

# EFICACIA DEL METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE LA MOLA HIDATIDIFORME

Luis Fernández-Molinari<sup>1</sup>, Elke Lendoza<sup>2</sup>

## RESUMEN

*Objetivo:* Determinar la eficacia del metotrexato (MTX) en el tratamiento de la mola hidatidiforme. *Diseño:* Estudio descriptivo, comparativo. *Material y Métodos:* Se compara las tasas de recurrencia y evolución a coriocarcinoma en pacientes con mola hidatidiforme que recibieron tratamiento con MTX y aquellas que no recibieron MTX. El universo muestral estuvo constituido por 166 historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de mola hidatidiforme de los Hospitales Regional y Belén de Trujillo, desde enero de 1966 a diciembre de 2000, de las cuales 83 pacientes recibieron MTX y 83 no. Se incluyó a pacientes con al menos un año postevacuación de la mola y se excluyó a las pacientes en quienes se realizó histerectomía. *Resultados:* El 0,6% de las pacientes tratadas con MTX evolucionaron a mola recidivante y ninguna a coriocarcinoma. Las pacientes que no recibieron MTX presentaron un alto porcentaje de coriocarcinoma (4,8%) y mola recidivante (4,2%). Se halló una asociación significativa entre la administración de MTX y la evolución de la mola hidatidiforme ( $p < 0,005$ ). *Conclusión:* El uso de metotrexato profiláctico en pacientes con mola hidatidiforme disminuye la aparición de mola recidivante y coriocarcinoma.

**PALABRAS CLAVE:** Metotrexato, mola hidatidiforme, coriocarcinoma.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 171-175

## ABSTRACT

*OBJECTIVE:* To determine methotrexate (MTX) efficacy in the treatment of hydatidiform mole. *Design:* Descriptive, comparative study. *MATERIAL AND METHODS:* Comparison of recurrence and evolution rates to choriocarcinoma in patients with hydatidiform mole who received MTX treatment and patients who did not receive MTX. Sample was represented by 166 clinical histories of patients with histological diagnosis of hydatidiform mole attended at Trujillo Regional and Belen Hospitals, from January 1966 through December 2000; 83 patients received MTX and 83 did not. Patients included were at least one year post mole evacuation and patients who had hysterectomy were excluded. *RESULTS:* In

patients treated with MTX 0,6% progressed to recurrent mole and none to choriocarcinoma. In patients who did not received MTX 4,8% presented choriocarcinoma and 4,2% recurrent mole. There was a significant association between MTX administration and hydatidiform mole evolution ( $p < 0,005$ ). *CONCLUSION:* Prophylactic methotrexate use in patients with hydatidiform mole decreases the appearance of recurrent mole and choriocarcinoma.

**KEY WORDS:** Methotrexate, hydatidiform mole, choriocarcinoma.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 171-175

## INTRODUCCIÓN

La mola hidatiforme es una enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) que constituye aproximadamente 80% de los tumores del trofoblasto. Se caracteriza por: 1) presentar alteraciones morfo-

1. Profesor Principal de Ginecoobstetricia, Universidad Nacional de Trujillo y Universidad Particular Antenor Orrego

2. Médico Cirujano Serumista

Correspondencia: Dr. Luis Fernández-Molinari

Av. Teodoro Valcárcel 683. Urb. Primavera, Trujillo



lógicas, 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  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana (hCG  $\beta$ ), 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 ETG más sensible a la quimioterapia, pudiendo reducir la posibilidad de que se desarrolle una neoplasia maligna posterior<sup>(1-7)</sup>.

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<sup>(8-10)</sup>. Al respecto, el registro de coriocarcinoma Mathieu<sup>(11)</sup> reporta 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.<sup>(12)</sup>, en 1956, informaron de la primera remisión completa y estable mediante el empleo de metotrexato (MTX) en una 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 altas tasas de curación (alrededor de 90%). Posteriormente, se planteó también 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; pero, esto es controversial<sup>(13-16)</sup>.

El debate de dar o reservar monoquimioprofilaxis a todas las portadoras de mola hidatiforme, se centra para algunos autores en que sólo un 20% de estas pacientes está en riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica invasiva. Por lo tanto, si reciben quimioprofilaxis, habría un 80% de pacien-

tes expuestas a la morbilidad y toxicidad producida por este fármaco, prácticamente sin necesidad<sup>(17-19)</sup>. 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 (hCG  $\beta$ ) no pueda ser realizada 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 normal resultado productivo en el futuro y no presentar aparición de ETG<sup>(15,20-24)</sup>. Por lo fundamentado anteriormente y por la observación de que en el servicio de Ginecoobstetricia del Hospital Regional de Trujillo (HRT), se estableció el tratamiento profiláctico desde marzo de 1973, en comparación con el Hospital Belén de Trujillo (HBT) y el Hospital Víctor Lazarte Echegaray (HVLE) que no lo realizan, nos llevó a presentar este estudio, con la finalidad que sea útil para un mejor conocimiento a las instituciones prestadoras de servicios de salud y de esa manera poder tomar las actitudes terapéuticas adecuadas en el lapso más breve posible. Por ello, en el presente trabajo se plantea el siguiente problema de investigación: ¿Es eficaz el metotrexato en el tratamiento de la mola hidatiforme para evitar su recurrencia y evolución a coriocarcinoma?

El objetivo fue determinar la eficacia del MTX en el tratamiento de mola hidatiforme, comparando las tasas de recurrencia y evolución a coriocarcinoma en las pacientes con mola hidatiforme que recibieron MTX, con aquellas que no recibieron MTX.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, comparativo de dos grupos: a) pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con metotrexato; y, b) pacientes que no recibieron tratamiento profiláctico con metotrexato.

El universo-muestra en estudio estuvo representado por las pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme registradas en las historias clínicas, que fueron codificadas en el departamento de estadística de los hospitales Regional Docente de Trujillo y Belén de Trujillo, desde enero de 1966 a diciembre de 2000.



Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico histológico de mola hidatiforme diagnosticadas entre enero de 1966 y diciembre de 2000, que recibieron o no MTX, postevacuación de la mola hidatiforme, que tuvieran por lo menos un año postevacuación de la mola hidatiforme, que 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 histerec-tomía.

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

La enfermedad trofoblástica gestacional es un concepto desarrollado por Hertz<sup>(12)</sup> para insistir en la relación dinámica entre la mola hidatiforme, la mola invasiva y el coriocarcinoma; constituye un grupo de entidades biológicamente afines que se caracterizan por 3 razones singulares: derivan del material genético mixto resultante de la fecundación, su crecimiento se traduce biológicamente por secreción de gonadotropina coriónica y responde a los quimioterápicos antitumorales.

La mola hidatiforme es el producto anormal de una gestación caracterizado por la tumefacción y degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, que tiene como características 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<sup>(2)</sup>. El coriocarcinoma es un tumor maligno del epitelio trofoblástico constituido por células citotrofoblásticas y sincitiotrofoblásticas; no hay estructuras vellosas y se observa en forma variable áreas necróticas que pueden estar ausentes<sup>(2)</sup>.

El MTX fue administrado 15 mg/día por vía oral, dividido en tres dosis por 5 días, empezando el mismo día de la evacuación de la mola.

Para la recolección de datos, se revisó los archivos de estadística de los hospitales Regional Docente y Belén de Trujillo, de manera de clasificar las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme durante el período de enero de 1966 a diciembre de 2000. Se obtuvo 166 his-

torias clínicas por medio del método aleatorio simple (sorteo) y dichas pacientes debieron cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. Luego, se recolectó los datos en una ficha *ad hoc*.

Se procesó los datos usando el paquete: SPPS versión 11. Para determinar la correlación de datos obtenidos en el estudio, se aplicó la prueba chi cuadrado. Si  $P < 0,05$ , la diferencia sería significativa.

## RESULTADOS

Se observó que 51,8% de las pacientes con mola hidatiforme tenía entre 20 y 29 años de edad, lo que corresponde a la edad óptima reproductiva (21 a 30 años) (Tabla 1). El 46,9% provenía de la zona urbanomarginal, 31,3% de la zona urbana y 21,6% de la zona marginal. El mayor porcentaje de las pacientes con mola hidatiforme tuvo un bajo nivel de instrucción. Así, 27,1% de las pacientes tenía primaria incompleta, 28,9% secundaria completa, 26,5% secundaria 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; y las pacientes que no recibieron MTX presentaron 8 casos de mola recidivantes (4,8%) y 7 casos de coriocarcinoma (4,2%) (Tabla 2).

**Tabla 1.** Edad de las pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme y nivel de instrucción.

	Nº casos	%
Total	166	100%
• Edad (años)		
- < 20	29	17,5
- 20-29	86	51,8
- 30-39	31	18,7
- >40	20	12,0
• Nivel de Instrucción		
- Analfabeta	3	1,8
- Primaria incompleta	45	27,1
- Primaria completa	15	9,0
- Secundaria incompleta	44	26,5
- Secundaria completa	48	28,9
- Superior incompleta	2	1,2
- Superior completa	9	5,4

**Tabla 2.** Evolución posterior al tratamiento con o sin metotrexato

Diagnóstico	MTX		Sin MTX	
	Nº	%	Nº	%
• Mola recidivante	1	0,6	8	4,8
• Embarazo ectópico	1	0,6	1	0,6
• Aborto posterior	3	1,8	10	6,2
• Coriocarcinoma	0	0,0	7	4,2
• Embarazo posterior normal	41	24,7	35	11,3
• Sin patología	120		105	
Total	166	100,0	166	100,0

## DISCUSIÓN

La mola hidatiforme es una enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) que constituye aproximadamente el 80% de los tumores del trofoblasto. El antecedente de mola hidatiforme es el principal factor de riesgo para la nueva aparición de enfermedad trofoblástica gestacional 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<sup>(13-15)</sup>.

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 por estudios nacionales<sup>(10,15,27)</sup> como extranjeros<sup>(14)</sup>, en que la mayor incidencia se da en las mujeres en la tercera década de vida, es decir, en la edad óptima reproductiva<sup>(1,5,22,25)</sup>. Sin embargo, difieren parcialmente con otros trabajos realizados<sup>(19,21)</sup>, donde señalan 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 etario 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.

En relación al lugar de procedencia, se mostró que 46,9% de las pacientes reside en zonas urbanomarginales, donde existe bajo nivel socioeconómico y nutricional, grado de instrucción y cultura sanitaria deficiente, contribuyendo en las dificultades para detectar precozmente la enfermedad.

En cuanto al nivel de instrucción, se encontró que 27,1% de las pacientes con mola hidatiforme tiene primaria incompleta, similar a lo reportado por Jefferson y col<sup>(26)</sup>; en contraste con otros estudios descriptivos<sup>(5,27)</sup>, 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 ésta a malnutrición o déficit proteico.

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

Kim y col<sup>(16)</sup>, en un estudio prospectivo, distribuyeron al azar a 71 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 al 31% correspondiente a las pacientes no tratadas.

Asimismo, en un estudio de 71 casos de mola hidatiforme ocurridos en el Hospital Central de Maracay, en el lapso de 1987 a 1998<sup>(1)</sup>, sólo 16,9% de los casos de mola con riesgo en pacientes que no poseen 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 estudio 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.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scucces M, Montesino C, Bello L, Camperos G. Neoplasia trofoblástica de la gestación en el Hospital Central de Maracay: revisión período 1987-1998. *Rev Obstet Ginecol* 2000; 60(4): 223-7.
2. Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. *Patología Estructural y Funcional*. 5ª edición, Vol II. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 1995: 1193-6.
3. Lawler SD, Fisher R, Dent J. Prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1270-7.
4. 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.
5. Quiñones CA, Martínez 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: 221-5.
6. Paiva AS, Zapata L, Santerini R, Prez C. Mola hidatiforme: criterios diagnósticos más resaltantes. *Rev Obstet Ginecol* 1989; 49(1): 13-7.
7. Balaguero L. *Quimioterapia*. 4ª edición. Editorial Toray; 1983: 203-5.
8. Disala JP, Creasmar TW. *Oncología Ginecológica*. 4ª edición. Editorial Mosby/Doyma Libros; 1994: 210-37.
9. Copelan MD, Larry J, Jarrell FJ, Mc Gregor JA. *Ginecología*. 1ª edición. Editorial Medica Panamericana; 1998: 1104-17.
10. Ludmir GA, Cervantes BR. *Ginecología y Obstetricia: Prevención, diagnóstico y tratamiento*. 1ª edición. Concytec; 1996: 116-21.
11. Tomada Y, Fuma M, Ishizuka N. Immunologic 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 prophylactic use of chemotherapy in patients with molar pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1970; 13: 945-9.
15. Monteza H. *Tratamiento profiláctico con metotrexato de la mola hidatiforme*. Tesis de Bachiller. Facultad de Medicina. UNT 1986.
16. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatiform 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. Ratnam SS, Teoh ES, Dawood MY. Methotrexate for prophylaxis of choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 1021-3.
19. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasmar WT, Parker RT. Hydatidiform mole: Diagnosis, management and long-term follow-up of 347 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 1-8.
20. Koron E, Mc Carthy 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. Grimes 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. *Ginecol Obstet* 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.