



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1994; 40 (1): 68-72

Factores de riesgo en enfermedad trofoblástica gestacional: Estudio caso - control

Drs.: LUZ JEFFERSON¹, [RICARDO VICUÑA](#)², ADOLFO RECHKEMMER¹

Resumen

Este estudio pretende contribuir al conocimiento de la incidencia y factores de riesgo de la enfermedad trofoblástica gestacional en nuestro medio. El estudio en forma de caso-control retrospectivo en el Hospital Arzobispo Loayza, incluyó 100 mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional y como controles, 98 pacientes obstétricas normales atendidas en el hospital entre enero de 1984 y diciembre de 1992. La incidencia de mola hidatidiforme fue de 4,7 por 1000 partos, y la de coriocarcinoma, 0,149 por 1000 partos. La edad promedio fue 28,42 años. No se demostró que el estrato socioeconómico constituya un factor de riesgo. El grado de instrucción secundaria se asoció con un riesgo menor (OR=0,48, IC=0,233-0,98). No se demuestra un efecto protector o de riesgo de la multiparidad en la adquisición de enfermedad trofoblástica gestacional. Las mujeres con esta patología tuvieron una edad de primera gestación significativamente menor (19,97 años), en comparación a sus controles obstétricos (21,22 años). El antecedente de embarazo molar previo se asoció con un incremento del riesgo, pero, sin alcanzar significación estadística (OR=6,51, p=0,101). (Ginecol. Obstet. Perú 1994; 40: 70-74).

Palabras clave: Enfermedad trofoblástica gestacional, factores de riesgo, estudio caso-control, epidemiología.

Summary

A case-control study was designed to evaluate risk factors for gestational trophoblastic disease. At Arzobispo Loayza Hospital, between 1984 to 1992. The incidence of hydatidiform mole was 4,7/1000 deliveries. Mean age of the study group was 28,42 years. High school level of education was associated with lower risk (OR=0,48; CI=0,233-0,98). Socioeconomic status was not related to risk.

No effect of protection or risk was related to the parity of the patients. Women with the disease had an average age at first pregnancy (19,97 years) lower than that of controls (21,22 years). The personal history of previous gestational trophoblastic disease was associated with an odds ratio of 6.51; however, it was without significance (p=0,101). (Ginecol. Obstet. Perú 1994; 40: 70-74).

Key Words: Gestational trophoblastic disease, risk factors, case-control study, epidemiology.



Introducción

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) agrupa una serie de alteraciones, tanto benignas como malignas, de las células trofoblásticas de la placenta humana, que constituyen, en sí mismas, neoplasias o predisponen a ellas. No son una sola entidad patológica, sino una amplia variedad cuya expresión más benigna estaría dada por la mola hidatidiforme, en cuyo extremo se hallaría el coriocarcinoma de alta mortalidad.

El reconocimiento de esta enfermedad como problema de salud pública, tanto nacional como internacionalmente, ha llevado al estudio de sus características epidemiológicas que nos revelan, hasta el momento, sólo parcialmente, la dimensión de esta entidad nosológica y su impacto poblacional.

Las diferentes series publicadas evidencian una variación marcada de la incidencia de la ETG, dependiendo de la metodología empleada en cada estudio ⁽¹⁾.

Las primeras observaciones basadas en poblaciones hospitalarias, realizadas en México, Perú, Filipinas, en comparación con aquellas en países desarrollados, sugirieron que esta patología era de mayor prevalencia en clases socioeconómicas bajas, atribuyéndose esto, inicialmente, a malnutrición o déficit proteico ⁽²⁾. No se demostró esta aseveración en otros trabajos realizados con posterioridad ⁽³⁾. Otras series reconocieron un riesgo mayor en mujeres con edad avanzada (>40 años), embarazos a edad temprana ⁽³⁾, no definiéndose aún la influencia de otros factores reproductivos, siendo los resultados de varios estudios realizados controversiales en cuanto a sus conclusiones. En trabajos analíticos ^(4,5), se ha encontrado una asociación con un riesgo mayor en mujeres nulíparas con historia de enfermedad trofoblástica gestacional o de infertilidad, postulándose incluso otras, como el nivel educacional alto ⁽⁶⁾ o grupo sanguíneo materno A ⁽⁷⁾, como más frecuentes en pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional. El presente estudio, realizado en un hospital general, pretende evaluar la incidencia de ETG en el período enero 1984 a diciembre 1992, así como definir los factores de riesgo asociados con esta patología.

