

EFICACIA DEL METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE LA MOLA HIDATIFORME

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia del metotrexato (MTX) en el tratamiento de la mola hidatiforme. **Diseño:** Estudio descriptivo, retrospectivo, de dos grupos comparativos. **Lugar:** Hospitales Regional y Belén de Trujillo. **Participantes:** Pacientes con mola hidatiforme. **Intervenciones:** Se comparó las tasas de recurrencia y evolución a coriocarcinoma en las pacientes con mola hidatiforme que recibieron MTX con aquellas que no recibieron MTX. El universo muestral estuvo constituido por 166 historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de mola hidatiforme, entre enero 1966 y diciembre 2000, de las cuales 83 pacientes recibieron MTX y 83 no lo recibieron. Se incluyó las pacientes que al año postevacuación de la mola asistieron a su control y/o recibieron atención médica por consultorio externo o fueron hospitalizadas por cualquier motivo y mostraron evidencias de haber tenido o no recurrencia de mola o evolución a coriocarcinoma; se excluyó las pacientes a quienes se realizó histerectomía. **Principales medidas de resultados:** Evolución de la mola hidatiforme a mola recidivante o coriocarcinoma. **Resultados:** Se observó que 60% de las pacientes tratadas con MTX evolucionó a mola recidivante y 0% a coriocarcinoma, en comparación con aquellas que no recibieron MTX, quienes presentaron un alto porcentaje de coriocarcinoma, 4,81%, y mola recidivante, 4,21%. **Conclusiones:** Se halló una asociación significativa entre la administración de MTX y la evolución de la mola hidatiforme. El uso de metotrexato profiláctico en pacientes con mola hidatiforme disminuye la mola recidivante y la complicación maligna de coriocarcinoma.

PALABRAS CLAVE: Metotrexato, mola hidatiforme, coriocarcinoma.

Luis Fernández-Molinari

Doctor en Gineco-Obstetricia
Profesor principal de Ginecoobstetricia,
Universidad Nacional de Trujillo- Universidad
Particular Antenor Orrego

Recibido para publicación el 10 de setiembre de 2008.

Aceptado para publicación el 22 de setiembre de 2008.

Correspondencia:

Dr. Luis Fernández-Molinari
Av. Teodoro Valcárcel 683. Primavera
Teléfono: 044 - 471575
Correo-e: lufeo30@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:214-218.

Efficacy of methotrexate in hydatidiform mole treatment

ABSTRACT

Objective: To determine methotrexate (MTX) efficacy in hydatidiform mole treatment. **Design:** Descriptive, retrospective, comparative study. **Setting:** Regional and Belen Trujillo hospitals. **Participants:** Patients with hydatidiform mole. **Interventions:** We compared recurrence rates and evolution to choriocarcinoma in patients with hydatidiform mole who received MTX and those who did not receive it. The universe consisted in 88 clinical histories of patients with histological diagnosis of hydatiform mole, from January 1966 through December 2000; 44 patients received MTX and 44 patients did not. Patients were included if they attended outpatient control and/or were hospitalized and showed evidence of having recurrent mole or evo-

lution to choriocarcinoma; those who had hysterectomy were excluded. **Main outcome measures:** Evolution of hydatidiform mole to recurrent mole or choriocarcinoma. **Results:** Sixty per cent of patients treated with MTX progressed to recurrent mole and 0% to choriocarcinoma as compared with patients who did not receive MTX who presented choriocarcinoma in 4,81% and recurrent mole in 4,21%. **Conclusions:** There was significant association ($p < 0,005$) between MTX administration and evolution of the hydatiform mole. The use of prophylactic methotrexate in patients with hydatiform mole decreases incidence of recurrent mole and malignant choriocarcinoma.

Key words: Methotrexate, hydatidiform mole, choriocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

La mola hidatiforme es una enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) que constituye aproximadamente el 80% de los tumores del trofoblasto. Se caracteriza por: 1) Presentar alteraciones morfológicas como degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, proliferación del cito- y sincitiotrofoblasto y, habitualmente, ausencia de vascularización y de elementos fetales; 2) Secretar grandes cantidades de subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), sustancia hormonal



dosable en sangre y orina, con alto grado de sensibilidad y especificidad, que lo convierten en el marcador biológico ideal en el control y seguimiento de la enfermedad; 3) Ser la enfermedad trofoblástica gestacional más sensible a la quimioterapia, pudiendo reducir la posibilidad de que se desarrolle una neoplasia posterior⁽¹⁻⁷⁾.

