

FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA PERUANO

FACTORS ASSOCIATED WITH GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE IN A PERUVIAN REFERENCE HOSPITAL

Johana Huanca-Llamo^{1,a}, German Aranzabal-Alegria^{1,a}, Willer Chanduvi¹

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a enfermedad trofoblástica gestacional en pacientes atendidas en consultorio externo del servicio de ginecología del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre enero 2014 y diciembre del 2018. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico de tipo casos y controles. Se tomó como muestra un total de 60 casos y se revisaron 120 historias como grupo control. La información obtenida de la revisión de historias clínicas fue registrada en la ficha de recolección de datos. Se determinó el odds ratio con sus respectivos intervalos de confianza (IC=95%). Para el análisis multivariado se empleó un modelo de regresión logística binaria. **Resultados:** En el análisis bivariado los factores asociados a enfermedad trofoblástica gestacional fueron el antecedente de aborto (OR 6,54; IC 95% 3,12 - 13,74; p <0,001) y la multiparidad (OR 3,35; IC 95%: 1,47 - 7,65; p <0,001). La edad menor a 20 años se asoció a una menor frecuencia (OR: 0,13; IC: 0,03-0,48 p<0,001). En el análisis multivariado las únicas variables que mostraron significancia fueron el antecedente de aborto (OR 4,85; IC95% 1,82-12,91; p=0.002) como factor de riesgo y la edad menor a 20 años como factor protector (OR 0,08; IC95% 0,02-0,32; p<0,001). **Conclusión:** El antecedente de aborto y la multiparidad se asociaron a la presencia de enfermedad trofoblástica gestacional, mientras que la edad menor a 20 años se comportó como un factor protector.

Palabras clave: Enfermedad Trofoblástica Gestacional; Mola hidatiforme; Factores de riesgo; Trofoblastos (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To determine the risk factors associated with gestational trophoblastic disease in patients treated in an outpatient office of the Gynecobstetrics service of the National Hospital Hipólito Unanue between January 2014 and December 2018. **Methods:** An observational, retrospective, analytical study of cases and controls was conducted. A total of 60 cases were taken as a sample and 120 stories were reviewed as a control group. The information obtained from the review of medical records was recorded in the data collection form. The odds ratio was determined with their respective confidence intervals (CI = 95%). For the multivariate analysis, a binary logistic regression model was used. **Results:** In the bivariate analysis, the factors associated with gestational trophoblastic disease were the history of abortion (OR 6.54; 95% CI 3.12 - 13.74; p <0.001) and multiparity (OR 3.35; 95% CI: 1.47 - 7.65; p <0.001). Age under 20 years was associated with a lower frequency (OR: 0.13; CI: 0.03-0.48 p <0.001). In the multivariate analysis, the only variables that showed significance were the history of abortion (OR 4.85; 95% CI 1.82-12.91; p = 0.002) as a risk factor and age under 20 years as a protective factor (OR 0.08; 95% CI 0.02 -0.32; p <0.001). **Conclusion:** The history of abortion and multiparity were associated with the presence of gestational trophoblastic disease, while the age under 20 years behaved as a protective factor.

Key words: Gestational Trophoblastic Disease; Hydatidiform mole; Risk factors; Trophoblasts (source: MeSH NLM).

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

^a Médico cirujano.

Citar como: Johana Huanca-Llamo, German Aranzabal-Alegria, Willer Chanduvi. Factores asociados a enfermedad trofoblástica gestacional en un hospital de referencia peruano. Rev. Fac. Med. Hum. Enero 2020; 20(1):64-69. DOI 10.25176/RFMH.v20i1.2547

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional, es una patología antigua. Hace aproximadamente 2500 años, Hipócrates en su teoría de los 4 humores describió la mola hidatiforme como hidropesía o retención de líquidos en el útero lo cual lo atribuyó al agua insalubre^(1,2).

La incidencia y prevalencia de dicha enfermedad depende de la zona geográfica; el continente asiático presenta la mayor incidencia 1 de cada 500 embarazos; así mismo con mayor capacidad de malignización, en países occidentales la incidencia es 1 de cada 1500 embarazos donde solo 5 a 10 % persiste la enfermedad o se torna maligna, en Latinoamérica la incidencia oscila de 4,6 por cada 1000 embarazos; en nuestro país la incidencia oscila aproximadamente entre 2,33 a 4,77 por cada 1000 embarazos⁽³⁾.