Material y métodos

Este trabajo es un estudio retrospectivo, analítico caso- control llevado a cabo en el Hospital Arzobispo Loayza (HAL), que incluyó a todos los casos con diagnóstico anatomo- patológico de ETG, desde el 1° de enero de 1984 hasta el 31 de diciembre de 1992, obteniéndose 162, de los cuales 157 fueron mola hidatidiforme y 5 casos coriocarcinoma. Se logró recolectar del archivo central cien historias clínicas de estas pacientes, que constituyen el grupo estudiado.

El protocolo de estudio fue llenado por medio de la revisión de historias clínicas, tanto de los casos obtenidos como de los controles, tomándose como tales a pacientes obstétricas normales (controles hospitalarios).

Se definió como caso:

1. Paciente con diagnóstico anatomopatológico de enfermedad trofoblástica gestacional (mola hidatidiforme completa, parcial, mola invasora, coriocarcinoma) en el Servicio de Patología del HAL; cuya elaboración de láminas y diagnóstico patológico haya sido realizado entre el 1° de enero de 1984 y el 31 de diciembre de 1992.
2. Haber sido internada en los servicios de ginecología y obstetricia del HAL.

Se definió como control:

1. Paciente obstétrica que haya tenido parto en el Servicio de Obstetricia del H-AL.
2. El parto sea producto de un embarazo normal con tiempo gestacional > 37 semanas y < 42 semanas por última regla.
3. Producto de la gestación sea neonato normal sin malformaciones.
4. El embarazo haya sido controlado 4 ó más veces en el HAL.



5. El control sea elegible hasta 60 días después de producido el ingreso del caso al servicio de hospitalización de ginecología, siendo seleccionado por muestreo aleatorio simple.

6. Que pertenezca al grupo etéreo del caso.

Los datos fueron vertidos en fichas realizadas de acuerdo a los objetivos del trabajo, en los que se abarcó diversos aspectos socioeconómicos, ginecológicos, obstétricos, antecedentes y grupo sanguíneo de las pacientes indicadas.

Las variables fueron inicialmente estudiadas mediante análisis no pareado por χ^2 test, para datos categóricos, y la prueba t Student para variables continuas.

Se empleó la prueba Mann Whitney U y la prueba suma de rangos de Wilcoxon como pruebas no paramétricas.

Se empleó tablas 2 x 2 para Cálculo de Odds Ratios (OR) como estimación del riesgo relativo, empleándose un intervalo de confianza del 95% como valor significativo. Se realizó una estimación de función de riesgo relativo múltiple mediante modelo logístico lineal de seis variables incluidas en el estudio, con ayuda del programa SPSS/PC+.

Resultados

En los nueve años estudiados, se atendió en el HAL 33390 partos, diagnosticándose 157 casos de mola hidatidiforme y 5 casos de coriocarcinoma, todos ellos con confirmación anatómo-patológica. Las cifras analizadas de estos parámetros nos permiten establecer una incidencia promedio de mola hidatidiforme de 4,7 por 1000 partos en este periodo.

La ocurrencia anual de embarazo molar ha ido disminuyendo en los últimos años, desde un valor de 6,54/1000 partos en 1984 a 3,55/1000 partos en 1992.

La incidencia de coriocarcinoma promedio en el periodo de estudio (1984 - 1992) fue de 0,149 por 1000 partos, registrándose sólo 5 casos en el periodo mencionado.

De los 157 casos de mola hidatidiforme, tres correspondieron a mola parcial y cuatro a mola invasora. El grado de actividad trofoblástica fue catalogada como leve en el 28%, moderada en el 59% y severa en el 14% de los casos.

La edad promedio del grupo de pacientes incluidas en el trabajo fue de 28,42 años. El 21% correspondió a menores de 20 años, y el 18% a mujeres mayores de 35 años.

La tabla I agrupa los casos (pacientes con ETG) y controles según los estratos socioeconómicos descritos por Amat y León⁽⁸⁾. Se observa que el 41% de los casos que contaban con este dato pertenecen al tercer estrato, constituido esencialmente por empleados y trabajadores independientes medios y pequeños, siendo el segundo grupo de importancia el quinto estrato que agrupa a población migrante en su mayor parte, con niveles de vida 12 veces inferior al primer estrato que abarca a sólo 6,31%. El 77,84% de los casos estudiados pertenecen a los 3 últimos estratos. No se encontró relación entre nivel socioeconómico y presencia de ETG ($p=0,51$).

No se encontró relación entre ocupación y estado civil con la condición de enfermedad.

Con respecto al grado de instrucción, se observa que muestra relación con la presencia de ETG ($p = 0,028$). En la tabla 2 se muestra la distribución de esta variable en los casos y en los controles con sus respectivos OR e IC.

El promedio de edad de inicio de la menstruación fue de 13 años 4 meses para las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, no difiriendo significativamente con relación a los controles.

No se encontró diferencia entre los promedios de gestaciones previas para los casos (2,6 gestaciones) y controles (2,38 gestaciones). El número de partos a término o pretérmino tampoco difieren significativamente.



El promedio de abortos espontáneos previos, en pacientes con ETG, no muestra variación con respecto al promedio hallado en pacientes obstétricas normales (promedio para casos 0,27 y para controles 0,3).

Estrato	Caso		Control	
	Nº	%	Nº	%
Nivel I	6	6,31	4	4,00
Nivel II	15	15,80	14	14,28
Nivel III	39	41,00	50	51,00
Nivel IV	11	11,58	13	13,26
Nivel V	24	25,26	17	17,34
No dato	5		0	

* Ref. (8)

Grado de instrucción	Caso	Control	OR (IC 95%)
- Analfabeta	5	4	1,19 (0,28-5,08)
- Primaria	22	21	1,00
- Secundaria	35	69	0,48 (0,23-0,98)
- Superior	9	4	2,15 (0,58-7,87)

No se encontró relación entre número de gestaciones previas, número de abortos y paridad, con la presencia de enfermedad.

La edad promedio de primera gestación para casos es de 19 años 11 meses, la cual es significativamente menor que la determinada en el grupo control de 21 años 3 meses ($p=0,071$).

Cuatro Pacientes con ETG, en el momento del estudio presentaron antecedente de un embarazo molar previo, en comparación con una paciente que pertenece al grupo control, no lográndose demostrar un incremento significativo del riesgo asociado a este precedente.

El grupo sanguíneo más frecuente encontrado en las pacientes con ETG fue el grupo O (75%), seguido del grupo A (14%) y grupo B (9%), valores éstos que fueron similares al grupo control.

Se realizó un análisis no pareado de seis variables estadísticas, mediante regresión logística múltiple. Para ello, se incluyó 5 variables discretas (estrato socioeconómico, paridad, grado de instrucción, resultado del embarazo previo y antecedente de ETG) y una variable continua (edad de primera gestación). El objetivo del análisis fue estimar el riesgo relativo de personas con diferentes grupos de valores para las seis variables.

El antecedente de embarazo molar previo se asoció con un incremento del riesgo, pero sin alcanzar significación estadística (OR=6,51, IC=0,66-63,8).

Discusión



Actualmente se tiene una pobre comprensión de las características epidemiológicas de la ETG, no sólo en relación con la incidencia y prevalencia, por tanto del impacto real de esta patología y sus complicaciones en la población susceptible, sino también en los factores de riesgo que permiten dar una orientación sobre la etiología de esta enfermedad.

Antes de discutir los resultados hallados en el trabajo, debe de considerarse posibles fuentes de error. La primera está constituida por los casos de ETG que no han sido incluidos; es factible la existencia de una determinada proporción de casos con esta patología que han pasado desapercibidos o que se presentan con cuadros clínicos similares a abortos espontáneos, donde el producto ya ha sido totalmente eliminado y, por tanto, no llegan a ser identificados, como tales. Este sesgo en la captación del tipo mencionado de pacientes y cuya proporción se desconoce^(9,10) afecta todos los estudios revisados sobre el tema y limita una valoración más exacta de la enfermedad epidemiológicamente.

Por otro lado, como se mencionaba en Material y Métodos, de los 162 casos hallados en los archivos de patología fueron incluidos únicamente 100, por hallarse las historias de los restantes extraviados. Si bien no puede definirse la existencia de un patrón regular para la pérdida de estas historias, la posibilidad de alterar la prevalencia de un probable factor de riesgo en los casos no puede ser descartado.

