
Antecedentes ginecológicos	Cuantitativa, discreta, de razón, independiente.	Cantidad de embarazos previos, abortos, partos, cesáreas, mortinatos y nacidos vivos	0 - 15
Antecedente de Enfermedad Trofoblástica Gestacional	Cualitativa, discreta, nominal, independiente.	Si ha sido diagnosticada o no con alguna entidad de la ETG previo al evento actual.	Si, No o Cual: Mola hidatidiforme parcial, completa, invasora, coriocarcinoma, tumor del lecho placentario, tumor trofoblástico epitelioide.
Antecedentes toxicológicos	Cualitativa, discreta, nominal, independiente.	Si la paciente consume o no cigarrillo.	Si o No.
Tratamiento con quimioterapia.	Cualitativa, discreta, nominal, independiente	Si la paciente recibió o no tratamiento complementario con EMA-CO.	Si o No.

ANEXO B. INSTRUMENTO DE TRABAJO PARA EL ESTUDIO

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL Y SU CORRELACIÓN CON LOS VALORES SÉRICOS DE BHCG EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2005 Y DICIEMBRE DE 2014.

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Formato No.: _____

Historia Clínica No.: _____

Edad: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ (dd/mm/aa)

Lugar de Nacimiento: _____

Procedencia: _____

Teléfono: _____

2. ANTECEDENTES

Gestaciones: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____

Abortos: _____ Mortinatos: _____ Nacidos vivos: _____

Antecedente de Enfermedad trofoblástica gestacional: Si _____ No _____

Cuál: _____

Grupo Sanguíneo: _____

Toxicológicos: Fuma: Si _____ No _____

3. DATOS DE HOSPITALIZACIÓN

Edad Gestacional al momento del diagnóstico: _____ semanas.

Valores de β hCG

Toma No.	Valor (mUI/ml)	Fecha (dd/mm/aa)	Pre tratamiento	Post tratamiento	Seguimiento
1					

2					
3					
4					

(Marcar con una X si la muestra es de antes del tratamiento, posterior al tratamiento o si es de seguimiento)

4. DIAGNÓSTICO

Fecha de procedimiento: ____/____/____ (dd/mm/aa)

Tipo de muestra: Legrado ____ Placenta ____ Histerectomía ____

Otra: _____

Diagnóstico Histopatológico:

1. Mola Hidatidiforme Pacial (MHP): ____
2. Mola Hidatidiforme Completa (MHC): ____
3. Mola Hidatidiforme Invasiva (MHI): ____
4. Coriocarcinoma (CC): ____
5. Tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP): ____
6. Tumor trofoblástico epitelióide (TTE): ____
7. Otro: _____

5. RECIBIÓ TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA (EMA-CO) SI ____ NO ____

FORMULARIO DILIGENCIADO POR:

FECHA: ____/____/____ (DD/MM/AA)