El término de enfermedad trofoblástica gestacional se utiliza para describir a un grupo de tumores que se caracterizan por una proliferación anormal del trofoblasto. El trofoblasto produce gonadotropina coriónica humana por lo que es importante cuantificar este péptido para el diagnóstico tratamiento y seguimiento de esta enfermedad⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista histológico, la enfermedad trofoblástica gestacional se divide en mola hidatiforme la cual se reconoce por la presencia de vellosidades y neoplasia trofoblástica no molar la cual carece de vellosidades⁽⁵⁻⁷⁾.

Las molas hidatiformes son placentas excesivamente inmaduras y edematosas. Comprenden tanto la mola hidatiforme parcial, completa e invasora maligna. Las neoplasias trofoblásticas no molares comprenden coriocarcinoma, tumor trofoblástico placentario y tumor trofoblástico epiteloide. La neoplasia trofoblástica gestacional incluye a la mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico placentario y tumor trofoblástico epiteloide^(8,9).

En relación a los factores de riesgo, la edad menor a 20 años y mayor a 35 son factores que se asocian al desarrollo de la patología. La multiparidad, antecedente de aborto, antecedente de embarazo molar entre otros son factores asociados al desarrollo de la enfermedad incluso algunos encuentran asociación significativa en relación a la ocupación del padre⁽¹⁰⁾.

Tiempo atrás en relación a los tumores metastásicos tenían una mortalidad elevada, sin embargo gracias a la quimioterapia, la gran mayoría de tumores son curables⁽¹¹⁾.

Ante lo expuesto, nuestro estudio buscó evaluar la incidencia y los factores asociados a enfermedad trofoblástica gestacional en pacientes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unánue.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo y analítico de tipos casos y controles.

Población

La población estuvo constituida por las gestantes atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Hipólito Unánue durante un periodo de 6 años. Se incluyeron las pacientes con historias clínicas completas y disponibles; mientras que se excluyeron a las que tenían datos incompletos. Después de aplicar los criterios de selección, se tomaron 60 casos de enfermedad trofoblástica y 120 controles de pacientes del mismo servicio sin enfermedad trofoblástica.

Procedimientos de estudio y variables

Se solicitó los permisos necesarios para el acceso a las historias clínicas del servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Hipólito Unánue, extrayendo las historias clínicas de acuerdo al listado de casos y controles previamente seleccionados aleatoriamente. Se determinó la incidencia de enfermedad trofoblástica se obtuvo datos de la página web del departamento de estadística del HNHU, considerando a la población en riesgo aquellas pacientes que egresaron de puerperio normal.

Se evaluó como variables potencialmente asociadas a enfermedad trofoblástica gestacional la edad, nivel socioeconómico (a partir de los ingresos reportados por la familia), paridad, antecedente de aborto, antecedente de embarazo molar, uso de anticonceptivos, menarquía menor a 12 años y grupo sanguíneo¹².

Análisis estadístico

El análisis bivariado para la evaluación de factores asociados a enfermedad trofoblástica gestacional se realizó utilizando la prueba Chi Cuadrado. Asimismo, se determinaron los Odds Ratio con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%) utilizando regresión logística binaria. Posteriormente se realizó un análisis multivariado incluyendo a las variables significativamente asociadas en el análisis bivariado. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los cálculos fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS V25.

Aspectos éticos

Se respetó la identidad de las pacientes y todo el protocolo se ejecutó con la aprobación institucional de la Universidad Ricardo Palma y el Hospital Nacional Hipólito Unánue.

RESULTADOS

Los resultados de la incidencia fueron de 0,7 % durante el año 2014; en el 2015 de 0,6%; en el 2016 de 0,8% y en el 2017 de 0,8%.