La incidencia de mola hidatidiforme en el HAL, registrada para el período de 1984 y 1992 es de 4,7 por 1000 partos, valor comparable al obtenido por De la Piedra⁽¹¹⁾ en el período de 1979 a 1983 de 4,2 por 1000 partos. Estos son valores eminentemente referenciales, dado que son incidencias hospitalarias y no reflejan, por tanto, la verdadera incidencia poblacional de esta patología⁽¹²⁾.

La marcada variación en los resultados de las incidencias se hace patente en los valores publicados por otras series hospitalarias en Lima. Así, Gonzales⁽¹³⁾ reporta en el Instituto Nacional Materno infantil, en el período 81-85, una incidencia de 1,92 por 1000 partos y Albinagorta⁽¹⁴⁾ en el Hospital Cayetano Heredia (período 81-90), un valor de 2,6 por 1000 partos, ambos significativamente menores con respecto al hallado en este trabajo, como lo son también el número de partos anuales atendidos en el Hospital Loayza, en comparación con esos servicios. Debe hacerse notar también que, a diferencia de los trabajos realizados en el HAL, estos dos últimos estudios carecen de confirmación patológica en la totalidad de sus pacientes.

En el estudio, se describe 157 casos de mola hidatidiforme. De estos, en tres se diagnosticó mola parcial. Debemos insistir en la importancia que existe en la exacta diferencia de los casos de mola hidatidiforme de aquellos que corresponden a mola completa y de los que son mola parcial, porque etiológica y genéticamente constituyen entidades relacionadas pero diferentes, y por la variación en el potencial de degeneración hacia formas malignas, como coriocarcinoma, en el caso de mola completa varía entre 4,7%⁽¹⁵⁾ a 5%⁽¹⁶⁾, no describiéndose ningún caso en la literatura en relación a mola parcial.

Las diferencias marcadas en la incidencia de ETG, entre países desarrollados y subdesarrollados en las series hospitalarias que fueron realizadas, llevaron a plantear la participación de factores socioeconómicos que pudieran desempeñar un papel en la etiología de la enfermedad. Sin embargo, en la actualidad, las referencias dadas por la literatura son controversiales, no pudiendo darse evidencia directa para sostener esta tesis^(3,6,7,12,17).

En cuanto al estado civil, esta controversia se mantiene. Así, el trabajo de Messerli⁽⁶⁾ no halla relación entre el estado marital y la presencia de enfermedad; sin embargo, Parazzini y col.⁽⁴⁾ encuentran que los casos de ETG son más frecuentes en parejas no casadas, calculando un OR estimado de 2,1.

Nuestro hallazgo de un menor riesgo de ETG asociado a un mayor grado de instrucción podría estar en relación con diferentes estilos de vida o de alimentación. Este hallazgo difiere de dos trabajos europeos^(4,7) que encuentran una tendencia a mayor riesgo relativo en pacientes con nivel educacional superior, aunque no significativo estadísticamente.

Al estudiar el efecto de la paridad sobre la susceptibilidad de desarrollar la ETG, no encontramos que constituya un factor de riesgo o de protección para esta patología, lo que coincide con los trabajos de Parazzini⁽⁴⁾ y La Vecchia⁽⁷⁾, pero discrepa de otros estudios⁽¹¹⁾. No hallamos una interacción entre la paridad o historia de aborto espontáneo previo con el riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica gestacional.

El supuesto factor de protección dado por la capacidad de terminar satisfactoriamente un embarazo, en ausencia del antecedente de aborto espontáneo (que podría estar relacionado a un probable factor genético o ambiental), no es demostrado en este estudio, discrepando del reportado en un trabajo publicado por Parazzini⁽⁵⁾.



Se estudia uno de los factores postulados por la literatura como predisponente a embarazo molar, como es el antecedente de ETG previa^(9,10,18). A fin de demostrar esta hipótesis se llevó a cabo estudios caso-control, como el de La Vecchia y col.⁽⁷⁾, que hallaron una frecuencia significativamente mayor de antecedente personal positivo en pacientes con ETG en comparación con sus controles obstétricos normales. En un estudio posterior⁽⁴⁾, demuestran un riesgo 12 veces mayor de recurrencia de esta patología. En el presente trabajo, se reporta una recurrencia de 1:25. Sin embargo, no se llega a demostrar un OR significativamente diferente de la unidad; en el análisis multivariado, este factor se encuentra en el límite de la significación estadística, estimándose un OR de 6,5 (IC=0,66-63,8). La limitación en el número de casos para identificar este factor específicamente explica este hallazgo.

Refiriéndose a la edad de primera gestación, los datos reportados por la literatura son controversiales. Encontramos que, en promedio, las pacientes con ETG gestaron por primera vez a una edad más temprana en comparación con controles obstétricos (19,97 años en comparación con 21,22 años, respectivamente). Este hallazgo es consecuente con el reportado en algunos artículos, con el de Brinton y col.⁽³⁾, en el que señalan un incremento del riesgo asociado a una primera gestación antes de los 22 años. Otros autores^(4,6,7) han reportado resultados contrarios.

En pacientes con coriocarcinoma, diversos estudios^(20,21) señalaron un exceso del grupo sanguíneo A y un déficit del tipo O. Esto llevó, en otras series que abarcaron más ampliamente otras formas de ETG, al estudio de esta variable como probable factor de riesgo. Nosotros no encontramos que el grupo sanguíneo sea un factor de riesgo para ETG, lo cual coincide con otros autores^(9,18) y difiere de otros^(4,7)

El presente trabajo da nuevas perspectivas sobre los probables factores de riesgo en ETG en países subdesarrollados. Se requiere de una mayor exploración de estos factores a fin de definir mejor sus características y, así, indirectamente, tener una mayor comprensión de la etiología de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Grimes D, Epidemiology of gestational trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 150: 309-18.
2. Parazzini, F.; La Vecchia, C. et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 158: 93-100.
3. Brinton, L, Bao-Zhen W, et al. Gestational trophoblastic disease: a case - control study from the People's Republic of China. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 61: 121-7.
4. Parazzini F, Mangili C, La Vecchia C, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: A separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. Obstet. Gynecol. 1991; 78: 1039.
5. Parazzini F, La Vecchia C, et al. Reproductive patterns and the risk of gestational trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 152: 866-70.
6. Messerli M, Lilienfeld A. et al: Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1985; 153: 294 - 300.
7. La Vecchia, Franceschi, Parazzini, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. Am. J. Epidemiol. 1985; 121: 457-64.
8. Amat y León C. La desigualdad interior en el Perú Universidad del Pacífico. Centro de Investigación, Lima. 1986.
9. World Health Organization. Gestational trophoblastic diseases. Geneva: World Health Organization. 1983: 1: Technical Report Series 692.
10. Buckley J, Epidemiología del embarazo molar y del coriocarcinoma. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 1984; 1: 199-207.
11. De la Piedra Seminario J, Enfermedad Trofoblástica Gestacional estudio retrospectivo en el Hospital Arzobispo Loayza. Tesis de Bachiller en Medicina. UPCH. 1984.



12. Song H-Z; Wu P. Hydatidiform mole in China: A preliminary survey of incidence on more than three million women. Bull Who 1987; 65: 507-511.
13. Gonzales J, Enfermedad Trofoblástica Gestacional en el INAMI Maternidad de Lima. Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1987.
14. Albinagorta Olórtegui R. Mola Hidatidiforme en el Hospital Cayetano Heredia, Aspectos Epidemiológicos y Clínicos. Tesis Bachiller en Medicina, UPCH. 1983.
15. Eguren Cáceres J, Algunos aspectos epidemiológicos y clínicos de la Mola hidatidiforme en el Hospital Central de Arequipa (Perú). Tesis Doctoral, UPGC. 1974.
16. Szulman, A.E. Patología clínica de las molas hidatidiformes. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales 1988; 3: 439-451.
17. Hayashi K, Brackin M, et al. Hydatidiform mole in the United States (1970-1977): a statistical and theoretical analysis. Am. J. Epidemiol 1982; 115: 67-77.
18. Berkowitz R, Golcltein D, Diagnóstico y tratamiento de la mola hidatidiforme primaria. Ginecología y Obstetricia, Temas Actuales 1988; 3: 489 - 501.
19. Matalon M, Modan B, Epidemiologic aspects of hydatidiform mole in Israel. Am. J. Obstet. Gynecol. 1972; 112: 107-112.
20. Bagshawe KD, Rawlins G, et al. ABO blood groups in trophoblastic neoplasia. Lancet 1971; 1: 553-6.
21. Bassaw B, Roopharinesingh, S. The epidemiology and management of patients with hydatidiform mole. West Indian Med 1990; 39: 43-6.