

Factores de riesgo, diagnóstico histológico y concentraciones de beta-hCG en pacientes con mola hidatiforme

Carlos Alberto García Ramírez*
Eulalia Rangel**
Hugo Alexander Torres Mantilla***

*Médico Patólogo. Departamento de Patología Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

**Médico. Residente III año de Patología. Departamento de Patología Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

***Médico. Magíster Scientiae en Estadística. Docente Departamento de Matemáticas y Física Universidad de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia

Correspondencia: Dra. Eulalia Rangel. Dirección: Carrera 31 #21-28. Edificio Sorrento. Bucaramanga. Santander. Colombia. Correo electrónico: eurang@hotmail.com.

Resumen

Introducción: la mola hidatiforme es la forma más común de enfermedad trofoblástica gestacional. La cuantificación de beta-hCG sérica tiene importante valor en su diagnóstico y pronóstico, no obstante en Colombia no se cuenta con referencias de sus niveles según el tipo de mola o factores de riesgo. **Objetivo:** estudiar el comportamiento de los valores de beta-hCG según el tipo de mola y los factores de riesgo. **Materiales y Métodos:** se estudiaron 74 casos con diagnóstico de mola hidatiforme en el departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander entre los años 2005 y 2014. Se registró a partir de los datos proporcionados por la historia clínica: hábito de fumar, hemoclasificación, indicación de régimen EMA-CO, antecedentes sociodemográficos y ginecoobstétricos y la concentración de beta-hCG previa al tratamiento evacuador. **Resultados:** 63 casos presentaron mediciones válidas de beta-hCG. En el análisis se utilizaron pruebas no paramétricas con un nivel de significancia del 10%. La mediana de beta-hCG para mola completa y parcial fue 270 852 UI/L y 40 379 UI/L respectivamente. Hubo una diferencia significativa para los valores de beta-hCG entre grupos de mola ($p < 0,0001$). Para el diagnóstico de mola completa un punto de corte de 170 000 U/L presentó una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 75%. La indicación de EMA-CO presentó una asociación significativa con los valores de beta-hCG ($p = 0,066$); no alcanzaron significancia las asociaciones con el tabaquismo ($p = 0,118$) y la multiparidad ($p = 0,111$). **Conclusión:** la cuantificación de beta-hCG ayuda a clasificar el tipo de mola aunque su rendimiento diagnóstico es modesto. *MÉD.UIS. 2018;31(1):39-46.*

Palabras clave: Mola Hidatiforme. Gonadotropina Coriónica Humana de Subunidad beta. Enfermedad Trofoblástica Gestacional.

Risk factors, histological diagnosis and beta-hCG concentrations in patients with hydatidiform mole

Abstract

Introduction: hydatidiform mole is the most common form of gestational trophoblastic disease. The quantification of serum beta-hCG has important value in its diagnosis and prognosis, however in Colombia there are no references of its values according to the type of mole or risk factors. **Objective:** to study the behavior of beta-hCG values according to the type of mole and the risk factors. **Materials and Methods:** 74 cases with diagnosis of hydatidiform mole were studied in the pathology department of the Industrial University of Santander between 2005 and 2014. It was recorded from the data provided by the clinical history: smoking habit, blood sample, indication of the EMA-CO regimen, sociodemographic and gynecologic-obstetric antecedents and the beta-hCG concentration prior to the evacuation treatment. **Results:** 63 cases presented valid measurements of beta-hCG. In the analysis nonparametric tests with a level of significance of 10% were used. The median beta-hCG for complete and partial mole was 270 852 IU / L and 40 379 IU / L respectively. There was a significant difference for beta-hCG values between mole groups ($p < 0.0001$). For the diagnosis of complete mole, a cut-off point of 170,000 U / L showed a sensitivity of 91.5% and a specificity of 75%. The EMA-CO indication showed a significant association with beta-hCG values ($p = 0.066$); associations with smoking ($p = 0.118$) and multiparity ($p = 0.111$) were not significant. **Conclusion:** the quantification of beta-hCG helps to classify the type of mole although its diagnostic performance is modest. *MÉD.UIS. 2018;31(1):39-46.*

Keywords: Hydatiform Mole. Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human. Gestational Trophoblastic Disease.

¿Cómo citar este artículo?: García CA, Rangel E, Torres HA. Factores de riesgo, diagnóstico histológico y concentraciones de beta-hCG en pacientes con mola hidatiforme. MÉD.UIS. 2018;31(1):39-46.

Introducción

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) agrupa un conjunto de anormalidades que tienen en común la proliferación excesiva de tejido trofoblástico^{1,2} siendo la Mola Hidatiforme (MH) la condición más frecuente y que se caracteriza por hipertrofia trofoblástica y edema de las vellosidades coriónicas. Esta a su vez se divide en MH completa y MH parcial según el grado de extensión de la hipertrofia y la afectación de las vellosidades³. La primera es más frecuente y presenta mayor riesgo de enfermedad persistente y malignización^{1,2}, mientras que la MH parcial frecuentemente pasa desapercibida como otras causas de hemorragia en primer trimestre sin recibir tratamiento o seguimiento apropiados.

En Colombia, la estimación disponible acerca de la incidencia de ETG es de base hospitalaria y arroja un valor de 3,73 casos por cada 1000 embarazos⁴. Se considera que las estimaciones poblacionales probablemente sean similares a las reportadas en los Estados Unidos, con una cifra aproximada de 1 por cada 1000 embarazos⁵. En cuanto a la información epidemiológica de la ETG en el departamento de Santander, es escasa y no involucra la cuantificación de la beta-hCG⁶. En el 2003 la Organización Mundial de la Salud clasifica la ETG teniendo en cuenta sus características histológicas en tres categorías⁷ como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación histológica de la ETG.

| | |
|---|---|
| Embarazos molares | Corresponde a los diferentes tipos de Mola Hidatiforme: completa, parcial, invasiva y metastásica |
| Neoplasias trofoblásticas | Comprenden el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del lecho placentario y el tumor trofoblástico epiteliode |
| Lesiones trofoblásticas no molares | No son neoplásicas e incluyen el nódulo o placa del lecho placentario y la reacción exagerada del lecho placentario |

Fuente: Organización Mundial de la Salud⁷.

Existe un riesgo aumentado de padecer ETG en mujeres menores y mayores de 20 y 40 años respectivamente, con antecedente de ETG o de abortos espontáneos^{2,5}.

Otros factores no confirmados pero mencionados en la literatura incluyen el grupo sanguíneo A o AB^{8,9}, el uso de anticonceptivos orales⁵, el tabaquismo¹⁰, el nivel socioeconómico⁵ y la dieta deficiente en beta-carotenos¹¹.

Los valores altos de beta-hCG, en particular superiores a 100 000 UI/L están asociados a abundante proliferación de tejido trofoblástico y suelen tener con mayor frecuencia síntomas^{2,3,12}. 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 ausentes. Además, éstas producen beta-hCG en menor cantidad respecto a las MH completas pese a que producen cantidades similares de hCG¹³.

Pese a que se necesita una confirmación histológica posterior^{2,3}, la aplicación del tratamiento de evacuación solo requiere la presencia de hallazgos clínicos y la cuantificación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (beta-hCG)^{2,12}. Aun así, existe la posibilidad de enfermedad residual persistente con probabilidad de invadir o metastatizar, en cuya presencia la quimioterapia debe complementar el manejo. Es probable, que los valores mayores previos al tratamiento condicionen en el médico tratante la decisión de aplicar quimioterapia profiláctica independiente de la reducción posterior de concentraciones de beta-hCG¹².

La capacidad de la cuantificación de las concentraciones de beta-hCG de discriminar el tipo de MH, no ha sido establecida en la región^{1,6} al igual que los factores que determinan su comportamiento. La presente investigación estudia el comportamiento de las concentraciones de beta-hCG previas al tratamiento evacuador en relación al tipo histológico de MH y factores de riesgo para el desarrollo de ETG.

Materiales y métodos

Clasificación de los casos

Se realizó un estudio transversal observacional en el que se utilizó la base de datos de las muestras

Enero-abril

del departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander correspondientes al periodo comprendido entre enero de 2005 a diciembre de 2014. El criterio de inclusión fue el diagnóstico histopatológico de MH, mientras que se excluyeron los casos donde la cuantificación de las concentraciones de beta-hCG no estuvo disponible o no resultara informativa y los casos donde el diagnóstico del tipo de MH no fuera establecido. El diagnóstico histopatológico de los especímenes fue corroborado en todos los casos por un médico patólogo con experiencia. A partir de los informes de histopatología se registró la información relacionada con la fecha de toma de la muestra, el tipo de la misma (legrado, histerectomía, placenta, etc.) y el diagnóstico histológico (MH parcial o completa).

Recolección de la información

La búsqueda de los datos se realizó obteniendo las historias clínicas de los casos previamente identificados con diagnóstico de ETG en el archivo del Hospital Universitario de Santander (HUS). Se ubicaron los registros de notas médicas y resultados de laboratorio en fechas próximas a las 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 (etopósido, metotrexato, dactinomicina, ciclofosfamida y vincristina) y valores de beta-hCG séricos previos al tratamiento evacuador que originó la muestra de patología.

Es necesario apuntar la existencia de acotamiento en los valores reportados, es decir, casos en los que el registro de laboratorio no reportaba el valor exacto de la medición de beta-hCG, sino un número con la anotación que el valor real de beta-hCG era superior al mismo, por ejemplo: “Mayor a 5000 UI/L”. Para el análisis estadístico se asumió que el valor real fue equivalente a la cota reportada en los 16 casos restantes con MH completa y valores acotados.

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 su fiabilidad. 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 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 chi cuadrado de independencia, prueba U de Mann-Whitney, análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis y coeficiente de correlación Rho de Spearman. La elección de los métodos estadísticos se realizó según la adecuación del supuesto de normalidad para el cual se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk y el análisis de la curva de distribución. Además, se hizo un análisis de curva ROC para evaluar la capacidad de la concentración de beta-hCG con el fin de discriminar la MH completa y determinar la sensibilidad y especificidad de cada punto de corte. El nivel de significancia elegido *a priori* fue de 10%, aunque los valores de *p* fueron reportados. El análisis estadístico se llevó a cabo con Microsoft Excel 2013, Stata 12 y SPSS 21.

Resultados

En total 74 casos fueron diagnosticados como MH de los cuales 51 correspondían a completa, 22 a parcial y 1 caso fue indeterminado. En 63 casos se obtuvo de la historia clínica el registro de medición de beta-hCG previo al tratamiento evacuador, luego de excluir tres casos con cotas sin valor informativo, entre los cuales 47 (75%) tenían diagnóstico de MH completa y 16 (25%) de MH parcial. El ordenamiento temporal de los casos no mostró patrones ni tendencias en relación con los valores de beta-hCG, el tipo de MH, la presencia de acotamiento en los niveles de beta-hCG ni la indicación posterior de EMA-CO. La presencia de acotamiento en el reporte de la concentración de la beta-hCG afectó a 18 casos (37%) con MH completa y a un caso (5%) con MH parcial. Se descartaron los valores de tres casos (2 MH completa y 1 MH parcial) con valores de beta-hCG acotados como mayores a 1500 UI/L los cuales no aportaron información alguna.

Se detectó un valor atípico de beta-hCG reportado como superior a 24 000 000 UI/L, el cual fue descartado para las pruebas de normalidad debido a su desproporcionada influencia. Los valores de beta-hCG presentaron una distribución con marcada

asimetría positiva condicionada por la presencia de valores superiores a 600 000 UI/L. La hipótesis nula de normalidad para los valores de beta-hCG (Shapiro-Wilk: 0,693, $p < 0,0001$) fue rechazada, incluso tras la transformación logarítmica (Shapiro-Wilk: 0,917,

$p < 0,0001$), al igual que la de normalidad para las demás variables continuas excepto para la edad gestacional. Estos valores fueron mayores en los casos de MH completa comparados con los de MH parcial (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Medidas de resumen para variables cuantitativas.

| Variable | MH completa | | | | MH parcial | | | |
|-------------------------------|-------------|---------------|--------|----------------|------------|------------------|--------|----------------|
| | Mediana | IC95% Mediana | RIC | Rango absoluto | Mediana | IC95% Mediana | RIC | Rango absoluto |
| Edad (en años) | 22 | 18-26 | 11 | 33 | 21,5 | 18-24 | 9 | 34 |
| Número gestaciones previas | 1 | 0-1 | 2 | 10 | 1 | 0-2 | 2 | 10 |
| Edad gestacional (en semanas) | 13,6 | 11,6-14,6 | 6,0 | 16 | 13,2 | 11,4-17,1 | 5,5 | 15,4 |
| Valor BHCG (en UI/L) | 270852 | 187478-395557 | 450000 | 1970921* | 40378,7 | 6193,86 - 114880 | 128345 | 1704169 |

* Excluyendo como valor máximo 2400000 UI/L; RIC: Rango intercuartílico. Fuente: autores.

Se encontró una asociación significativa entre acotamiento de valores y el diagnóstico histopatológico ($\chi^2 = 5,86$, $p = 0,27$). Dentro del grupo con MH completa, al comparar las distribuciones de valores exactos de beta-HCG reportados con los acotados no se hallaron diferencias significativas (U de Mann-Whitney: 284, $p = 0,418$).

Al comparar las curvas de valores beta-hCG, tanto exactos como acotados, para los casos de MH parcial y completa, se encontró una diferencia significativa (U de Mann-Whitney: 144, $p < 0,0001$) (Ver Figura 1).

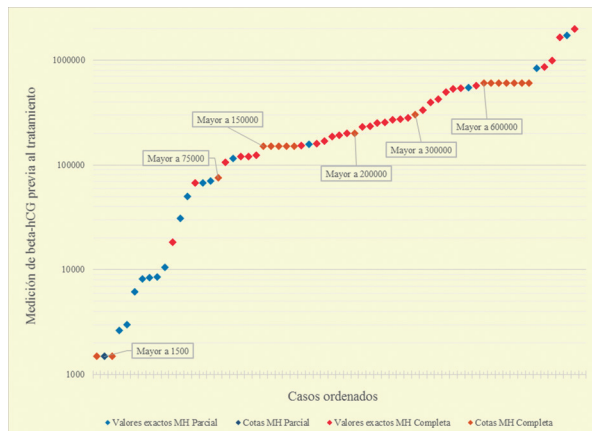


Figura 1. Medición de beta-hCG previa al tratamiento. Se muestran los valores exactos y acotados de beta-hCG previos al tratamiento en casos con diagnóstico de mola hidatidiforme completa y parcial. Fuente: autores.

La Figura 2 muestra la curva ROC para la discriminación de los casos de MH completa y parcial según los valores de beta-hCG, detallando el rendimiento diagnóstico de diversos puntos de corte (los valores fueron aproximados al múltiplo de 2000 UI/L inferior más cercano con idéntico rendimiento). Un punto de corte en 100 000 UI/L (el más utilizado en la literatura) ofreció una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 68,8%.

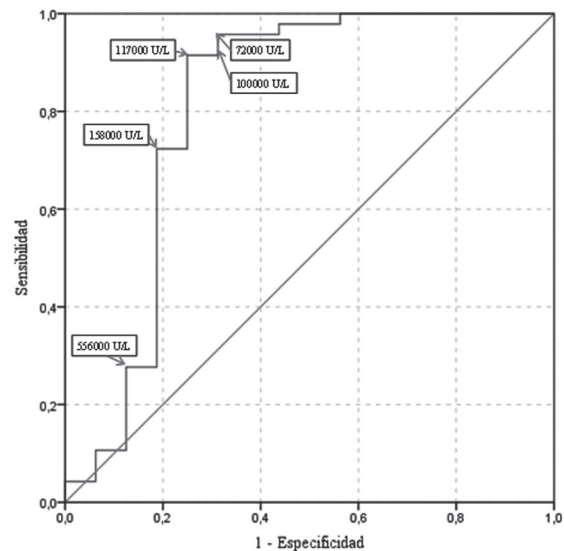


Figura 2. Curva ROC de la medición de beta-hCG. Se muestra el rendimiento diagnóstico para la discriminación de casos de MH completa y parcial según valores de beta-hCG previos al tratamiento. Fuente: autores.

Enero-abril

La probabilidad de que un caso con valor de beta-hCG mayor a 100 000 UI/L tuviese un diagnóstico de MH completa fue alta (valor predictivo positivo = 90%) comparado con la de MH parcial, en la cual dicha situación se presentó en cerca de la tercera parte de los casos (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Relación de casos según valores de beta-hCG para cada diagnóstico histopatológico.

| Valor de beta-hCG | Diagnóstico | | Total |
|-------------------|-------------|------------|-------|
| | MH completa | MH parcial | |
| < 100 000 UI/L | 3 (15%) | 11 (85%) | 14 |
| > 100 000 UI/L | 44 (90%) | 5 (10%) | 49 |

Fuente: autores.

Las distribuciones de valores de edad (U de Mann-Whitney: 559, $p=0,981$) y semanas de gestación (U de Mann-Whitney: 506, $p=0,591$) no fueron significativamente diferentes según el tipo de MH, al igual que la asociación entre el número de gestaciones y el tipo de MH (d de Somers: -0,35, $p=0,659$). Esta última, porque presentó un elevado número de valores empatados en la prueba U de Mann-Whitney. Respecto al valor de beta hCG, no hubo una asociación significativa con la edad gestacional (Rho de Spearman: -0,195, $p=0,126$) (Ver Tabla 4).

Respecto a las variables cualitativas y su relación con los valores de beta-hCG, fue significativa para la indicación posterior de EMA-CO ($p=0,066$) y no alcanzó significancia con el hábito de fumar ($p=0,118$) y multiparidad ($p=0,111$) (Ver Tabla 5). Cabe resaltar que ningún caso con medición de beta-hCG previa al tratamiento menor a 190 000 UI/L tuvo indicación posterior de dicho régimen por parte de los médicos tratantes según lo reportado en la historia clínica; no se halló ninguna asociación significativa entre estas variables y el tipo de MH según prueba de independencia mediante el método exacto.

Discusión

Los casos reportados en el presente estudio corresponden a todos los informes del departamento de patología de material referido desde el HUS. Se considera muy poco probable que algún caso de enfermedad trofoblástica del HUS que haya sido sometido a tratamiento evacuador (legrado, aspiración o histerectomía) no esté representado en la base de datos del departamento, pues la institución es el centro público de referencia de

tercer nivel de atención en la región nororiental del país, y en particular del departamento de Santander.

Tabla 4. Asociación entre valores de beta-hCG y factores de riesgo para ETG.

| Variable | Diferencia en distribución de valores de beta-hCG según prueba U de Mann-Whitney por variables | |
|--|--|---------|
| | Estadístico U | Valor p |
| Nacimiento en AMB | 184,5 | 0,516 |
| Procedencia de AMB | 470 | 0,645 |
| Antecedente de gestación previa | 415 | 0,318 |
| Multiparidad (≥ 4 gestaciones previas) | 165 | 0,111 |
| Cesárea previa | 138 | 0,194 |
| Aborto previo | 220 | 0,355 |
| ETG previa | 80 | 0,715 |
| Factor Rh | 49 | 0,343 |
| Grupo ABO* | 1,71 | 0,425 |
| Hábito de fumar | 34 | 0,118 |
| Indicación posterior de EMA-CO | 94 | 0,066 |

*Resultados reportados corresponden a prueba de Kruskal-Wallis por tratarse de una variable politémica.

Fuente: autores.

Las características demográficas y las frecuencias relativas de cada tipo histológico de MH en la muestra estudiada son cercanas a las reportadas en otros estudios; sin embargo, la edad gestacional fue ligeramente mayor en este trabajo^{11,14-19}. De igual manera la mediana y el rango de las concentraciones de beta-hCG previos al tratamiento fueron similares a los observados en la literatura¹⁴⁻²⁰. Sin embargo, en los estudios consultados no se describe la presencia o ausencia de datos acotados para las concentraciones de beta-hCG siendo probable que hayan asumido el valor reportado como si fuera exacto o este hubiese sido excluido o inexistente debido a que el laboratorio no las reporta.

El rendimiento diagnóstico de la concentración de beta-hCG para clasificar entre MH completa y parcial es aceptable aunque modesto (AUC=0,809, IC 95%: 0,644-0,973), coincidiendo con los hallazgos de Van Trommel et al. quien con 109 casos de MH

completa y 26 de MH parcial reporta un área bajo la curva de 0,797 en el análisis de curva ROC, siendo significativamente mejor que el azar para distinguir entre las dos entidades²¹.

En el presente estudio se encontró que el punto de corte de 117 000 UI/L ofreció mejor precisión

diagnóstica (sensibilidad 91,5%, especificidad 75%) en comparación con el de 100 000 UI/L, utilizado habitualmente como referencia. Es importante resaltar que un alto porcentaje (93,7%) de las pacientes con MH completa presentaron niveles superiores a 100 000 UI/L en contraste con lo referido en otros estudios¹⁵⁻¹⁷.

Tabla 5. Frecuencias absolutas y relativas de categorías de variables cualitativas según diagnóstico.

| Variable | Categorías | Diagnóstico | | |
|--|------------|-------------|------------|--|
| | | MH completa | MH parcial | Valor <i>p</i> de prueba exacta de Fisher de independencia |
| Nacimiento en AMB | Sí | 14 (39%) | 5 (36%) | 1,000 |
| Procedencia de AMB | Sí | 28 (55%) | 13 (62%) | 0,613 |
| Antecedente de gestación previa | Sí | 31 (61%) | 12 (55%) | 0,796 |
| Multiparidad (≥ 4 gestaciones previas) | Sí | 9 (18%) | 2 (9%) | 0,486 |
| Cesárea previa | Sí | 7 (14%) | 2 (9%) | 0,714 |
| Aborto previo | Sí | 7 (14%) | 3 (14%) | 1,000 |
| ETG previa | Sí | 3 (6%) | 0 (0%) | 0,549 |
| Factor Rh | Negativo | 2 (5%) | 1 (5%) | 1,000 |
| | Positivo | 39 (95%) | 19 (95%) | |
| Grupo ABO | A | 27 (66%) | 10 (50%) | 0,184 |
| | B | 11 (27%) | 5 (25%) | |
| | O | 3 (7%) | 5 (25%) | |
| Hábito de fumar | Sí | 3 (7%) | 2 (12%) | 0,612 |
| Indicación posterior de EMA-CO | Sí | 5 (10%) | 1 (5%) | 0,661 |

AMB= Área Metropolitana de Bucaramanga.

EMA-CO= Etopósido, Metotrexato, Dactinomicina, Ciclofosfamida y Vincristina.

Fuente: autores.

En cuanto a los de MH completa, una revisión de 153 pacientes reporta que cerca del 50% tuvieron concentraciones mayores a 100 000 UI/L¹⁶. La revisión de Berkowitz y Goldstein de 858 mujeres con MH completa revela que aproximadamente el 40% presentan valores de beta-hCG mayores a 100 000 UI/L al momento de la consulta¹⁵, adicionalmente un 7% de los casos manifestaron síntomas de hipertiroidismo como resultado de los niveles elevados de beta-hCG, no obstante una posterior revisión entre los años 1988 y 1993 no encontró ningún caso con hipertiroidismo atribuido al diagnóstico más precoz²².

En otro de los trabajos en base a 77 pacientes con MH se reporta, para la medición previa al tratamiento evacuador, una mediana superior a los 100 000 UI/L

y una alta heterogeneidad en las concentraciones medidas comparable con la encontrada en el presente estudio¹⁷.

Respecto a los casos con MH parcial, el presente estudio halló que el 31% tuvieron concentraciones iguales o mayores a 100 000 UI/L. 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 100 000 UI/L. Adicionalmente, se anota que solo en cinco existió la impresión diagnóstica inicial de enfermedad trofoblástica, siendo en la gran mayoría aborto diferido o incompleto¹⁸. En otro estudio que incluía 201 mujeres con diagnóstico de MH parcial, solamente el 7% había recibido diagnóstico preoperatorio correcto¹⁹.

Enero-abril

Factores como la edad gestacional, el tabaquismo, el índice de masa corporal, la paridad, el peso placentario y la presencia de síntomas de hiperémesis gravídica han sido asociados significativamente con las concentraciones de beta-hCG en mujeres con embarazos no complicados²³. En la literatura no se encuentran reportes de asociaciones significativas entre valores iniciales de beta-hCG en casos de MH y factores de riesgo para ETG^{5,9,24}. En el presente estudio tanto el hábito de fumar como la multiparidad presentaron asociaciones no significativas con las concentraciones de beta-hCG.

Un estudio en Brasil describe que el riesgo de enfermedad persistente en los casos con niveles de beta-hCG superiores a 100 000 UI/L, aumenta 2,9 veces respecto a aquellos con niveles inferiores²⁴ e igualmente resalta su asociación significativa con la ausencia de factor Rh. En contraste, el antecedente de aborto recurrente y el grupo sanguíneo ABO no están asociados. Los autores no relatan ningún hallazgo relevante entre factores de riesgo de ETG y niveles de beta-hCG²⁴.

Los valores mayores de beta-hCG previos al tratamiento evacuador estuvieron asociados a la posterior indicación reportada en la historia de EMA-CO. Estos hallazgos coinciden con el valor pronóstico atribuido a las altas concentraciones de beta-hCG previas al tratamiento^{2,11}. Sin embargo la indicación del régimen EMA-CO, probablemente se encuentra muy condicionada por el juicio clínico que involucra dichos niveles, por lo tanto, el presente estudio no puede confirmar dicha utilidad pronóstica.

Existe la posibilidad de un subregistro de casos, en particular de MH parcial, basado en casos con diagnóstico inicial de aborto incompleto sin recepción de muestra para confirmación histopatológica pese a que es habitual en la institución. Un estudio de 3 846 legados obstétricos entre los años 1995 y 1998 realizados en Bucaramanga en la misma institución del presente estudio, encontró 51 casos con diagnóstico de MH confirmado por histopatología de los cuales el 62,7% fue detectado mediante el estudio clínico pese a su alta especificidad¹³. En el actual trabajo se documentaron siete casos en los que no se reportaron niveles beta-hCG previos al tratamiento, dos de ellos tuvieron diagnóstico histopatológico de MH completa y cinco de parcial. Los primeros fueron diagnosticados clínicamente como aborto incompleto mientras que los otros recibieron diagnóstico clínico de huevo anembrionado (dos

casos), aborto incompleto (dos casos) y en un caso se realizó el diagnóstico sobre los restos placentarios que acompañaban un feto con múltiples malformaciones de 25 semanas de gestación.

Igualmente, existe la probabilidad de cambios en el método de procesamiento y análisis de las muestras séricas de beta-hCG reportadas, no obstante se asume la comparabilidad directa de todas las mediciones independiente de cambios menores en el método. No se apreció ningún efecto importante del ordenamiento temporal de los casos en los valores de beta-hCG ni en las demás covariables.

Se recomienda continuar con el estudio de casos con MH para lograr un mayor tamaño de muestra pese a que el obtenido se basó en todos los disponibles en un periodo de casi una década. Un mejoramiento en los sistemas de registro y análisis de las historias clínicas en las instituciones permitiría estudiar un intervalo de tiempo más amplio con mayor facilidad. Además, es necesario diseñar estrategias metodológicas que permitan abordar el problema de los valores acotados con el fin de reducir el posible sesgo introducido al tomarlos; no obstante, se resalta que no se hallaron diferencias significativas entre los niveles obtenidos con y sin acotamiento. Igualmente, continuar con el seguimiento de los casos de ETG y estandarizar la metodología de su cuantificación de forma que al solicitarla por sospecha de ETG se pueda determinar el valor exacto.