Del total de pacientes estudiadas, el rango de edad más

frecuente fue el de 20 a 35 años, con 65%, así también, la mayoría (53%) tuvo un nivel socioeconómico bajo. Por otro lado, cerca de un tercio fue múltipara (32,2%) mientras que la mayoría fue primípara (38,9%). las demás características generales se pueden ver en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de las pacientes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
Menor de 20 años	12	6,7%
Entre 20 y 35 años	117	65,0%
Mayor de 35 años	51	28,3%
Nivel socioeconómico		
Bajo	96	53,3%
Medio	84	46,7%
Paridad		
Nulípara	46	25,6%
Primípara	70	38,9%
Múltipara	58	32,2%
Gran múltipara	6	3,3%
Antecedente de embarazo gemelar		
Si	1	0,6%
No	179	99,4%
Antecedente de aborto		
Si	44	24,4%
No	136	75,6%
Uso de métodos anticonceptivos		
Si	13	7,2%
No	167	92,8%
Menarquia antes de los 12 años		
Si	14	7,8%
No	166	92,2%
Grupo sanguíneo		
O	176	97,8%
A	4	2,2%

Como se puede apreciar en la tabla 2, el tipo histológico más frecuente fue la mola hidatiforme completa con 66,6%; seguido de mola hidatidiforme parcial

con 26,7%; el resto de tipos histológicos tuvieron proporciones menores.

Tabla 2. Tipo Histológico de los casos de enfermedad trofoblástica de las pacientes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Tipo Histológico	Recuento	Porcentaje
Mola hidatiforme completa	40	66,6 %
Mola hidatiforme parcial	16	26,7 %
Mola invasora	2	3,3 %
Coriocarcinoma	1	1,7 %
Tumor de sitio placentario	1	1,7 %
Total	60	100 %

Al realizar el análisis bivariado, se encontró que la enfermedad trofoblástica gestacional estuvo asociada con tener una edad menor de 20 años, ser múltipara y tener un antecedente de aborto.

Tabla 3. Análisis bivariado de los factores asociados a desarrollar enfermedad trofoblástica gestacional de las pacientes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Factores de Riesgo		Casos N (%)	Controles N (%)	OR	IC 95%	Valor de p
Edad	20-35	8 (13,3 %)	4 (3,3 %)			
	<20	25 (41,7 %)	92 (76,7 %)	0,13	0,03-0,48	0,002
	>35	27 (45 %)	24 (20 %)	0,56	0,15-2,10	0,393
Nivel socioeconómico	Bajo	38 (63,3 %)	58 (48,3 %)	1,84	0,97-3,48	
	Medio	22 (36,7 %)	62 (51,7 %)			0,057
Paridad	Nulípara	13 (21,7 %)	33 (27,5 %)			
	Primípara	10 (16,7 %)	60 (50 %)	0,42	0,16 - 1,07	0,069
	Múltipara	33 (55 %)	25 (20,8 %)	3,35	1,46 - 7,65	0,004
	Gran múltipara	4 (6,6 %)	2 (1,7 %)	5,07	0,82 - 31,16	0,079
Antecedente de embarazo molar	Si	1 (1,7 %)	0 (0 %)	3,034	2,462 - 3,739	0,156
	No	59 (98,3 %)	120 (100 %)			
	Si	29 (48,3 %)	15 (12,5 %)	6,548	3,121-13,739	<0,001
Antecedente de aborto	No	31 (51,7 %)	105 (87,5 %)			
Uso de métodos anticonceptivos	Si	7 (11,7 %)	6 (5 %)	2,509	0,804-7,831	0,103
	No	53 (88,3 %)	114 (95 %)			
Menarquia < 12 años	Si	8 (13,3 %)	6 (5 %)	2,923	0,965-8,853	0,049
	No	52 (86,7 %)	114 (95 %)			
Grupo sanguíneo	O	57 (95 %)	119 (99,2 %)	6,263	0,637-61,545	0,074
	A	3 (5 %)	1 (0,8 %)			

Al realizar el análisis multivariado las únicas variables que mostraron significancia fueron antecedente de aborto como factor de riesgo y la edad menor a 20 años como factor protector.