Diversos estudios morfológicos, clínicos y citogenéticos, han demostrado que la mayoría de las portadoras de mola hidatiforme cura después de la expulsión o evacuación de la mola; otras desarrollan las formas recurrentes, invasivas y malignas e inexorablemente fallecen en un plazo corto (aproximadamente 12 meses), por las metástasis pulmonares y/o cerebrales, si no recibieran tratamiento quimioterápico⁽⁸⁻¹⁰⁾. Al respecto, el registro de coriocarcinoma Mathieu⁽¹¹⁾ encuentra que 46% de los coriocarcinomas viene precedido de una mola hidatídica, 14% se origina a partir de una mola invasora y 40% deriva de un embarazo normal o aborto, siendo el antecedente de mola hidatiforme el principal factor de riesgo para la nueva aparición de enfermedad trofoblástica gestacional.

Li y col.⁽¹²⁾, en 1956, informaron de la primera remisión completa y estable, mediante el empleo de metotrexato (MTX) en un paciente con coriocarcinoma metastásico. Desde entonces, se inició una nueva era en la quimioterapia del cáncer, utilizando MTX solo o en combinación con otros fármacos, en las formas invasivas de la enfermedad del trofoblasto, brindando tasas altas de curación (alrededor de 90%). Posteriormente, se plantea también el uso de la quimioterapia profiláctica con metotrexato a todas las pacientes con mola hidatiforme, para protegerlas de la posibilidad de hacer recurrencia o enferme-

dad trofoblástica invasiva, pero esto es controversial⁽¹³⁻¹⁶⁾.

El debate de dar o reservar la monoquimioprofilaxis a todas las portadoras de mola hidatiforme se centra, para algunos autores, en que solo 20% de estas pacientes está en riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica invasiva. Por lo tanto, si reciben quimioprofilaxis, habría 80% de pacientes expuestas a la morbilidad o toxicidad producida por este fármaco, prácticamente sin necesidad⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Mientras que, para otros autores puede ser beneficiosa, teniendo en cuenta primero las múltiples dificultades que se presentan para realizar un control periódico de dichas pacientes, o cuando la determinación de la gonadotropina coriónica subunidad beta (β -hCG) no pueda realizarse o no esté disponible para controlar la involución o la persistencia de la enfermedad. Y, por último, las pacientes que reciben quimioterapia profiláctica pueden tener un resultado productivo normal en el futuro y no presentar aparición de enfermedad trofoblástica gestacional^(15, 20-24). Por lo fundamentado anteriormente, en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional de Trujillo (HRT) se estableció el tratamiento profiláctico, desde marzo de 1973, y se comparó con el Hospital Belén de Trujillo (HBT), en donde no lo realizan. Este estudio se presenta con la finalidad que sea útil, para un mejor conocimiento de las instituciones prestadoras de servicios de salud, y de esa manera poder tomar las actitudes terapéuticas adecuadas en el lapso más breve posible.

Es el objetivo general determinar la eficacia del MTX en el tratamiento de la mola hidatiforme, comparando las tasas de recurrencia y evolución a coriocarcinoma en las pacientes con mola

que recibieron MTX, con aquellas que no recibieron MTX.

MÉTODOS

El estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, de dos grupos comparativos, las pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con metotrexato y aquellas que no lo recibieron. El universo - muestra en estudio estuvo representado por las pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme registrados en las historias clínicas, que fueron codificadas en el departamento de estadística de los hospitales Regional Docente de Trujillo y Belén de Trujillo. Se incluyó las pacientes con diagnóstico histológico de mola hidatiforme diagnosticadas entre enero de 1966 y diciembre de 2000 y que, por lo menos al año postevacuación de la mola hidatiforme, asistieron a su control y/o recibieron atención médica por consultorio externo o fueron hospitalizadas por cualquier motivo y mostraron evidencia de haber tenido o no recurrencia de mola o evolución a coriocarcinoma. Se excluyó a las pacientes a quienes se les realizó histerectomía o cuando en las historias clínicas no hubo confirmación anatomopatológica.

Para estimar el tamaño de la población en estudio, se utilizó la fórmula para comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{(Z \alpha + Z\beta)^2(p_1 q_1 + p_2 q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

P_1 : tasa de incidencia en los expuestos.