Conclusiones

El presente estudio muestra que las concentraciones de beta-hCG permiten discriminar el tipo histológico de MH significativamente mejor que el azar aunque con un rendimiento diagnóstico modesto, al igual que la asociación significativa de sus niveles altos con la indicación posterior de EMA-CO. Por otro lado, indica que no existe relación significativa con los factores de riesgo para ETG y entre los valores reales acotados. Sin embargo, es cuestionable la utilidad clínica de una cota cuando su valor reportado es bajo y no ayuda a distinguir entre los tipos histológicos.

Consideraciones Éticas

De acuerdo con los principios establecidos en el Reporte Belmont y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 (Capítulo VI del Título II) esta investigación se consideró como una investigación

sin riesgo (Artículo 11 de la Resolución No. 008430/93) y se realizó en cumplimiento con los aspectos mencionados en el Artículo 6 de dicha Resolución.

Financiación

Se contó con los recursos propios para el desarrollo de las actividades descritas en el presente estudio. La cuantificación de la beta-hCG y demás datos de la historia clínica hacen parte del manejo dado a cada paciente en el HUS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Correa S, Rueda Y, Navas L. Enfermedad trofoblástica gestacional. *Medunab*. 2008; 11(2):140-8.
- Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak G, Fleisch MC, Fehm Gestational trophoblastic disorders: An update in 2015. *Geburtsh Frauenheilk*. 2015;75:1043-50.
- Ezpeleta M, López A. Enfermedad trofoblástica gestacional. Aspectos clínicos y morfológicos. *Rev Esp Patol*. 2002;35(2):187-200.
- Cortés C, Ching R, Páez P, Rodríguez A, León H, Capasso S, et al. La mola hidatiforme: un indicador de la situación sociodemográfica en salud sexual y reproductiva. Informe quincenal Epidemiológico Nacional. 2003;8(12):199-204.
- Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The Lancet. Oncology*. 2003;4(11):670-8.
- Ramírez JA, Orozco LC, Agudelo M. Mola hidatiforme: Validez del Diagnóstico Clínico. *Salud UIS*. 2000;32(1):27-29.
- International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; International Academy of Pathology. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
- Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Pampallona S, Decarli A, Mangili G, Belloni C. ABO blood-groups and the risk of gestational trophoblastic disease. *Tumori*. 1985 Apr 30;71(2):123-6.
- Sasaki K, Hata H, Nakano R. ABO blood group in patients with malignant trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Invest*. 1985;20(1):23-6.
- La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F, Fasoli M, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am J Epidemiol*. 1985 Mar;121(3):457-64.
- Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, Fasoli M. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jan;158(1):93-9.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;128(1):3-5.
- Berkowitz RS, Ozturk M, Goldstein DP, Bernstein MR, Hill L and Wands JR. Human chorionic gonadotropin and free subunits serum levels in patients with partial and complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol*. 1989 Aug;74(2):212-6.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman and Hall; 1997. p. 127-142.
- Goldstein DP, Berkowitz RS, Bernstein MR. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med*. 1987 Sep; 32(9):634-9.
- Genest DR, Laborde O, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Lage J. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991 Sep;78(3 Pt 1):402-9.
- Schlaert JB, Morrow CP, Kletzky OA, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1981 Oct;58(4):478-82.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985;66(5):677-81.
- Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1982;59(5):597-602.
- Maestá I, Rudge MVC, Passos JRS., Calderon IMP, Carvalho NR, Consonni M. Características das curvas de regressão da gonadotrofina coriônica pós-mola hidatiforme completa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22(6):373-80.
- 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. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(4):565-75.
- Soto-wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86(5):775-9.
- Korevaar TI, Steegers EA, de Rijke YB, Visser WE, Hofman A, Jaddoe VW, et al. Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(9):1057-1066.
- Tiezzi DG, Andrade JM, Reis FJC, Lombardi W, Marana HRC. Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(6):331-9.