Tabla 4. Análisis Multivariado para determinar el riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica gestacional de las pacientes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Variables	OR ajustado	IC 95%		Valor de p
Edad 20 – 35	Ref			
Edad <20	0,08	0,02	0,32	<0,001
Edad >35	0,22	0,06	1,13	0,073
Nulípara	Ref			
Primípara	0,485	0,17	1,37	0,172
Múltipara	1,759	0,60	5,09	0,298
Gran múltipara	3,873	0,50	29,09	0,193
Antecedente de aborto	4,84	1,81	12,91	0,002

DISCUSIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional constituye un grupo diverso de lesiones con patogénesis específica, características morfológicas y características clínicas⁽¹³⁾. Existen escasos estudios cuyos objetivos fueron identificar los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad trofoblástica gestacional. En cuanto a frecuencia de enfermedad trofoblástica gestacional en nuestro estudio se encontraron 7 casos por cada mil púerperas, similar a lo descrito en un estudio realizado en México el año 2016⁽¹³⁾.

De los factores estudiados, el más frecuente en la población de estudio fue el antecedente de aborto, el cual estuvo presente en 48,3% de los casos y se asoció a un incremento de más de seis veces el riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica con respecto a mujeres que no presentaron antecedente de aborto. Este resultado es similar al encontrado por Shamshiri H. et al⁽¹⁴⁾ donde el riesgo de desarrollar la enfermedad fue de 3,17 veces, postulándose que la mujer deber tener cierta predisposición para la formación además que la presencia de abortos recurrentes asociados a embarazo molar y multiparidad son protectores frente a la mola completa.

Con relación a la multiparidad, la cual constituye un factor de riesgo importante en el embarazo, parto y puerperio para diversas morbilidades. Nuestro estudio encontró que el 55% de los casos presentó multiparidad; sin embargo la relación encontrada en el análisis bivariado no se encontró en el análisis multivariado. Un estudio realizado por García L et al⁽¹⁵⁾ quien encontró un OR de 5,41 asociado a la multiparidad concordando con lo encontrado por Sanchez A⁽¹⁶⁾ en su estudio, asociándolo al nivel educativo de la población que refiere. En contraste, cabe mencionar que, en un estudio de Fletcher et al⁽¹⁷⁾

se analizó a la nuliparidad asociada al desarrollo de enfermedad trofoblástica gestacional encontrando que más del 60% de pacientes reportaron un embarazo molar durante su primera gestación, lo cual concuerda con lo encontrado en el presente estudio.

Al analizar la variable edad se obtuvo que un 13,3% de los casos presentó edad menor a 20 años y un 45% presenta edad mayor a 35 años. Asimismo se encontró que la edad menor a 20 años presentó un OR menor de 1, comportándose como un factor protector para enfermedad trofoblástica gestacional, relación corroborada en el análisis multivariado. Cabe mencionar que Shamshiri H et al⁽¹⁴⁾ reportando que a menor edad mayor riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica gestacional esto se explica una relación entre el riesgo de embarazo molar y los extremos de edad materna; con un riesgo aumentado de 10 veces en mujeres mayores de 40 años y 1,3 veces en adolescentes. Mientras que el riesgo en la mujer mayor es consistentemente alta, debido a la disminución de la fecundidad en este grupo de edad. Mientras que el efecto del envejecimiento en los huevos causan gametogénesis anormal y/o fertilización puede ser parte de la explicación en edad materna avanzada esto no explica los datos sobre adolescentes⁽¹⁸⁾.

En relación al nivel socioeconómico, en el presente estudio no se encontró asociación significativa. Tampoco se encontró asociación significativa en relación al antecedente de embarazo molar. Esto se corrobora con lo reportado por Shamshiri et al⁽¹⁴⁾ quien relacionó la enfermedad trofoblástica con el nivel educativo, observando que esta patología se presentaba con mayor frecuencia en pacientes con bajo nivel educativo. Estos hallazgos son reportados en países de la región latinoamericana y Asia donde podría existir cierto sesgo dada la elevada pobreza de

esta región, se reporta que esta incidencia disminuiría mediante un mejor control médico desde el inicio del embarazo y un mejor acceso a las fuentes de comida⁽¹⁸⁾.

Asuvez, nose encontrós asociación conelusodemétodos anticonceptivos. Esto contrasta con lo encontrado por Palmer et al⁽¹⁹⁾; quienes encontraron asociación con el antecedente de uso de anticonceptivos orales alguna vez antes del embarazo, aumentando el riesgo de enfermedad trofoblástica conforme aumentaba la duración del uso de anticonceptivos. