

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Presentación atípica de sangrado uterino en la primera
mitad del embarazo**

Caso Clínico para Educación Médica

Alfredo José Terán Flores

Medicina

Trabajo de titulación de pregrado presentado como requisito para la obtención
del título de Médico

Quito, 14 de Septiembre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Presentación atípica de sangrado uterino en la primera
mitad del embarazo**

Alfredo José Terán Flores

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Hilda Orozco, Dra.,

Firma del profesor

Quito, 14 de Septiembre de 2018

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombre: Alfredo José Terán Flores

Código de estudiante: 00111301

C. I.: 1714336821

Lugar, Fecha Quito, 14 de Septiembre del 2018

RESUMEN

El sangrado uterino en mujeres de edad fértil se encuentra dentro de las principales causas a nivel mundial para buscar atención médica de emergencias. En el 2016 ocupó el 5to lugar como morbilidad ambulatoria gineco-obstétrica en la base de datos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador para la zona correspondiente a Quito, ubicándose dentro de las patologías más frecuentes a nivel nacional. (Ministerio de Salud Pública, 2016) Dentro de todos los pacientes que se presentan con sangrado uterino, existe una especial importancia en identificar a las pacientes embarazadas. Este grupo particular presenta patologías específicas que pueden poner en riesgo el bienestar materno si no reciben un diagnóstico y tratamiento inmediato, por lo que se requiere un enfoque diagnóstico diferente. Dentro de los sangrados uterinos en mujeres embarazadas, la gran mayoría ocurren durante la primera mitad, y alrededor del 40% en las primeras 12 semanas. Por esta razón se ha presentado este caso clínico, con la finalidad de reforzar el conocimiento de los participantes en cuanto al abordaje diagnóstico adecuado para una mujer con sangrado uterino en la primera mitad del embarazo. El caso se desarrolla a partir de la presentación inicial de la paciente como sangrado uterino a las 9 semanas de embarazo y finaliza con el diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Neoplásica. Durante el desarrollo se comenta sobre: 1) Etiología y epidemiología del sangrado en la primera mitad del embarazo, 2) Abordaje diagnóstico del sangrado uterino en la primera mitad del embarazo, 3) Manejo y Seguimiento de la Mola hidatiforme, 4) Epidemiología y Etiología de la Enfermedad Trofoblástica Neoplásica, 5) Manejo y Seguimiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Debido a la frecuencia del sangrado uterino en la primera mitad del embarazo; y a la complejidad de la Enfermedad Trofoblástica Neoplásica, se considera extremadamente útil conocer esta información.

Palabras Clave: Sangrado Uterino, Enfermedad Trofoblástica Gestacional, Mola hidatiforme, Enfermedad Trofoblástica Neoplásica, Coriocarcinoma, Mola Invasora,

ABSTRACT

Uterine bleeding in women of childbearing age is among the main causes worldwide to seek emergency medical attention. In Ecuador, in 2016, it ranked as the 5th gynecological-obstetric morbidity in the database of the Ministry of Public Health for the area corresponding to Quito, placing it among the most frequent pathologies nationwide. (Ministerio de Salud Publica, 2016) Within the patients who present uterine bleeding, there is special importance in identifying those who are pregnant. This particular group has specific pathologies that may compromise maternal well-being if prompt diagnosis and immediate treatment is not available. Because of this, a different diagnostic approach is required in these patients. The great majority of uterine bleeding during pregnancy occur during the first half, and around 40% in the first 12 weeks of gestation. It is so, that this clinical case has been presented to reinforce the knowledge of the participants regarding the adequate diagnostic approach for a woman with uterine bleeding in the first half of pregnancy. The case develops from the initial presentation of the patient's uterine bleeding at 9 weeks of pregnancy and ends with the diagnosis of Gestational Trophoblastic Neoplasia. During the development, comments are made on: 1) Etiology and epidemiology of bleeding in the first half of pregnancy, 2) Diagnostic approach to uterine bleeding in the first half of pregnancy, 3) Management and follow up of hydatidiform mole, 4) Epidemiology and Etiology of Neoplastic Trophoblastic Disease, 5) Management and Follow-up of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Due to the frequency of uterine bleeding in the first half of pregnancy; and to the complexity of the Gestational Trophoblastic Neoplasia, knowing this information becomes extremely useful.

Key Words: Uterine Bleeding, Gestational Trophoblastic Disease, Gestational Trophoblastic Neoplasia, Choriocarcinoma, Invasive Mole

TABLA DE CONTENIDO:

| | |
|--|----|
| 1. Objetivos:..... | 10 |
| 2. Historia Clínica y Examen Físico:..... | 10 |
| 2.1 Anamnesis..... | 10 |
| 2.2 Examen Físico..... | 11 |
| 3. Laboratorios Iniciales:..... | 13 |
| 4. Lista de Problemas:..... | 14 |
| 5. Posibles causas de sangrado uterino en la primera mitad del embarazo:..... | 14 |
| 5.1. Abortos..... | 15 |
| 5.1.1. Amenaza de Aborto:..... | 15 |
| 5.1.2. Aborto Diferido:..... | 16 |
| 5.1.3. Aborto Inevitable:..... | 16 |
| 5.1.4. Aborto Incompleto:..... | 16 |
| 5.1.5. Aborto Completo:..... | 16 |
| 5.2. Embarazo Ectópico..... | 17 |
| 5.3. Sangrado de Implantación..... | 18 |
| 5.4. Patología cervical, uterina y vaginal..... | 19 |
| 5.5. Enfermedad Trofoblástica Gestacional..... | 19 |
| 5.5.1. Exageración del sitio placentario (ESP):..... | 20 |
| 5.5.2. Nódulo del sitio placentario:..... | 20 |
| 5.5.3. Mola Hidatiforme:..... | 21 |
| 6. ¿Que abordaje debo realizar para un sangrado en la primera mitad del embarazo?..... | 23 |
| 7. Aproximación al sangrado en la primera mitad del embarazo:..... | 27 |
| 8. Evolución del Caso:..... | 28 |
| 9. Conociendo el Diagnostico de nuestra paciente, ¿cuál sería el manejo de la Mola Hidatiforme?..... | 30 |
| 10. ¿Cuál hubiera sido el seguimiento adecuado para esta paciente?..... | 32 |
| 11. Evolución luego del AMEU:..... | 34 |
| 12. Reingreso:..... | 35 |
| 12.1. Enfermedad Actual..... | 35 |
| 12.2. Examen Físico..... | 35 |
| 12.3. Laboratorio..... | 37 |

| | |
|---|----|
| 12.4. Ecografía Transvaginal. | 38 |
| 12.5. TC Simple de Tórax. | 39 |
| 13. ¿Posibilidades diagnosticas con los nuevos resultados?..... | 39 |
| 14. ¿Que tratamiento se debe dar en la Enfermedad Trofoblástica Neoplásica: | 42 |
| 15. Manejo de la Enfermedad en este Paciente: | 47 |
| 16. Resultado Histopatológico:..... | 48 |
| 17. Diagnóstico Final:..... | 49 |
| 18. Conclusiones:..... | 49 |
| 19. Referencias: | 52 |

ÍNDICE DE TABLAS:

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Laboratorios de Ingreso | 13 |
| Tabla 2: Lista de problemas | 14 |
| Tabla 3: Patología cervical, uterina y vaginal que causa sangrado..... | 19 |
| Tabla 4: Factores de Riesgo Para cada Patología | 24 |
| Tabla 5: Diferencias Ecográficas Mola Completa de Mola Incompleta..... | 26 |
| Tabla 6: Reporte de Ecografía Transvaginal de Ingreso..... | 29 |
| Tabla 7: Hallazgos post AMEU y Resultados Histopatológicos | 29 |
| Tabla 8: Factores de riesgo para Enfermedad Trofoblástica Persistente: | 31 |
| Tabla 9: Laboratorio de Reingreso | 37 |
| Tabla 10: Ecografía Transvaginal de Reingreso | 38 |
| Tabla 11: Resultados TC de Tórax en el Reingreso | 39 |
| Tabla 12. Estadiaje Enfermedad Trofoblástica Neoplásica según la FIGO..... | 42 |
| Tabla 13. Criterios pronósticos de la OMS para desarrollar resistencia a la monoterapia | 43 |
| Tabla 14. Esquemas de monoterapia para Enfermedad Trofoblástica Neoplásica con bajo riesgo..... | 45 |
| Tabla 15. Esquema de quimioterapia para Enfermedad Trofoblástica Neoplásica de alto riesgo..... | 46 |
| Tabla 16: Hallazgos Quirúrgicos Histerectomía..... | 47 |
| Tabla 17: Resultado Histopatológico Histerectomía | 49 |

ÍNDICE DE FIGURAS:

| | |
|--|----|
| Figura 1: Aproximación Diagnóstica en Pacientes con Ecografía Previa que Muestra Embarazo Intrauterino | 27 |
| Figura 2: Aproximación Diagnóstica en Pacientes sin Ecografía Previa: | 28 |
| Figura 3: Ecografía de Ingreso:..... | 29 |
| Figura 4: Seguimiento con b-hCG de la Mola Hidatiforme | 34 |
| Figura 5: Ecografía Transvaginal de Reingreso..... | 38 |
| Figura 6: Muestra Enviada a Patología de Histerectomía..... | 48 |
| Figura 7: Microscopía del tejido Neoplásico:..... | 48 |

CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA:

1. Objetivos:

Objetivo general: realizar un caso interactivo como herramienta de aprendizaje para el abordaje diagnóstico del sangrado uterino en la primera mitad del embarazo, y el manejo adecuado de la enfermedad trofoblástica gestacional.

Objetivo (s) específico (s):

1. Presentar información actualizada sobre el abordaje diagnóstico para la presentación clínica que tiene la paciente.
2. Presentar información actualizada sobre la patología de la paciente y su manejo correspondiente.
3. Contribuir a la habilidad del lector para crear algoritmos diagnósticos adecuados con respecto a la patología presentada.
4. Permitir al lector tomar decisiones en relación con el diagnóstico y tratamiento de dicha patología.
5. Permitir la autoevaluación del lector mediante preguntas progresivas con retroalimentación inmediata a lo largo del desarrollo del caso.

2. Historia Clínica y Examen Físico:

2.1 Anamnesis.

Motivo de consulta: Sangrado uterino y Dolor abdominal

Datos de Filiación: Paciente femenino, 40 años, nacida en Bolívar y residente en Quito, Estado Civil: Casada, Instrucción secundaria completa, Ocupación: cuidados del hogar, no conoce su grupo sanguíneo, no refiere alergias, no refiere transfusiones previas.

Enfermedad Actual: Paciente refiere sangrado achocolatado, moderado, que comienza hace aproximadamente 8 días de forma súbita y sin causa aparente. Este se acompaña de dolor abdominal en hipogastrio tipo cólico con EVA 5/10, sin irradiación, niega náusea, vómito o diarreas. Hace aproximadamente 48 horas el cuadro empeora eliminando abundantes coágulos y acompañado de cefalea, náusea y vómito; razón por la cual acude a esta casa de salud.

Antecedentes Patológicos Personales: No refiere

Antecedentes Patológicos Familiares: No refiere

Antecedentes Quirúrgicos Personales: No refiere

Antecedentes Gineco-Obstetras: Menarquia a los 14 años, ciclos menstruales regulares 4/28, inicio vida sexual activa 18 años, FUM: hace 9 semanas

G6 P4 A1 C0 HV4:

- G1: femenino hace 19 años, parto cefalovaginal de 40 semanas
- G2: masculino hace 11 años, parto cefalovaginal de 38 semanas
- G3: masculino hace 9 años, parto cefalovaginal de 39 semanas
- G4: masculino hace 5 años, parto cefalovaginal de 40 semanas
- G5: aborto incompleto de 10 semanas que requirió legrado hace 2 años.
- G6: Actual FUM: hace 9 semanas, controles prenatales 0, ecografía 0

Hábitos: tabaco no refiere, alcohol no refiere, drogas no refiere, deposiciones 1 cada 2 días, miccionales 4-5 veces al día asintomático.

2.2 Examen Físico.

Signos Vitales: TA: 122/70 FC: 82 lpm, FR: 18 rpm, SatO2: 98% AA, T: 36.9 °C

Neurológico: Paciente consciente, atención preservada, orientado en las 3 esferas, sin signos de focalidad neurológica, sin alteración de los pares craneales, lenguaje preservado en contenido, estructura y comprensión.

Piel: No ictericia, no palidez, turgente, sin lesiones o patología evidente

Ojos: escleras anictéricas, conjuntivas rosadas, movimientos oculares, preservados, pupilas isocóricas, reactivas a la luz y acomodación

Boca: mucosas húmedas, lengua sin patología, piezas dentales ausentes, no aftas o úlceras.

Cuello: No adenopatías, yugulares no ingurgitadas, pulsos carotídeos palpables simétricos de buena intensidad sin soplos, movilidad conservada, tiroides no palpable

Tórax: Simétrico, expansibilidad conservada, mecánica ventilatoria adecuada, no deformidades evidentes.

Corazón: Ruidos cardiacos rítmicos, normofonéticos, sin soplos audibles, no ruidos sobreañadidos. No se evidencia frote pericárdico. Punto de máximo impulso en 5to espacio intercostal línea medio clavicular.

Pulmonar: Murmullo vesicular preservado en todos los campos, no se auscultan ruidos sobreañadidos. Sin alteración en la percusión pulmonar.

Abdomen: Sin cicatrices evidentes, ruidos hidroaéreos conservados, sin evidencia de organomegalias a la palpación, no signos de ascitis. Suave, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda en hipogastrio. Murphy negativo, Mcburney negativo, Bloomberg negativo, Psoas y Obturador negativos. Puño percusión bilateral negativa. Sin signos de peritonismo.

RIG: genitales externos de múltipara, presencia de sangrado con coágulos en escasa cantidad en vestíbulo vaginal. Examen especular y tacto vaginal: cérvix blando, intermedio, permeable

1 cm en todo su trayecto, escaso sangrado achocolatado saliendo del cérvix. Anexos no palpables, no doloroso a la manipulación del cérvix

Extremidades: Simétricas, sin edema, fuerza 5/5, REMS 2/4, pulsos distales presentes simétricos de buena intensidad.

3. Laboratorios Iniciales:

Tabla 1: Laboratorios de Ingreso

| Parámetro | Valor | Valores Normales |
|---|-------------------------|---|
| Leucocitos | 8690 mm ³ | 4400 – 11500 mm ³ |
| Neutrófilos | 5387 mm ³ | 2000 – 8000 mm ³ |
| Linfocitos | 2430 mm ³ | 1000 – 4400 mm ³ |
| Hemoglobina | 14 g/dl | 12.0 – 15.4 g/dl |
| Hematocrito | 38.8 % | 35.0 – 47.0 % |
| Plaquetas | 215 000 mm ³ | 150 000 – 450 000 mm ³ |
| Tiempo de Protrombina | 10.3 seg | 9.9 – 11.8 seg |
| Tiempo Parcial de Tromboplastina | 28.9 seg | 23.4 – 36.2 seg |
| INR | 1.02 | 0.80 -1.2 |
| Glucosa | 82 mg/dl | 70 – 100 mg/dl |
| Creatinina | 0.51 mg/dl | 0.50 – 1.20 mg/dl |
| Urea | 21mg/dl | 10 – 50 mg/dl |
| B-hCG | 279 619 mUI/ml | -semana 6: 158 – 31796 mUI/ml -semana 7: 3697 – 163563 mUI/ml -semana 8: 32065 – 149571 mUI/ml -semana 9: 63803 – 151410 mUI/ml -semana 10: 46509 – 186977 mUI/ml -semana 14: 13950 – 62530 mUI/ml |

4. Lista de Problemas:

Tabla 2: Lista de problemas

| Número | Problema | Activo/Pasivo | Cronología |
|--------|----------------------------|---------------|----------------|
| 1 | Aborto incompleto de 10 SG | P | Hace 2 años |
| 2 | Legrado | P | Hace 2 años |
| 3 | Amenorrea | A | Hace 9 semanas |
| 4 | Sangrado Uterino | A | Hace 8 días |
| 5 | Dolor en Hipogastrio | A | Hace 8 días |
| 7 | B-hCG 279 619 mUI/ml | A | Al momento |

5. Posibles causas de sangrado uterino en la primera mitad del embarazo:

El sangrado uterino en la primera mitad del embarazo es más común de lo imaginado, presenta una incidencia de 20-40% de todos los embarazos. En cuanto a su etiología, esta se puede clasificar dentro de 5 grandes grupos conformados por todos los tipos de abortos; embarazos ectópicos; el sangrado de implantación; la patología cervical, uterina y vaginal; y la enfermedad trofoblástica gestacional. (Morine, 2016) Dentro de esta diferenciación, los abortos son los más frecuentes presentándose en 15 a 20% de todos los embarazos. Por otro lado, el embarazo ectópico, aunque raro con una incidencia de tan solo 2% de los embarazos puede ser severo y requiere identificación y atención inmediata. (Regan, 2000) El resto de las causas de sangrado durante la primera mitad del embarazo se presentan con menor frecuencia, pero requieren alta sospecha clínica y un abordaje adecuado para llegar a su diagnóstico

5.1. Abortos.

El aborto se define como el reconocimiento clínico de la pérdida de un embarazo intrauterino antes de las 20 semanas de gestación, o de un producto gestacional de menos de 500 gramos. Los abortos se pueden clasificar de diferentes maneras, como dos grandes grupos tenemos los abortos provocados (terminación del embarazo por medio de maniobras abortivas) y los abortos espontáneos (terminación sin maniobras o intervenciones). Este caso se enfoca en los abortos espontáneos ya que es un sangrado no inducido por la paciente. Dentro de este grupo, se sabe que cerca del 50% son causados por anomalías cromosómicas que alteran de manera severa el desarrollo del embrión y lo vuelven incompatible con la vida. El resto de estos abortos son causados por anomalías anatómicas uterinas, enfermedades maternas severas y hasta un 18% permanece indeterminado. (Hsu, 1998) (Regan, 2000) Una vez identificados, los abortos espontáneos pueden clasificarse de acuerdo a la localización del producto de concepción y al estado de dilatación cervical. Para identificar esto se debe realizar un correcto examen pélvico y una ecografía. Dentro de las posibles combinaciones en estos exámenes determinamos los siguientes tipos de aborto. (Doubilet, 2013)

5.1.1. Amenaza de Aborto:

La amenaza de aborto representa el grupo de sangrados uterinos en los que no se cumplen completamente la definición de un aborto. En estos se encuentra un cérvix cerrado con un producto intrauterino viable. (Regan, 2000) Se cree está dada por desprendimientos pequeños en áreas marginales de la placenta. Aunque muchos presentan mayor riesgo de re sangrado y pérdida del embarazo en etapas posteriores, la mayoría continúa normalmente hasta el final. (Doubilet, 2013)

5.1.2. Aborto Diferido:

El aborto diferido se trata de la muerte fetal intrauterina sin la expulsión del producto de concepción. En estos casos se detecta un embarazo intrauterino no viable sin latido cardiaco y un cérvix cerrado. La gran mayoría de estos abortos pueden no cursar con sangrado, pero se presentan únicamente con disminución de sintomatología típica del embarazo como la náusea. (Doubilet, 2013)

5.1.3. Aborto Inevitable:

El aborto inevitable está caracterizado por un sangrado uterino con dilatación cervical y actividad uterina. Este representa un aborto en curso que ya no puede detenerse, por lo tanto la frecuencia cardiaca puede estar presente o no dependiendo de qué tan avanzado se encuentre el aborto. (Doubilet, 2013)

5.1.4. Aborto Incompleto:

Se trata de un aborto en el que hay sangrado uterino con dilatación cervical, pero hay restos del producto gestacional que permanecen retenidos en el canal vaginal o la cavidad uterina. (Doubilet, 2013)

5.1.5. Aborto Completo:

El aborto completo es cuando el producto gestacional fue evacuado en su totalidad y se encuentra un cérvix cerrado con útero contraído sin productos en su interior. En casos Específicos de abortos completos recientes, puede encontrarse un cérvix dilatado que aun no se ha cerrado. (Doubilet, 2013)

Como factor común en la presentación clínica de los abortos, todos excepto el aborto diferido se presenta con sangrado vaginal y dolor pélvico tipo contracción. Por otro lado, los abortos diferidos pueden presentar sangrado o simplemente ser un hallazgo incidental en una ecografía control y no presentar sintomatología. Sea cual sea la presentación, como requisito para ser catalogado como aborto se debe contar con un embarazo intrauterino.

5.2. Embarazo Ectópico.

El embarazo ectópico se refiere a un embarazo en el que el blastocito en desarrollo se implanta en un sitio distinto al endometrio intrauterino. Esto puede ocurrir en diferentes localizaciones, pero en el 96% de las veces ocurre a nivel de las trompas de falopio y dentro de esta, el 80% son a nivel de la ampolla. Como causa principal para esta alteración se han identificado diferentes variaciones anatómico-funcionales en las trompas de falopio y la actividad ciliar que causan la implantación precoz del blastocito. Por esta razón cualquier patología que cause alteración en las trompas de falopio se consideran factores de riesgo para un embarazo ectópico. (Bouyer, 2002)

Clínicamente debemos distinguir dos tipos de presentación clínica, el embarazo ectópico accidentado y el no accidentado. El embarazo ectópico no accidentado suele presentarse con un sangrado vaginal intermitente escaso color pardo que suele aparecer a las 6 a 8 semanas desde la última menstruación. A su vez se acompaña de dolor pélvico localizado hacia una fosa iliaca, el dolor es variable en cuanto a características, cronología e intensidad. Por otro lado, tenemos el embarazo ectópico accidentado que suele presentarse de manera abrupta con sangrado vaginal rojo rutilante abundante, dolor severo difuso e inestabilidad hemodinámica a causa del sangrado. (Bouyer, 2002)

Para el diagnóstico adecuado de un embarazo ectópico se utiliza una combinación del nivel sérico de la B-hCG y la ecografía transvaginal. Con una B-hCG de 3510 mUI/L la ecografía transvaginal en manos expertas va a detectar un embarazo intrauterino en el 99% de las veces. Por esta razón se utiliza como punto de corte para diagnosticar embarazo ectópico una B-hCG de 3500 mUI/ml con una ecografía transvaginal sin hallazgos de embarazo intrauterino. En caso de que los niveles de B-hCG no lleguen al valor establecido de 3500 mUI/ml y el paciente se mantenga hemodinámicamente estable, se debe repetir niveles seriados buscando el ascenso normal de la B-hCG en el embarazo de al menos 35% del valor base cada 48 horas. De esta manera se obtienen tres escenarios:

1. Ascenso normal de B-hCG en la que se debe repetir la ecografía cuando llegué a 3500 mUI/ml y así poder determinar si existe un embarazo intrauterino.
2. Disminución de la B-hCG en 3 medidas consecutivas que corresponde a un embarazo fallido y se debe hacer seguimiento semanal con B-hCG hasta que se vuelva indetectable.
3. La B-hCG asciende en 3 medidas consecutivas menos de 35% que corresponde a un embarazo anormal y se debe tratar como embarazo ectópico. (Braffman, 1994) (Doubilet, 2013)

5.3. Sangrado de Implantación.

El sangrado de implantación ocurre en los 8-14 días de la fertilización, es decir aproximadamente a las 4 semanas desde la última menstruación. Este ocurre durante el proceso de implantación del blastocito en la decidua cuando las células de sincitiotrofoblasto invaden la mucosa uterina e infiltran los capilares sanguíneos. El sangrado suele presentarse en leve cantidad como manchas parduzcas en el interior y dura pocos días. Este sangrado es fisiológico y normal dentro del embarazo por lo que no necesita tratamiento. (Isoardi, 2009)

5.4. Patología cervical, uterina y vaginal.

Dentro de estas patologías se encuentran incluidos trastornos estructurales e inflamatorios que comprometen el tracto reproductor femenino. Estas incluyen con mayor frecuencia las patologías presentes en la tabla 3. Casi en su totalidad estas son diagnosticadas mediante el examen físico al evidenciar la alteración estructural o una secreción anormal en respuesta a un proceso inflamatorio. En los casos que se requieran estudios más específicos usualmente se realizan estudios de secreción e imagen.

Tabla 3: Patología cervical, uterina y vaginal que causa sangrado

| Patología | Exámenes diagnósticos |
|-------------------|---|
| Verrugas | Evidentes en examen especular |
| Tumores | Evidente en examen especular + citología + ecografía con visualización de masa |
| Pólipos | Evidente en examen especular + ecografía |
| Vaginitis | Examen especular con secreción + Gram y Fresco de secreción |
| Cervicitis | Examen especular con secreción y cérvix inflamado + Gram y Fresco + Amplificación de ácidos nucleicos <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> |
| Ectropion | Evidencia en examen especular con eversión de mucosa endocervical |

5.5. Enfermedad Trofoblástica Gestacional.

La enfermedad trofoblástica gestacional representa un espectro de patologías caracterizadas por la proliferación anormal y exagerada del trofoblasto placentario. Está

constituida por la mola hidatiforme, el nódulo del sitio placentario y la exageración del sitio placentario.

5.5.1. Exageración del sitio placentario (ESP):

Esta caracterizada por la infiltración exagerada en el endometrio y el miometrio de las células trofoblásticas extra vellosas sin causar necrosis o alteración arquitectónica. Esta patología es considerada una expresión exagerada de un proceso fisiológico más que una lesión verdadera, ya que no daña el endometrio o las glándulas y puede presentarse durante un embarazo normal o luego de un aborto en el primer trimestre. En cuanto a la presentación clínica, mayormente el ESP se descubre por citología luego de un legrado por aborto espontaneo en el primer trimestre. En raras ocasiones se puede presentar como sangrados uterinos durante el primer trimestre del embarazo y algunas veces se presenta como hemorragia postparto. Para el diagnostico de dicha patología se requiere identificación histopatológica e inmunohistoquímica, donde se detecta células trofoblásticas idénticas a las del sitio placentario normal, pero con invasión extensa de miometrio y endometrio, además presentan un ki67 cercano a 0% indicando actividad mitótica ausente. Usualmente esta patología se comporta de forma benigna e involuciona luego del curetaje o el parto, por lo tanto no tiene mayor riesgo de enfermedad trofoblástica neoplásica y no requiere seguimiento a largo plazo. (Duhan, 2015)

5.5.2. Nódulo del sitio placentario:

Esta patología está conformada por células trofoblásticas extra vellosas de la porción migratoria y no de la porción invasiva de la placenta, similar a

las células del corion leve y la placa coriónica. Esta se presenta como nódulos amarillos que van desde 1 a 14 mm de diámetro y se encuentran mayormente en el endocervix 40%, endometrio 56% y 4% en las trompas de falopio. En aproximadamente el 50% de los casos esta patología es un hallazgo incidental detectado en algún legrado o histerectomía por otras causas distintas a la patología. Se cree que puede ser causada por una involución incompleta del sitio de implantación placentaria. Suele presentarse como sangrados uterinos anormales o sangrados menstruales abundantes precedidos en un tiempo variable que puede ir desde meses a incluso años por un embarazo. En cuanto a la histopatología, está conformado por células pequeñas y monomórficas con inmunohistoquímica de células trofoblásticas migratorias normales con baja actividad mitótica. Esta circunscrito por células inflamatorias, hialinización y tejido extracelular fibrinoide. Al igual que la exageración del sitio placentario, esta se trata de una patología benigna sin riesgos a largo plazo, por lo que no está indicado ningún tratamiento específico, aunque la gran mayoría son detectados luego de una intervención para tratar los síntomas. (Jacob, 2009)

5.5.3. *Mola Hidatiforme:*

El embarazo molar o mola hidatiforme se origina a partir de las células del trofoblasto veloso al existir una hiperplasia celular y una anomalía de las vellosidades coriónicas. Es causada por la fertilización aberrante de un óvulo que llevan a la sobreexpresión de genes paternos responsables del crecimiento placentario causando un crecimiento excesivo del mismo. Esta patología se puede dividir en dos entidades que son la mola incompleta y la mola completa, diferenciadas entre sí por morfología, histología y cariotipo.

La importancia de la identificación y manejo adecuado de una mola radica en su potencial de malignización, ya que un gran porcentaje puede tornarse enfermedad trofoblástica neoplásica con potencial de invadir órganos vecinos y causar metástasis. (Berkowitz, 2013)

- *Mola Incompleta*: La mola parcial o incompleta se forma cuando un óvulo es fecundado por 2 espermatozoides o cuando un espermatozoide diploide fecunda un óvulo. Es decir, las células en una mola incompleta son triploides (69XXY, 69 XYY o 69 XXX) y presentan 2 copias del material genético paterno. En esta patología, ya que existe material genético tanto paterno como materno puede existir la presencia de un feto e incluso puede tener frecuencia cardíaca; aunque la gran mayoría presenta muerte intrauterina. Por esta razón es frecuente que este diagnóstico se confunda con un aborto incompleto o un aborto diferido y se identifique la patología una vez realizado el estudio histopatológico. Usualmente la mola incompleta se presenta como un sangrado uterino en el primer trimestre acompañado de actividad uterina dolorosa. (Berkowitz, 2009) En otras ocasiones puede presentarse asintómicamente y ser identificada por histopatología al realizar un legrado por sospecha de muerte fetal intrauterina. (Berkowitz, 2013)
- *Mola Completa*: la mola completa se forma por la duplicación del material genético en un espermatozoide haploide cuando fertiliza un óvulo aneuploide que perdió su material genético durante la división. De esta forma se obtienen células homocigotas (46 XX o 46 XY) que contienen únicamente material genético paterno. Este tipo de patología no presenta el desarrollo fetal, pero se caracteriza por la proliferación

excesiva de trofoblastos con formación de vesículas en abundante cantidad, lo que se traduce a un útero mayor al correspondiente para la edad gestacional. Clínicamente presenta hipersecreción de B-hCG por la inmensa cantidad de células del sincitiotrofoblasto, lo que causa hiperémesis, hipertiroidismo, preeclampsia temprana y desarrollo de quistes lúteos. Además de la sintomatología causada por el exceso de B-hCG, la mola completa suele presentarse como sangrados en la primera mitad del embarazo causados por el desprendimiento de las vellosidades de la decidua lo que causa retención interna de sangre que se libera súbitamente como un sangrado abundante y coagulado. (Berkowitz, 2009)

6. ¿Qué abordaje debo realizar para un sangrado en la primera mitad del embarazo?

El abordaje diagnóstico en el sangrado uterino durante la primera mitad del embarazo tiene como objetivo identificar la etiología causal siempre y cuando sea posible. De no ser así, se busca descartar las patologías serias que puedan poner en riesgo la vida de la paciente. Como primer paso se busca un embarazo ectópico ya que representa la patología con el mayor riesgo para el bienestar materno. Es por esta razón que se vuelve indispensable averiguar sobre ecografías pasadas y si estas demostraban un embarazo intrauterino. Con esta información se logra reducir el diagnóstico diferencial sustancialmente al eliminar la posibilidad de un embarazo ectópico. El problema radica en las pacientes que nunca se han realizado una ecografía y solo tienen una prueba de embarazo positiva. En ese caso, luego de asegurarse que la paciente se encuentre estable, se debe realizar una historia clínica enfocada en determinar factores de riesgo específicos para cada patología. (Isoardi, 2009)

Tabla 4: Factores de Riesgo Para cada Patología

| Patología | Factor de Riesgo |
|---|---|
| Embarazo Ectópico | Embarazo Ectópico Previo, EPI pasada, Procedimientos para tratar la Infertilidad, Anticoncepción, Tabaquismo, Edad Materna Avanzada, Exposición Intrauterino a Dietilestilbestrol (DES) |
| Aborto | Edad materna avanzada, Historia de aborto espontaneo pasado, Tabaquismo, Uso de cocaína, uso de AINES durante la concepción, Pesos maternos extremos, Deficiencia de Folato |
| Enfermedad Trofoblástica Gestacional | Edad maternal extrema < 15 y > 35 años, historia pasada de embarazo molar, historias pasadas de aborto, problemas de infertilidad |

EPI: Enfermedad Pélvica Inflamatoria
 AINES: antiinflamatorios no esteroideos

Luego de realizar historia clínica se procede al examen físico. Primero se debe realizar una visualización externa en donde se valora la presencia o no de sangrado activo. De ser el caso, se debe analizar el sangrado y buscar la presencia de productos gestacionales como membranas, restos placentarios o incluso un feto lo que nos indicaría un probable aborto. Esto se puede realizar de dos maneras: rápidamente con la colocación de los productos en agua para facilitar la examinación cuando floten, o de manera más precisa enviando la muestra para un análisis patológico donde incluso se puede diferenciar aborto de enfermedad trofoblástica gestacional. (Jindal, 2007) Una vez realizado el análisis externo se procede a realizar un examen físico abdominal con énfasis en localizar el dolor en hipogastrio (sugestivo de proceso abortivo), o en fosa iliaca (sugestivo de

embarazo ectópico). Luego se procede a realizar un examen especular donde se busca identificar cualquier fuente de sangrado y se logra identificar la gran mayoría de patología uterina, cervical y vaginal causante de sangrado. En caso de no identificar sangrado se debe realizar un examen bimanual en busca de anexos sugestivos de embarazo ectópico, sensibilidad cervical sugestiva de cervicitis, cambios cervicales sugestivos de aborto y valorar el tamaño uterino. (Isoardi, 2009)

Luego del examen físico donde podemos descartar o confirmar muchas patologías causantes de sangrado, se debe realizar una ecografía transvaginal. Se considera a la ecografía como el estándar de oro para el abordaje del sangrado durante el embarazo, ya que nos permite identificar la presencia o ausencia de un embarazo intrauterino, determinar la viabilidad del producto e identificar otras causas probables de sangrado. Con la ecografía transvaginal en manos expertas se llega a visualizar hasta el 99% de los embarazos intrauterinos cuando los niveles de B-hCG llegan a un corte de 3510 mUI/ml. Por lo tanto, todo paciente con esos niveles de B-hCG en los que no se evidencie un embarazo intrauterino se considera como un embarazo ectópico. Por otro lado, todo paciente con una ecografía previa que confirma un embarazo intrauterino y no presenta un embarazo en la ecografía actual puede ser catalogado como un aborto. En cuanto a los embarazos fallidos, este se diagnostica con una sensibilidad de 95% si se evidencia un saco gestacional de > 25 mm sin embrión o saco vitelino. A su vez, se diagnostica embarazo no viable si se tiene un embrión con longitud cráneo caudal de 7 mm o saco gestacional de 16 mm sin latido cardíaco. (Morine, 2016) Finalmente, la ecografía transvaginal nos permite identificar restos intrauterino del producto gestacional en caso de un aborto incompleto, o en casos más raros signos ecográficos propios de la mola hidatiformes. (Morine, 2016)

Tabla 5: Diferencias Ecográficas Mola Completa de Mola Incompleta

| Mola Completa | Mola Incompleta |
|---|---|
| Ausencia de Embrión | Feto con restricción de crecimiento |
| Ausencia de Líquido Amniótico | Oligohidramnios |
| Masa heterogénea con espacios anecoicos | Placenta con espacios quísticos o ecogenicidad incrementada |
| Quiste luteínico de ovario | Saco gestacional con diámetro transversal aumentado (índice transversal/AP > 1.5) |
| Sensibilidad 70-90% | Valor predictivo positivo de 90% si tiene: <ol style="list-style-type: none"> 1. Índice transversal/AP > 1.5 2. Espacios quísticos en placenta |

En un pequeño grupo de pacientes en los que no se han cumplido las 6 semanas desde la FUM existe la posibilidad de que no se visualice el saco gestacional intrauterino ya que es muy pequeño. A las 6 semanas de gestación la gran mayoría de pacientes presentan un nivel de B-hCG que supera los 3510 mUI/ml y por lo tanto debería presentar un embarazo intrauterino visualizado por ecografía. En caso de que la paciente presente menos de 6 semanas desde la FUM o que no presente un embarazo intrauterino en la ecografía transvaginal sin una causa identificable, se debe realizar niveles séricos de B-hCG seriados cada 72 horas como se indica en el protocolo de abortos de la sección superior. No se realiza niveles de B-hCG a todos los pacientes previo a realizar la ecografía porque si se obtiene un embarazo intrauterino en la ecografía como ocurre la mayoría de las veces, el valor de B-hCG se vuelve inservible. (Morine, 2016)

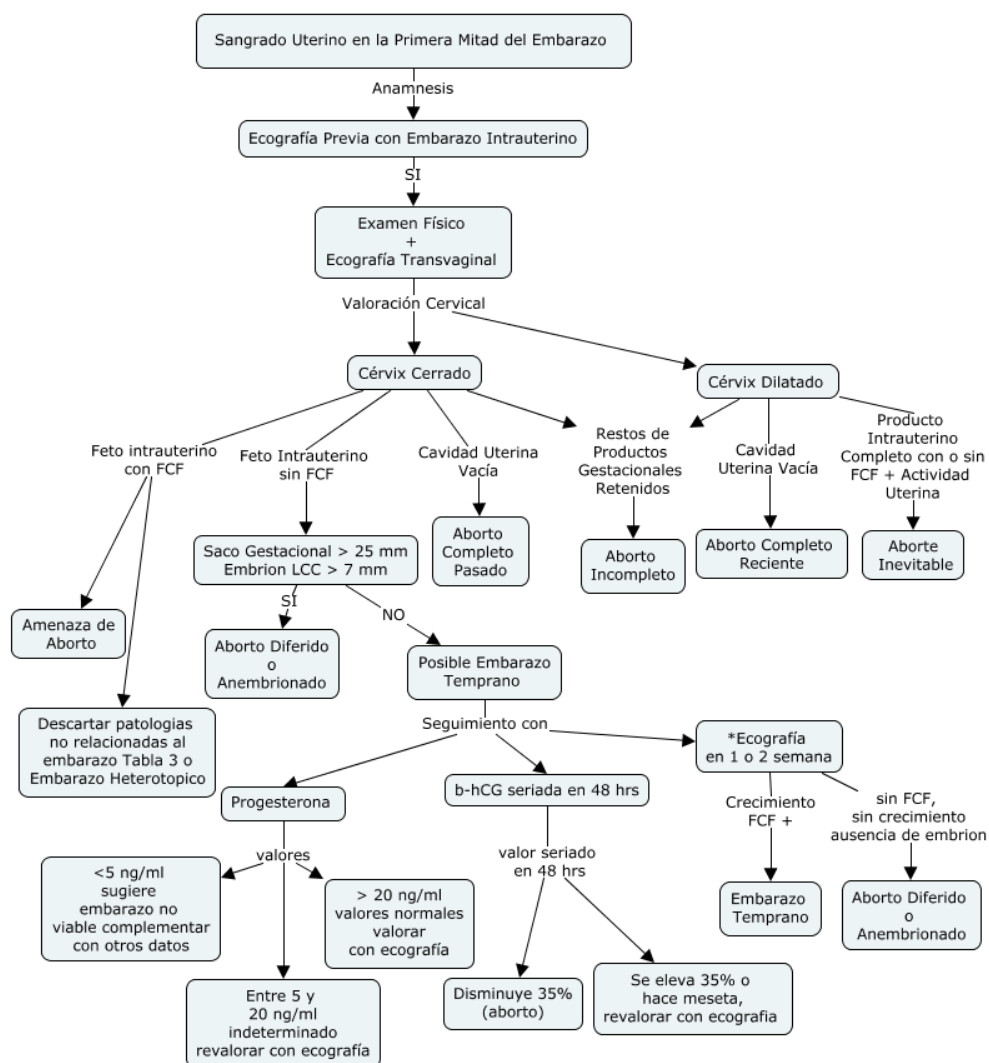
Además de estos exámenes, en todo paciente hemodinámicamente estable que presente sangrado abundante se debe obtener niveles de hematocrito y hemoglobina que

servirán de base para cualquier decisión en caso de que continúe el sangrado. En pacientes hemodinámicamente inestables además se debe obtener estudios de coagulación completos por el elevado riesgo de desarrollar coagulopatías. (Isoardi, 2009)

7. Aproximación al sangrado en la primera mitad del embarazo:

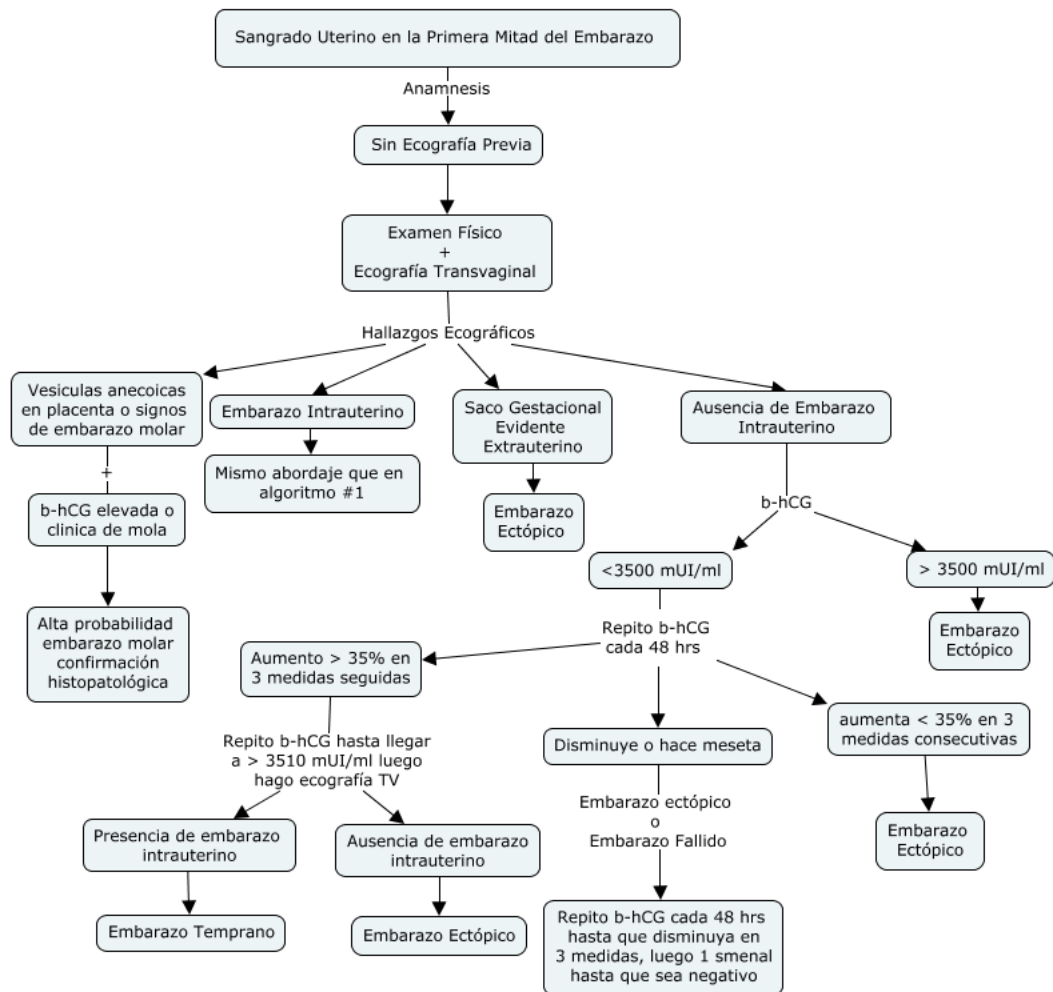
Figura 1: Aproximación Diagnóstica en Pacientes con Ecografía Previa que Muestra

Embarazo Intrauterino



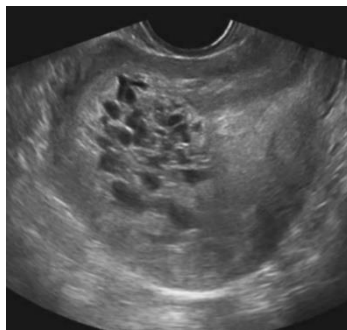
*El seguimiento ecográfico es el estándar de oro para la valoración de un posible embarazo temprano, pero se puede hacer uso de datos complementarios como la progesterona o la b-hCG para ayudar el diagnóstico.

Figura 2: Aproximación Diagnóstica en Pacientes sin Ecografía Previa:



8. Evolución del Caso:

Luego de obtener los resultados de laboratorio descritos previamente, se procedió a realizar una ecografía transvaginal en nuestra paciente como indican las guías internacionales, se obtuvo los siguientes resultados.

Figura 3: Ecografía de Ingreso:**Tabla 6: Reporte de Ecografía Transvaginal de Ingreso**Ecografía transvaginal:

-Útero aumentado de tamaño en AVF mide (11 cm x 9 cm x 9 cm). Volumen 80 ml. Miometrio heterogéneo. Endometrio de 5.9 mm heterogéneo con imagen en panal de abejas. Anexos Normales, Fondo de Saco de Douglas Libre, Impresión diagnóstica de Embarazo Molar.

Al obtener este resultado ecográfico y correlacionando con la historia clínica y presentación de la paciente, se llega al diagnóstico de embarazo molar y se procede a realizar una Aspiración Manual de Endometrio (AMEU) con envío de muestras a patología.

Tabla 7: Hallazgos post AMEU y Resultados HistopatológicosAMEU:

Hallazgos:

- Útero en AVF de 2 x
- Histerometría de 14 cm
- Cuello entreabierto de multípara
- Presencia de abundantes vesículas en cavidad
- Extracción endometrial de 250 cc de contenido

Resultados Anatomopatológicos:

- Macroscópico: Tejido de aspecto esponjoso, vesículas que en conjunto representan un volumen de 5 ml.
- Microscópico: vellosidades edematosas y dilatadas, sin tejido fetal.
- Diagnostico microscópico Mola Hidatiforme completa

Con estos resultados se obtiene el diagnóstico definitivo de Mola Hidatiforme Completa.

9. Conociendo el Diagnostico de nuestra paciente, ¿cuál sería el manejo de la Mola Hidatiforme?

Como se revisó en secciones previas, la mola hidatiforme se considera una lesión benigna, pero con potencial de malignidad; es decir puede transformarse en una enfermedad trofoblástica neoplásica. Se sabe que aproximadamente el 15% de las molas completas y el 5% de las molas parciales evolucionan a lesiones neoplásicas malignas. Es tan importante esta asociación que la enfermedad trofoblástica neoplásica es precedida por un embarazo molar en el 50% de las ocasiones. (Duhan, 2015) Es por esta razón que para realizar un manejo adecuado del embarazo molar se vuelve imprescindible la identificación de las pacientes con alto riesgo de progresar hacia una enfermedad maligna. Como factores de riesgo para desarrollar enfermedad trofoblástica neoplásica, se encuentran los presentados en la tabla 6. Se encontró que el hecho de presentar embarazos molares repetidos triplica el riesgo de presentar una enfermedad persistente. En cuanto a la edad, las mujeres mayores de 40 años tienen una incidencia del 33- 60% de presentar enfermedad persistente a raíz de una mola completa en comparación al 15-20% de la población general. Finalmente, en los datos del New England Trophoblastic Disease Center (NETDC) de 858 pacientes, se demostró que las molas completas con signos de proliferación aumentada (b-hCG > 1000, 000 mUI/L, quiste lúteo > 6 cm y tamaño uterino mayor al correspondiente para edad gestacional) tienen

una incidencia significativamente mayor de desarrollo de enfermedad persistente y metástasis. (Berkowitz, 2009)

Tabla 8: Factores de riesgo para Enfermedad Trofoblástica Persistente:

| |
|---|
| Edad Materna > 35 – 40 |
| Embarazos Molares Previos |
| Mola completa de alta Proliferación: <ul style="list-style-type: none"> • b-hCG > 100 000 mUI/ml • Tamaño uterino mayor a edad gestacional • Quiste lúteo > 6 cm |

Considerando estos puntos, el tratamiento de una mola hidatiforme es principalmente el vaciado uterino. Para esto se recomienda realizar un AMEU con dilatación cervical mecánica. Se recomienda no realizar preparación cervical con prostaglandinas por el riesgo de embolización trofoblástica y de metástasis que se ven incrementados con las contracciones uterinas causadas por las prostaglandinas. Finalmente, al finalizar el AMEU se sugiere pasar una cureta para liberar cualquier residuo posible. En las guías más recientes, se recomienda utilizar la ecografía transoperatoria para asegurarse que no quede ningún residuo. (Santaballa, 2017) Como otra opción para este tratamiento se habla de la histerectomía. En la actualidad se puede considerar una histerectomía para las pacientes con paridad satisfecha que presenten alto riesgo de desarrollar malignidad y en especial en mujeres mayores de 40 años. La histerectomía disminuye la recurrencia de enfermedad localizada pero no de enfermedad metastásica, por lo que debe ser una decisión personalizada y en conjunto con cada paciente. (Berkowitz, 2009)

En cuanto a las pacientes con alto riesgo que se les realiza un AMEU para evacuación, existe la controversia sobre utilizar o no quimioprofilaxis. Se sabe que el uso de metotrexato o D actinomicina posterior a la evacuación reduce la incidencia de desarrollar malignidad, pero puede causar efectos adversos, retrasar el diagnóstico de enfermedad trofoblástica

persistente y crear la necesidad de más ciclos de quimioterapia para remisión de la enfermedad neoplásica si llega a formarse. Por esta razón en la actualidad se recomienda solo seguimiento cercano con b-hCG en caso de mola hidatiforme y se reserva la quimioprofilaxis para casos muy especiales donde exista riesgo muy elevado y el seguimiento posterior no sea posible. (Santaballa, 2017)

En cuanto al caso de nuestra paciente, podemos ver que se trata de una paciente de 40 años, con una b-hCG mayor a 100 000 mUI/ml y con tamaño uterino aumentado. Bajo estos parámetros se podría catalogarla como embarazo molar con alto riesgo de desarrollar enfermedad neoplásica. En cuanto al tratamiento, debido a que se trataba de una mujer con paridad satisfecha, alto riesgo y 40 años, se podría haber propuesto la histerectomía como procedimiento de primera línea. En caso de que la paciente no quiera realizarse la cirugía se debe realizar el AMEU tal como se hizo, pero de preferencia se debió utilizar una guía ecográfica transoperatoria y en caso de no disponer esta facilidad se recomendaría un seguimiento ecográfico inmediato para descartar residuos.

10. ¿Cuál hubiera sido el seguimiento adecuado para esta paciente?

Como se mencionó con anterioridad, para el tratamiento de la mola hidatiforme igual o más importante que el vaciado uterino, es el seguimiento a largo plazo. Para esto se utilizan medidas seriadas de b-hCG hasta que los valores se vuelven indetectables. De esta manera se puede detectar el progreso a una enfermedad trofoblástica neoplásica de manera temprana y evitar así la enfermedad avanzada. Las guías más actualizadas del American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomiendan un seguimiento semanal con valores de b-hCG cuantitativos hasta conseguir valores indetectables, y luego un seguimiento mensual por 6 meses. De esta manera si luego de 6 meses de presentar valores indetectables de b-hCG se considera a la paciente libre de enfermedad y puede embarazarse

nuevamente. Debido a la importancia del seguimiento, todo paciente que fue tratado para una mola hidatiforme debe recibir anticoncepción luego de la evacuación uterina, para así evitar embarazos que puedan alterar los niveles de b-hCG y confundir el seguimiento. (Soper, 2004)

Durante el seguimiento se pueden utilizar algunos valores específicos para estimar el riesgo de progresar a malignidad. Datos obtenidos de múltiples instituciones alrededor del mundo incluyendo un estudio masivo con 22 053 mujeres con embarazo molar del Charing Cross Hospital en Inglaterra, demostraron que la incidencia de enfermedad trofoblástica neoplásica luego de un embarazo molar es de 1 en 464 cuando los niveles de b-hCG se demoran más de 56 días en volverse indetectables. Por otro lado, la incidencia disminuye a 1 en 1536 cuando los niveles se vuelven indetectables en menos de 56 días. A su vez, diferentes curvas de regresión han demostrado que niveles de b-hCG desde el vaciamiento uterino < 200 mUI/ml a la cuarta semana o < 100 mUI/ml a la sexta semana presentan un riesgo de persistencia menor a 9%. Pero niveles que permanecen a la cuarta semana > 2000 mUI/ml presentan un riesgo de persistencia del 63.8%. (Wolfberg, 2006)

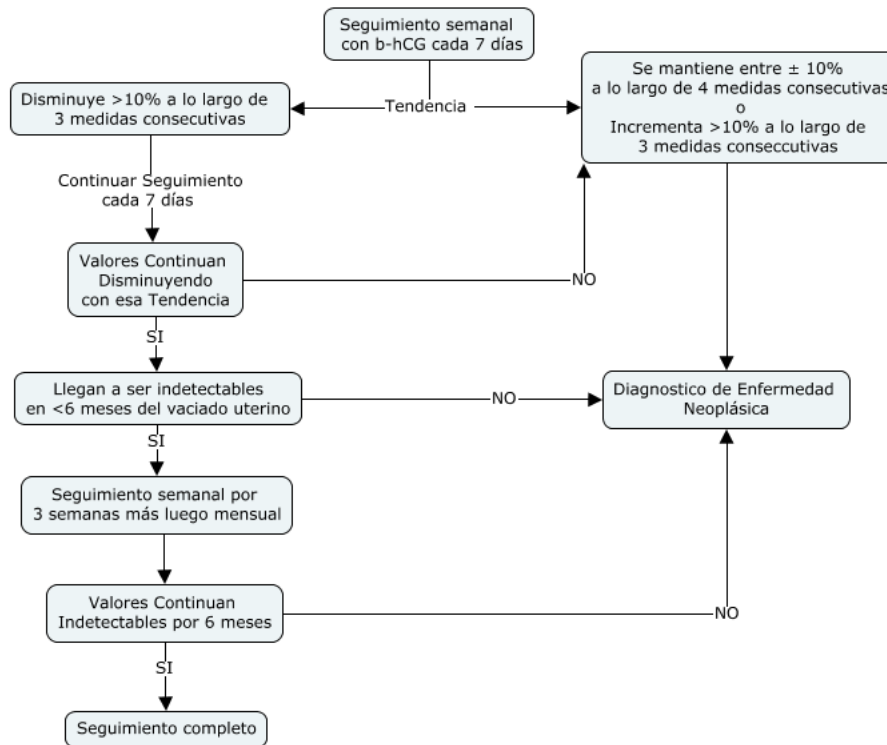
Finalmente, el diagnóstico de enfermedad trofoblástica neoplásica de acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) se establece si durante el seguimiento los niveles de b-hCG hacen:

- 1) Meseta, al mantenerse dentro del $\pm 10\%$ del valor anterior durante 4 medidas consecutivas en 3 semanas, es decir en días 1,7,14 y 21.
- 2) Incrementan $> 10\%$ a lo largo de 3 medidas en 2 semanas es decir medidas en el día 1,7 y 14 con incremento del 10% entre medida día 1 a día 14.
- 3) Valores permanecen detectables luego de 6 meses desde el vaciamiento uterino.

Además de los valores de b-hCG, se puede diagnosticar enfermedad trofoblástica neoplásica si hay, evidencia radiológica de metástasis o confirmación histológica de coriocarcinoma o

mola invasiva. En cualquiera de los casos se procede al tratamiento específico para enfermedad trofoblástica neoplásica. (Current FIGO, 2009)

Figura 4: Seguimiento con b-hCG de la Mola Hidatiforme



11. Evolución luego del AMEU:

La paciente es dada de alta luego del AMEU con diagnóstico de mola hidatiforme completa para seguimiento por consulta externa en el servicio de ginecología en 2 semanas, con resultado de B-hCG a los 7 días y otra el día de la cita. Previo al alta se realiza una nueva ecografía donde se verifica ausencia de vesículas en cavidad uterina y una b-hCG control que fue de 29,012. Lamentablemente, se pierde contacto con la paciente y no se tiene más información por los siguientes 2 meses hasta que vuelve al hospital.

12. Reingreso:

12.1. Enfermedad Actual.

Paciente refiere persistencia de sangrado uterino achocolatado, intermitente, en leve cantidad (3 toallas sanitarias/día) desde AMEU que fue realizado hace 2 meses por embarazo molar. Hace aproximadamente 72 horas el sangrado incrementa llegando a 7 toallas al día y se acompaña de dolor abdominal tipo contracción, EVA 6/10, localizado en hipogastrio y fosa iliaca derecha, sin irradiación, sin síntomas acompañantes. Razón por la cual acude nuevamente a esta casa de salud.

12.2. Examen Físico.

Signos Vitales: TA: 130/75 FC: 85 lpm, FR: 17 rpm, SatO₂: 96% AA, T: 37.1 °C

Neurológico: Paciente consciente, atención preservada, orientado en las 3 esferas, sin signos de focalidad neurológica, sin alteración de los pares craneales, lenguaje preservado en contenido, estructura y comprensión.

Piel: No ictericia, no palidez, turgente, sin lesiones o patología evidente

Ojos: escleras anictéricas, conjuntivas rosadas, movimientos oculares, preservados, pupilas isocóricas, reactivas a la luz y acomodación

Boca: mucosas húmedas, lengua sin patología, piezas dentales ausentes, no aftas o úlceras.

Cuello: No adenopatías, yugulares no ingurgitadas, pulsos carotídeos palpables simétricos de buena intensidad sin soplos, movilidad conservada, tiroides no palpable

Tórax: Simétrico, expansibilidad conservada, mecánica ventilatoria adecuada, no deformidades evidentes.

Corazón: Ruidos cardiacos rítmicos, normofonéticos, sin soplos audibles, no ruidos sobreañadidos. No se evidencia frote pericárdico. Punto de máximo impulso en 5to espacio intercostal línea medio claviclar.

Pulmonar: Murmullo vesicular preservado en todos los campos, no se auscultan ruidos sobreañadidos. Sin alteración en la percusión pulmonar.

Abdomen: Sin cicatrices evidentes, ruidos hidroaéreos conservados, sin evidencia de organomegalias a la palpación, no signos de ascitis. Suave, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda en hipogastrio, con mayor intensidad en fosa iliaca derecha. Murphy negativo, Mcburney negativo, Bloomberg negativo, Psoas y Obturador negativos. Puño percusión bilateral negativa. Sin signos de peritonismo.

RIG: genitales externos de múltipara, sin evidencia de sangrado activo. Examen especular y tacto vaginal: cérvix posterior, duro, permeable un dedo en todo su trayecto, mínimo sangrado en cérvix.

Extremidades: Simétricas, sin edema, fuerza 5/5, REMS 2/4, pulsos distales presentes simétricos de buena intensidad.

12.3. Laboratorio.

Tabla 9: Laboratorio de Reingreso

| Parámetro | Valores | Valores Normales |
|--------------------|-------------------------|---|
| Leucocitos | 6350 mm ³ | 4400 - 11500 mm ³ |
| Neutrófilos | 2220 mm ³ | 2000 – 8000 mm ³ |
| Linfocitos | 1905 mm ³ | 1000 – 4400 mm ³ |
| Hemoglobina | 14.6 g/dl | 12.0 – 15.4 g/dl |
| Hematocrito | 40.9 % | 35.0 – 47.0 % |
| Plaquetas | 230 000 mm ³ | 150 000- 450 000 mm ³ |
| B-hCG | 9277 mUI/ml | -semana 6: 158 – 31796 mUI/ml -semana 7: 3697 – 163563 mUI/ml -semana 8: 32065 – 149571 mUI/ml -semana 9: 63803 – 151410 mUI/ml -semana 10: 46509 – 186977 mUI/ml -semana 14: 13950 – 62530 mUI/ml |
| Glucosa | 86 mg/dl | 70.0 – 100-0 mg/dl |
| Creatinina | 0.53 mg/dl | 0.50 – 1.20 mg/dl |
| Urea | 19.3 mg/dl | 10.0 – 50.0 mg/dl |
| TSH | 1.10 uUI/ml | 0.27 - 4.20 uUI/ml |
| T3 | 3.09 pg/ml | 2.00 - 4.40 pg/ml |
| T4 | 1.10 ng/dl | 0.93 - 1.80 ng/dl |

12.4. Ecografía Transvaginal.

Figura 5: Ecografía Transvaginal de Reingreso

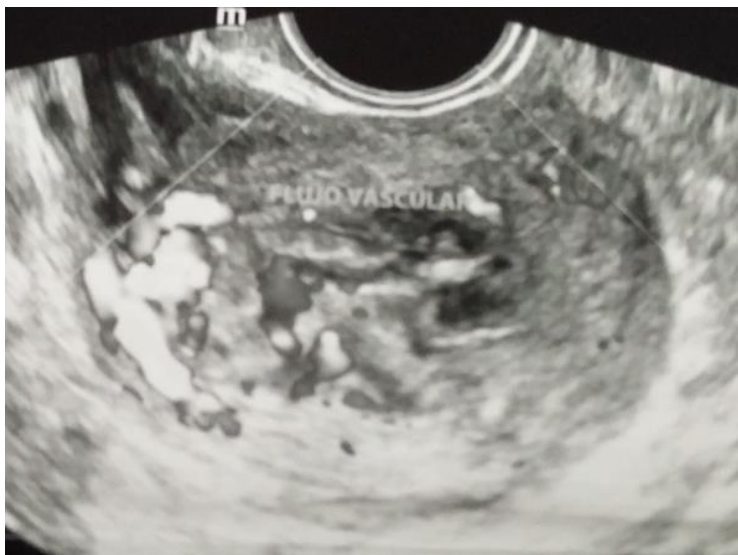


Tabla 10: Ecografía Transvaginal de Reingreso

Hallazgos:

- Útero AVF
- Longitud 64 mm, Anteroposterior 48 mm, Transverso 56 mm, Volumen 92 ml
- Miometrio: heterogéneo
- Endometrio: heterogéneo, imagen ecográfica sugestiva de mola hidatiforme con vascularización con volumen de 2.09 ml
- Comentario: mola hidatiforme

12.5. TC Simple de Tórax.

Tabla 11: Resultados TC de Tórax en el Reingreso

Hallazgos:

- Nódulo de 4mm periférico en segmento pulmonar superior del lóbulo inferior izquierdo.
- Nódulo de 8mm periférico en segmento pulmonar anterior del lóbulo superior derecho.
- Granuloma calcificado de lóbulo medio

13. ¿Posibilidades diagnosticas con los nuevos resultados?

Tomando en cuenta la historia de nuestra paciente, y con los nuevos hallazgos obtenidos en el reingreso, se llega al diagnóstico de enfermedad trofoblástica neoplásica. Basándonos en los criterios de la FIGO expuestos en la sección anterior, sabemos por los estudios de imagen que la paciente presenta nuevamente vesículas en cavidad uterina y nódulos pulmonares que aparentan metástasis. Por esta razón, aunque no se disponga de niveles seriados de b-hCG para realizar el diagnóstico, se cumple con el criterio de evidencia radiológica de metástasis.

Una vez que tenemos el diagnóstico de enfermedad trofoblástica neoplásica, debemos conocer de qué se trata dicha etiología. Esta enfermedad corresponde a una neoplasia maligna por proliferación anormal del tejido trofoblástico. Como se mencionó en secciones anteriores, aproximadamente el 50% de estas patologías procede a un embarazo molar; pero se tiene un 25% secundario a abortos y embarazos ectópicos, y un 25% que procede a un embarazo normal. En cuanto a incidencias 1 de cada 150 000 embarazos normales puede progresar luego del parto a una enfermedad trofoblástica neoplásica. Dentro de sus estirpes histológicas

tenemos 4 tipos, el coriocarcinoma, la mola invasora, el tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP) y el tumor trofoblástico epitelioides (TTE). (Lurain, 2017)

La mola invasora es consecuencia de un embarazo molar y se caracteriza por la presencia de vellosidades coriónicas edematosas con proliferación trofoblástica que invaden el miometrio uterino. El 5% suele causar metástasis por vía hematológica llegando con mayor frecuencia al pulmón y la vagina. La complicación más frecuente suele ser la ruptura uterina y el sangrado intraperitoneal. (Ngan, 2007)

El coriocarcinoma corresponde a tejido trofoblástico anaplásico y altamente vascularizado que está formado por citiotrofoblasto y sincitiotrofoblasto sin vellosidades. Este puede proceder de cualquier tipo de embarazo ya sea ectópico, aborto, molar o incluso embarazo normal. Representa la estirpe más agresiva ya que invade rápidamente la vasculatura causando metástasis a pulmón 80%, vagina 30%, SNC 10%, hígado 10% y otros sitios. Suele manifestarse por sangrado en el sitio invadido. (Seckl, 2010)

Finalmente, el tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioides representan los subtipos más raros de enfermedad trofoblástica neoplásica formados por trofoblasto extra vellosos. Pueden aparecer luego de cualquier tipo de embarazo, pero lo más común es que precedan embarazos ectópicos, abortos o embarazos normales. Su crecimiento a diferencia de la mola invasora y el coriocarcinoma es muy lento y secretan niveles bajos de b-hCG por lo que suelen ser difíciles de diagnosticar hasta que se encuentran muy avanzados. Usualmente se demoran en causar metástasis incluso hasta años luego del embarazo. (Seckl, 2010)

El diagnóstico de enfermedad trofoblástica neoplásica se realiza por la sospecha clínica más exámenes de laboratorio e imagen. Por otro lado, la biopsia ayuda a identificar el estirpe de la enfermedad, pero no es útil ni necesaria para el diagnóstico y manejo de la

enfermedad. En todo paciente en el que se sospecha una enfermedad trofoblástica neoplásica ya sea por la historia de embarazo molar o por persistencia de niveles elevados de b-hCG, se debe realizar como exámenes mínimos dentro de los cuales incluye: 1) b-hCG si no se tiene como un valor base, 2) prueba función renal por la posibilidad de recibir quimioterapia, 3) función hepática para valorar metástasis, 4) función tiroidea si los niveles de b-hCG son mayores a 100 000 mUI/ml por el riesgo de hiperestimulación, 5) ecografía pélvica en busca de la extensión del tumor local y 6) Rx de Tórax ya que es el sitio de metástasis más común y se requiere para el estadiaje. Además de los exámenes básicos, basado en la clínica del paciente se pueden añadir otros estudios de imagen como TC de cráneo, TC de abdomen buscando sitios más inusuales de metástasis. Para la imagen de tórax se recomienda utilizar Rx y no TC ya que es la utilizada por los criterios de la FIGO para la estadificación de la enfermedad, y aun que hay un 40% de micro metástasis que solo se detectan en TC, se ha visto que no afecta el pronóstico o el tratamiento. (Seckl, 2010)

Volviendo a la información obtenida en nuestra paciente, se puede inferir que la etiología más probable en este caso se debe a una mola invasora o a un coriocarcinoma. Se llega a esta inferencia ya que, es una patología que ha progresado rápidamente llegando a causar invasión pulmonar en solo 2 meses, se presentó luego de un embarazo molar y presenta niveles de b-hCG en rangos superiores a los esperados para un TTSP o un TTE. En cuanto al resultado de los exámenes, no se realizó un perfil hepático que hubiera sido útil para descartar metástasis, se realizó función tiroidea que resulto normal ya que los niveles de b-hCG no eran suficientemente elevados, y se realizó una TC de tórax que nos muestra lesiones sugestivas de metástasis. Como se comentó con anterioridad, en este caso hubiera sido de mayor importancia una Rx de tórax antes que la TC, ya que se puede sobre estimar la severidad del cuadro y no es el examen utilizado en las guías FIGO para el estadiaje y

posterior tratamiento. En todo caso se consideró a la paciente como una enfermedad trofoblástica neoplásica con metástasis pulmonar.

14. ¿Que tratamiento se debe dar en la Enfermedad Trofoblástica Neoplásica:

Para decidir el tratamiento que se debe administrar a los pacientes con Enfermedad Trofoblástica Neoplásica, primero se debe identificar al paciente como alto o bajo riesgo. Esto se logra mediante el estadiaje basado en los criterios de la FIGO y sumados los criterios pronósticos de la OMS. Por un lado, el estadiaje nos permite ver la extensión de la enfermedad, mientras que los criterios pronósticos de la OMS nos muestran los factores de riesgo para desarrollar resistencia a la quimioterapia con un solo agente. Al juntar estas dos escalas se logra dividir a los pacientes en dos grandes grupos: los pacientes con bajo riesgo (FIGO estadio I, o FIGO II y III + puntaje de la OMS < 7) y los pacientes de alto riesgo (FIGO II y III + puntaje de la OMS > 6 o FIGO IV). (Santaballa, 2017) (Giuliano, 2017)

Tabla 12. Estadiaje Enfermedad Trofoblástica Neoplásica según la FIGO

| Estadiaje | Característica |
|------------------|--|
| I | Enfermedad confinada al útero |
| II | Enfermedad se extiende fuera del útero, pero se encuentra confinada al tracto genital (ej. Anexos, vagina) |
| III | Enfermedad que se extiende a los pulmones con o sin tracto genital comprometido |
| IV | Metástasis hacia otros sitios |

Tabla 13. Criterios pronósticos de la OMS para desarrollar resistencia a la monoterapia

| Factores de Riesgo | Puntaje | | | |
|-------------------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Edad | < 40 años | ≥ 40 años | - | - |
| Embarazo Anterior | Molar | Aborto | Normal | - |
| Tiempo desde Embarazo | <4 meses | 4 a 6 meses | 7 a 12 meses | >12 meses |
| b-hCG pretratamiento | <10 ³ | 10 ³ a 10 ⁴ | 10 ⁴ a 10 ⁵ | >10 ⁵ |
| Tumor más grande | < 3 cm | 3 a 4 cm | ≥ 5 cm | - |
| Sitio Metástasis | Pulmón | Bazo o Riñón | Tracto GI | SNC, Hígado |
| # Metastasis | - | 1 a 4 | 5 a 8 | > 8 |
| Quimioterapia Pasada Fallida | - | - | 1 Agente | > 2 Agentes |

En cuanto al primer paso en el manejo de la enfermedad trofoblástica neoplásica, al igual que el tratamiento de la mola hidatiforme, primero se debe vaciar la cavidad uterina. En este caso para las enfermedades con bajo riesgo aún se puede considerar un segundo AMEU con raspado por cureta y confirmación ecográfica de vaciado completo; en especial en las pacientes que aun desean conservar la fertilidad. Sin embargo, se sugiere que se considere en todo paciente con paridad satisfecha la histerectomía primaria, ya que reduce los ciclos de quimioterapia necesarios para llegar a la remisión y por lo tanto la toxicidad del tratamiento. (Clark, 2010) A su vez, los pacientes con subtipos histológicos identificados como TTSP y TTE, ya sean de bajo riesgo o alto riesgo, responden mejor a la histerectomía ya que son tumores con mayor resistencia a la quimioterapia y con predominio de invasión localizada al

útero. (Zhao, 2016) En cuanto a las enfermedades de alto riesgo, hasta un 50 % de pacientes van a requerir múltiples cirugías a lo largo de su tratamiento para eliminar focos de tumor resistente y aliviar complicaciones como el sangrado en focos metastásicos. Por esta razón se debe considerar la cirugía temprana en dichos pacientes y la gran mayoría termina con histerectomía. (Santaballa, 2017)

El segundo paso en el tratamiento es la quimioterapia. Se sabe que los pacientes de bajo riesgo responden de forma adecuada al tratamiento con un solo agente con menor probabilidad de desarrollar resistencia. En este grupo específico de pacientes se tiene un excelente pronóstico, con una remisión aproximada de 50-90% con un solo agente y en caso de resistencia, con tratamientos de segunda y tercera línea una sobrevida a largo plazo que llega incluso al 100%. Por otro lado, el grupo de alto riesgo tiene una alta probabilidad de desarrollar resistencia hacia un solo quimioterapéutico, pero la terapia combinada temprana puede lograr una gran respuesta con sobrevida a largo plazo de incluso 85-94%.

Para los pacientes con enfermedad catalogada como bajo riesgo, se puede empezar una quimioterapia con agente único a base de metotrexato (MTX) o actinomicina D. Ambas terapias han demostrado en numerables estudios resultados similares en cuanto a efectividad y porcentaje de remisión sin mostrar diferencias significativas. Por otro lado, se encontró que el metotrexato presenta menos efectos adversos que la actinomicina D, por lo que es considerado como primera línea en la gran mayoría de guías internacionales donde se reserva a la actinomicina D como fármaco de segunda línea en caso de resistencia. (Yarandi, 2016) En cuanto a la dosificación ideal, aun no se ha llegado a un consenso y existen varios esquemas aceptados como los expuestos en la tabla 14. La quimioterapia se administra hasta llegar a la remisión, es decir se realiza un seguimiento con b-hCG semanal durante el tratamiento, hasta que se obtienen 3 valores consecutivos indetectables (<5mUI/ml). Luego de la remisión se pasa a la terapia de consolidación donde se administran 3 ciclos más de la

última quimioterapia efectiva. Finalmente, se debe mantener un seguimiento a largo plazo con valores control de b-hCG. Al principio se toman valores mensuales hasta completar 12 meses de valores indetectables, luego mediciones cada 6 meses por un año y luego cada año por 5 años. Si luego de todo este tiempo persisten valores indetectables se suspende el seguimiento y se declara curación. Si en cualquier momento del tratamiento los niveles de b-hCG ascienden o hacen una meseta se considera progresión o persistencia de la enfermedad por quimio resistencia y se debe cambiar a terapia secundaria. (Santaballa, 2017)

Tabla 14. Esquemas de monoterapia para Enfermedad Trofoblástica Neoplásica con bajo riesgo

| Esquema a Base de Metotrexato |
|--|
| 1) <u>*Régimen de 8 días:</u> MTX 1 mg/kg IV o IM cada 48 horas por 4 dosis + Leucovorin 15 mg 24 hrs luego de cada dosis de MTX |
| 2) <u>Régimen de 5 días:</u> MTX 0.3 a 0.5 mg/kg IV o IM cada 24 horas por 5 días cada dos semanas (dosis máxima 25 mg) |
| 3) <u>Régimen Semanal:</u> MTX 30 a 50 mg/m ² IM cada semana |
| 4) <u>Régimen de dosis alta:</u> MTX 100 mg/m ² IV en 30 minutos, seguido de 200 mg/m ² en 12 horas + Leucovorin 15 mg a las 24 horas por 6 dosis cada 12 horas. |
| Esquemas a Base de Actinomicina D |
| 1) Actinomicina D 10-12 mcg/kg IV cada 24 horas por 5 días |
| 2) Actinomicina D 1.25 mg/m ² IV cada 2 semanas |

* Dentro de todos los regímenes de MTX el de 8 días ha demostrado mejor remisión y se considera como primera línea por la mayoría de las guías internacionales

Para los pacientes con enfermedad de alto riesgo se utilizan esquemas combinados de fármacos. En la actualidad el esquema con mayor aceptación a nivel mundial es el EMA- CO (Etoposido, Metotrexato, Actinomicina D, Ciclofosfamida y Vincristina) ya que presenta una respuesta completa en el 71 a 78% de las veces y alcanza una sobrevida a largo plazo de 85 a 94%. (Deng, 2013) El esquema se realiza en ciclos de 8 días como muestra la tabla 15, y

pueden repetirse cada 2 a 3 semanas hasta llegar a la remisión. Al igual que en la enfermedad de bajo riesgo se realiza seguimiento con b-hCG semanal hasta la remisión (3 medidas consecutivas indetectables) y luego se deben realizar 3 ciclos de consolidación con el último ciclo efectivo de quimioterapia. Una vez completada la consolidación, el seguimiento a largo plazo se realiza con mediciones mensuales por 18 meses, luego cada 6 meses por 2 años y finalmente mediciones anuales por 5 años. (Santaballa, 2017)

Tabla 15. Esquema de quimioterapia para Enfermedad Trofoblástica Neoplásica de alto riesgo

| Días | Esquema EMA-CO | Esquema alternativo EMA-EP |
|-------|---|---|
| Día 1 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Etopósido 100 mg/m² IV en 30 min 2. Actinomicina D 0.5 mg IV bolo 3. MTX 100 mg/m² en bolo seguido de 200 mg/m² en 12 horas | <ol style="list-style-type: none"> 1. Etopósido 100 mg/m² IV en 30 min 2. Actinomicina D 0.5 mg IV bolo 3. MTX 100 mg/m² en bolo seguido de 200 mg/m² en 12 horas |
| Día 2 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Etopósido 100 mg/m² en 30 min 2. Actinomicina D 0.5 mg IV bolo 3. Leucovorin 15 mg IM cada 12 horas 4 dosis | <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucovorin 15 mg IM cada 12 horas 4 dosis |
| Día 8 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ciclofosfamida 600 mg/m² IV 2. Vincristina 1mg/m² IV | <ol style="list-style-type: none"> 1. Etopósido 150 mg/m² IV 2. Cisplatino 75 mg/m² IV |

En los casos de enfermedad de alto riesgo la cirugía juega un papel fundamental ya que ayuda a eliminar focos de resistencia y disminuir sintomatología causada por sangrado en focos metastásicos. La cirugía debe ser individualizada para cada paciente y se debe basar en las áreas y extensión de metástasis.

15. Manejo de la Enfermedad en este Paciente:

Una vez que se terminaron todas las investigaciones en este paciente se lo cataloga como una enfermedad trofoblástica neoplásica en Estadio 3 con un puntaje en la escala de pronóstica de la OMS de 2, a expensas de 1 punto por el valor de B-hCG $> 10^3$ y $< 10^4$ y 1 punto por metástasis al pulmón, lo que nos da un bajo riesgo. Con este resultado y con el hecho de que la paciente no deseaba conservar su fertilidad, se procedió a realizar una histerectomía total con posterior quimioterapia con un solo fármaco a base de metotrexato en régimen de 8 días y control semanal de niveles séricos de B-hCG. Se envió el espécimen a patología para confirmación e identificación histopatológica del diagnóstico. Hasta el momento la paciente continua con ciclos de MTX con niveles decrecientes de b-hCG semanal, lo que corresponde a una respuesta adecuada al tratamiento.

Tabla 16: Hallazgos Quirúrgicos Histerectomía

Hallazgos Quirúrgicos:

- Útero fibroso de 9 cm x 7 cm x 5 cm de diámetro
- ovarios macroscópicamente normales de 2 x 2 cm de diámetro
- Trompa de Falopio derecho con quiste líquido de 1 x 1 c, en fimbria
- Trompa de Falopio derecha normal
- Cérvix de 3 cm de largo
- Ligamentos redondos macroscópicamente normales

16. Resultado Histopatológico:

Figura 6: Muestra Enviada a Patología de Histerectomía



Figura 7: Microscopía del tejido Neoplásico:

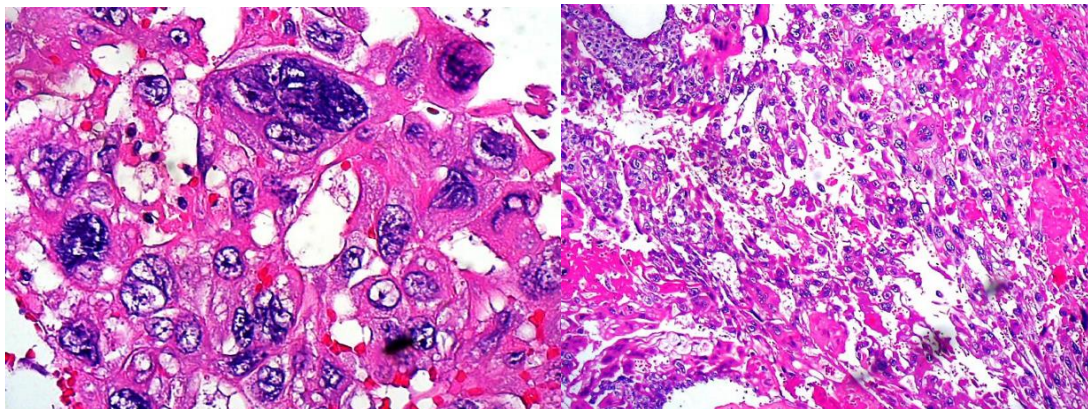


Tabla 17: Resultado Histopatológico Histerectomía**Macroscópicos:**

Se recibe rotulado de histerectomía total, pesa 110 gr, cuerpo uterino mide 7 x 6 x 5 cm, serosa parda, violácea, íntegra; cérvix cilíndrico, mide 4 x 3.5 cm, mucosa blanca-amarillenta, OCE trasversal mide 2 cm, canal endocervical permeable; al corte, cavidad uterina central, mide 4 x 2.7 cm, ocupada por material hemático y necrótico que da la apariencia de infiltrar al miometrio (área de 4x2x1 cm, en la porción supero-izquierda del cuerpo uterino) distando a 0.4 cm de la serosa; en cortes seriados no se observan más lesiones

Microscópicos:

Área central de tejido necrótico rodeada de anillo periférico de tejido tumoral con proliferación atípica de trofoblasto compuesto de sincitotrofoblasto y citotrofoblasto, no se encuentran vellosidades coriales o molares.

Impresión Diagnóstica: Coriocarcinoma

Tamaño del Tumor 4x3 cm

Invasión Linfovascular: no identificada

Márgenes: Libres de Lesión

17. Diagnóstico Final:

Coriocarcinoma

18. Conclusiones:

Analizando el caso de manera retrospectiva, se puede ver la complejidad de la enfermedad trofoblástica gestacional. Al inició el caso se presenta como un sangrado uterino en la primera mitad del embarazo. Por esta razón fue adecuado realizar una b-hCG y una ecografía transvaginal, con lo que se determinó rápidamente el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional por la presencia de signos característicos de embarazo molar como son las vesículas intrauterinas y una b-hCG mayor de la esperado. El tratamiento en este caso se basó en las guías más actuales al realizar vaciado uterino por AMEU y posterior

seguimiento con b-hCG. Lo que no fue posible, es realizar una ecografía transoperatoria para verificar el vaciado completo de la cavidad uterina por recursos limitados del hospital, lo cual hubiera sido conveniente. En todo caso se planificó un seguimiento oportuno con valores semanales de b-hCG que nos permitiría detectar cualquier complicación. En este punto el caso se complica cuando la paciente no acude a la consulta hasta 2 meses después con sangrado persistente, lo que dificulta la valoración médica ya que no se puede valorar una tendencia en los valores de la b-hCG y de esta manera la persistencia de la enfermedad. Por otro lado, en ese momento se realiza de manera oportuna una ecografía transvaginal y una b-hCG en sospecha de una persistencia o complicación de la patología previa. Con estos resultados, aunque no se posea una curva de b-hCG se pensó inmediatamente en la enfermedad trofoblástica persistente, ya que son 8 semanas desde el vaciado uterino y la paciente permanece con valores superiores a los 2000 mUI/ml. Además, se tiene una imagen ecogénica en cavidad uterina con vasculatura que posiblemente sugiera invasión, por lo que se confirma la persistencia de la enfermedad y se debe investigar metástasis. En este caso se ordena una TC de tórax para poder realizar un estadiaje y pronóstico de la enfermedad. Al analizar las guías, no se encontró ninguna ventaja para realizar este examen sobre una radiografía, por lo que se podría haber realizado una Rx simple con el mismo propósito. Una vez determinado el estadiaje y el pronóstico del paciente basado en las escalas de la FIGO y la OMS, se considera que la decisión de realizar una histerectomía seguida por quimioterapia en base a MTX es la correcta. Esto se debe a que los pacientes en los que se realiza histerectomía necesitan menos ciclos de quimioterapia y tienen menor riesgo de presentar recaída local que si se realiza un vaciado uterino. En este caso en paciente con paridad satisfecha se vuelve la decisión más adecuada. Como se demuestra a lo largo de este caso, es importante recalcar la necesidad de un diagnóstico rápido y adecuado del sangrado uterino en la primera mitad del embarazo. De igual manera, el seguimiento y manejo adecuado de la

enfermedad trofoblástica gestacional es indispensable para evitar la evolución a una enfermedad neoplásica avanzada.

19. Referencias:

- Berkowitz R., & Goldstein D. (2009). Clinical practice. Molar pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 360(16), 1639- 1645
- Berkowitz R., & Goldstein D. (2013). Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecology Oncology*, 128(1), 3-5
- Bouyer J. (2002). Sites of ectopic pregnancy: A 10 year population-based study of 1800 cases. *Human Reproduction*, 12, 3224-3230
- Berkowitz, R. S., & Goldstein, D. P. (2009). Molar Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 360(16), 1639-1645. doi:10.1056/nejmcp0900696
- Braffman B., & Coleman B. (1994). Sites of ectopic pregnancy: A 10 year population-based study of 1800 cases. *Radiology*, 190-1902.
- Clark R., Nevadunsky N., & Et al. (2010). The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *Journal of Reproductive Medicine*, (55), 6th ser., 194-198.
- Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. (2009). *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 105(1), 3-4
- Deng, L., Zhang, J., Wu, T., & Lawrie, T. A. (2013). Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

- Doubilet P., & Benson C. (2013). Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *New England Journal of Medicine*, 15, 1443-1451. Retrieved July 15, 2018
- Duhan N., Singh S., & Rajotia N. (2015). Exaggerated Placental Site: A Cause of Postpartum Collapse? *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 7(3), 148-151
- Giuliano, A. (2017). Introduction to Female Reproductive Organs: Gestational Trophoblastic Neoplasms. *AJCC Cancer Staging Manual*, 639-639. doi:10.1007/978-3-319-40618-3_49
- Goldstein, D. P., & Berkowitz, R. S. (2012). Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(1), 111-131. doi:10.1016/j.hoc.2011.10.007
- Hsu L. (1998) Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: *Genetic disorders and the fetus*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore (4th) . p.179
- Isoardi K. (2009). Review article: The use of pelvic examination within the emergency department in the assessment of early pregnancy bleeding. *Emergency Medicine Australas*, 21-50.
- Jacob S., & Mohapatra D. (2009). Placental site nodule: A tumor-like trophoblastic lesion. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 240-241

- Jindal P., & Regan L. (2007). Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: The role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: A mini review. *Human Reproduction*, 22(2), 313-314
- Lurain, J., Seckl, M., & Schink, J. (2017). Gestational Trophoblastic Disease. *Textbook of Uncommon Cancer*, 653-662.
- Ministerio de Salud Pública. (2016). Principales causas de morbilidad ambulatoria. Ecuador. Extraído desde https://public.tableau.com/profile/javier.gaona#!/vizhome/MORBILIDAD_RDACAA_2015/Men
- Morine L., Cargill Y., & Glance P. (October 2016). Ultrasound Evaluation of First Trimester Complications of Pregnancy. *Journal and Obstetrics in Gynaecology Canada*, 38(16), 982-988.
- Ngan, S., & Seckl, M. J. (2007). Gestational trophoblastic neoplasia management: An update. *Current Opinion in Oncology*, 19(5), 486-491.
- Regan L., & Rai R. (2000). Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 4, 800-830
- Santaballa, A., García, Y., Herrero, A., et al. (2017). SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical and Translational Oncology*, 20(1), 38-46. doi:10.1007/s12094-017-1793-0

- Seckl, M. J., Sebire, N. J., & Berkowitz, R. S. (2010). Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*, 376(9742), 717-729.
- Soper J., & Mutch D. (2004). ACOG Practice Bulletin #53: Diagnosis and Treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstetrics & Gynecology*, 103(6), 1365-1377.
- Wolfberg, A. J., & Berkowitz, R. S., et al., (2006). Postevacuation hCG Levels and Risk of Gestational Trophoblastic Neoplasia in Women With Complete Molar Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 107(3), 743.
- Yarandi, F., Mousavi, A., & Et al. (2016). Five-Day Intravascular Methotrexate Versus Biweekly Actinomycin-D in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*, 26(5), 971-976
- Zhao, J., Lv, W., Feng, F., & Et al. (2016). Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecologic Oncology*, 142(1), 102-108. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.006