P_2 : tasa de incidencia en los no expuestos.

$q_1 = 1 - p_1$

$q_2 = 1 - p_2$

$Z \alpha$: Valor estándar normal que corresponde al nivel de error tipo (α) que se desea o fija.

Se consideró en la enfermedad trofoblástica gestacional el concepto de-



sarrollado por Hertz ⁽¹²⁾, para insistir en la relación dinámica entre la mola hidatiforme, la mola invasiva y el coriocarcinoma, que constituye un grupo de entidades biológicamente afines que se caracterizan por 3 razones singulares: a) Derivan del material genético mixto resultante de la fecundación; b) Su crecimiento se traduce biológicamente por secreción de gonadotropina coriónica; y, c) Responden a los quimioterápicos antitumorales.

La mola hidatiforme es el producto anormal de una gestación caracterizada por la tumefacción y degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, que tiene como característica la ausencia de vascularización y la tendencia proliferativa del epitelio de revestimiento que se acompaña, a menudo, de un grado variable de hiperplasia del trofoblasto ⁽²⁾. Mientras tanto, el coriocarcinoma es el tumor maligno del epitelio trofoblástico constituido por células citotroblásticas y sinciotroblasto. No hay estructuras vellosas. Se observa en forma variable áreas necróticas que pueden estar ausentes ⁽²⁾.

Los indicadores de eficacia fueron la recurrencia o evolución a coriocarcinoma después del tratamiento profiláctico de la mola hidatiforme con MTX.

La recurrencia significó que la mola hidatiforme volvió a aparecer después del tratamiento profiláctico con MTX o sin MTX. La evolución a coriocarcinoma se refirió a la aparición del coriocarcinoma después del tratamiento de la mola hidatiforme con o sin MTX, patología diagnosticada con solo examen histológico o con exámenes auxiliares (radiografía de tórax que determina metástasis, titulación de hCG $\beta > 500\ 000$), en conjunto con la clínica.

El tratamiento quimioproláctico completo con metotrexato consistió en la administración de 15 mg/día de MTX, por vía oral, dividido en tres dosis, por 5 días, empezando el mismo día de la evacuación de la mola.

La no recurrencia de la enfermedad se consideró cuando la paciente presentó uno o más controles de niveles séricos normales de hCG- β (< 5 mUI/mL) y examen físico (sobre todo pelviano) negativo, al año de habersele diagnosticado mola hidatiforme.

Se revisó los archivos de estadística del Hospital Regional Docente y Belén de Trujillo para clasificar las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme. Se obtuvo 166 historias clínicas por medio del método aleatorio simple (sorteo) y dichas pacientes cumplirían con los criterios de inclusión y exclusión. Luego, se hizo la recolección de datos en una ficha confeccionada *ad hoc*.

Los datos fueron procesados empleando el paquete SPSS versión 11. Para determinar la correlación de datos obtenidos en el estudio, se aplicó la prueba chi cuadrado. Si la $p < 0,05$, la diferencia era significativa.

RESULTADOS

Se observó que 51,8% de las pacientes

con mola hidatiforme tenía de 20 a 29 años de edad, lo que correspondió a la edad óptima reproductiva (21 a 30 años). La mola hidatiforme también incidió en madres menores de 20 años (17,6%). El 18,7% correspondió a pacientes de 30 a 39 años. Cabe señalar que 12% correspondió a pacientes mayores de 40 años de edad.

Sobre el lugar de procedencia de las pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme, se halló que 16,9% provenía de la zona urbano- marginal, 31,3% de la zona urbana y 21,7% de la zona marginal. El mayor porcentaje tenía un nivel bajo de instrucción; 27,1% con primaria incompleta, 28,9% con secundaria completa, 26,5% secundaria incompleta, 9% primaria completa, 5,4% superior completa, 1,8% analfabeta, 1,2% superior incompleta.

En las pacientes que no recibieron y recibieron metotrexato postevacuación de la mola hidatiforme, se encontró una diferencia notoria en relación a la evolución postratamiento profiláctico, hallándose en las pacientes que recibieron MTX un caso de mola recidivante (0,6%) y ninguno de coriocarcinoma (0%); y las pacientes que no recibieron MTX presentaron un caso de mola recidivante (4,8%) y 7 casos de coriocarcinoma (4,2%) (Tabla 1).

Tabla. Evolución posterior al tratamiento con y sin metotrexato.

Diagnóstico	Recibieron MTX		No recibieron MTX	
	N°	%	N°	%
Mola recidivante	1	0,6	8	4,8
Embarazo eutópico	1	0,6	1	0,6
Aborto posterior	3	1,8	10	6,2
Coriocarcinoma	0	0	7	4,2
Embarazo posterior normal	41	24,7	35	(21,1)
Sin patología	120	(15,9)	105	(63,1)
Total	166	100%	166	100%

*Chi cuadrado $b < 0,005$



DISCUSIÓN

La mola hidatiforme es una enfermedad trofoblástica gestacional que constituye aproximadamente el 80% de los tumores del trofoblasto, siendo el antecedente de mola hidatiforme el principal factor de riesgo para la nueva aparición de enfermedad trofoblástica y del coriocarcinoma. Se plantea el uso de la monoquimioterapia profiláctica con MTX, a todas las pacientes con mola hidatiforme, para protegerlas de la posibilidad de hacer recurrencia o enfermedad trofoblástica invasiva⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En este estudio, casi las dos terceras partes de los casos de mola hidatiforme ocurrieron en mujeres con edades comprendidas entre 20 y 29 años. Similares resultados coinciden con lo señalado tanto para estudios nacionales^(10, 15, 27) como extranjeros⁽¹⁴⁾, en que la mayor incidencia se da en las mujeres en la tercera década de la vida, es decir, en la edad óptima reproductiva^(1, 5, 22, 25). Sin embargo, difieren parcialmente con otros trabajos realizados^(19, 21), donde se señala que la mola hidatiforme es más frecuente en mujeres menores de 20 años y mayores de 45 años, lo que acontece generalmente en países desarrollados, donde la incidencia de mola hidatiforme es baja. En cambio, en los países en vías de desarrollo, donde las gestaciones se inician en plena adolescencia, se observa que la enfermedad se hace presente en este grupo etáreo en incidencias preocupantes. Cabe recalcar, también que, cuando la mola hidatiforme se presenta en mujeres mayores de 40 años, la tendencia a malignizarse es mayor^(16, 18).

En relación al lugar de procedencia, se encontró que 46,9% de las pacientes residía en zonas urbano-marginales, donde existen niveles socioeconómico y nutricional bajos, grado de instrucción

y cultura sanitaria deficientes, contribuyendo en las dificultades para detectar precozmente la enfermedad.

En cuanto al nivel de instrucción, 27,1% de las pacientes con mola hidatiforme tenía primaria incompleta, similar a lo comunicado por Jefferson y col.⁽²⁶⁾, en contraste con otros estudios descriptivos^(5, 27), en los que se encuentra una tendencia a mayor riesgo de la enfermedad en pacientes con nivel educacional superior. Esta discrepancia de resultados podría estar en relación con los diferentes tipos de alimentación, atribuyéndose esto a malnutrición o déficit proteico.

En el presente estudio, uno de los objetivos principales fue la evolución posterior de las pacientes que recibieron metotrexato profiláctico, observándose que 0,6% de las pacientes evolucionó a mola recidivante y 0% a coriocarcinoma (el control evolutivo abarcó un mínimo de un año), en comparación con aquellas que no recibieron metotrexato, quienes presentaron un porcentaje alto de coriocarcinoma (4,2%) y mola recidivante (4,8%). Se halló una asociación significativa ($p < 0,005$) entre la administración del MTX y la evolución de la mola hidatiforme.

Kim y col.⁽¹⁶⁾, en un estudio prospectivo, distribuyeron al azar pacientes con mola en dos grupos: 39 pacientes fueron tratadas con administración única de metotrexato y 32 pacientes no recibieron tratamiento; de las pacientes tratadas, 10% desarrolló mola hidatiforme recidivante frente a 31% de las pacientes no tratadas. Asimismo, en un estudio de 71 casos de mola hidatiforme ocurridas en el Hospital Central de Maracay, en el lapso de 1987 a 1998, solo 16,9% de los casos de mola con riesgo o las pacientes que no poseían posibilidad de

control de gonadotropina coriónica beta fueron sometidas a quimioprofilaxis con metotrexato, siendo la monoquimioterapia con MTX efectiva en casi 100% de estas pacientes.

Del presente estudio retrospectivo, se puede concluir que el uso de metotrexato profiláctico en pacientes con mola hidatiforme es eficaz para disminuir la mola recidivante y la complicación maligna de coriocarcinoma. La tasa de recurrencia de la mola hidatiforme en pacientes que recibieron metotrexato fue 0,6%, siendo menor que la de las pacientes que no recibieron metotrexato (4,8%). La frecuencia de coriocarcinoma en pacientes con mola hidatiforme que recibieron metotrexato fue 0%, en comparación con las pacientes que no recibieron metotrexato (4,2%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Seucces M, Montesino C, Bello L, Camperos G. Neoplasia trofoblástica de la gestación en el Hospital Central de Maracay: Revisión periódica 1987-1998. *Rev Obstet Ginecol*. 2000;60(4):223-7.
- Robbins SL, Kumar V, Contran RS. Patología estructural y funcional. Vol II. 5ª edición. Editorial Mc Graw - Hill Interamericana; 1995:1193-6.
- Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatiform moles. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;164:1270-7.
- Vargas LE. Subunidad beta de la gonadotropina coriónica en el control de la enfermedad trofoblástica gestacional benigna. *Rev Obstet Ginecol*. 1982;50(297):4-7.
- Quiñones CA, Martines CM, Matienzo CG, Loyola N. Embarazo molar: estudio en el período 1994 - 1999 en el hospital Provincial Ginecoobstétrico de Cienfuegos. *Rev Obstet Ginecol*, 2001;27(3):221-5.
- Paiva AS, Zapata L, Santerini R, prez C. Mola hidatiforme: Criterios diagnósticos más resalantes. *Rev Obstet Ginecol*. 1989;49(1):13-7.
- Balaguero L. Quimioterapia. 4ª edición. Editorial Toray; 1983:203-5.
- Disala JP, Creasmar TW. Oncología Ginecológica. 4ª edición. Editorial Mosby/ Doyma Libros; 1994:210-37.
- Copelan MD, Larry J, Jarrel FJ, Mc Gregor JA. Ginecología. 1ª edición. Editorial Médica Panamericana; 1998:1104-17.
- Ludmir GA, Cervantes BR. Ginecología y Obstetricia: Prevención, diagnóstico y tratamiento. 1ª edición. Editorial CONCYTEC; 1996:1116-21.
- Tomada Y, Fuma M, Sarki N, Ishizuka N. Immun-



- logic studies in patients with trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:661-4.
12. Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Biol Med.* 1956;93:361-5.
 13. Hosmesley HD. Development of single agent chemotherapy regimens for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1994;39:185-92.
 14. Goldstein DP. Five years experience with the prevention of trophoblastic tumors by the trophoblastic use of chemotherapy in patients with molar pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1970;13:945-9.
 15. Monteza H. Tratamiento profiláctico con MTX de la mola hidatiforme. Tesis de Bachiller. Facultad de Medicina UNT. 1986.
 16. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon J, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;67:690-4.
 17. Novak R, Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. *Ginecología de Novak.* 2ª edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 1997:1260-82.
 18. Ratman SS, Teoh ES, Dawood MY. Methotrexate for prophylaxis of choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111:1021-3.
 19. Curry SL, Hammond CB, Tyery L, Creasmar WT, Parker RT. Hydatiform mole: Diagnosis, management and long-term follow up of 347 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;1-8.
 20. Koron E, Mc Arthur S, Taylor K. Non metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 1998;43:14-20.
 21. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Manual de Ginecología y Obstetricia.* Vol I. Editorial universo; 1989:649-71.
 22. Lurain JR. Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Oncol.* 2002;3(2):113-24.
 23. Berkowitz R, Jam S, Bernstein M, Goldstein D. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1998;43:81-6.
 24. Pastsher B. Successful treatment of partial mole with oral methotrexate therapy. *Gynecol Oncol.* 1992;46:233-4.
 25. Grime D. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(3):309-17.
 26. Jefferson L, Vicuña R, Rechkemmer A. Factores de riesgo en enfermedad trofoblástica gestacional: estudio casos-control. *Obstet Ginecol (Perú).* 1994;40(1):68-72.
 27. Eguren J. Algunos aspectos epidemiológicos y clínicos de la mola hidatiforme en el Hospital General de Arequipa. Tesis Doctoral UPCH. Lima, 1974.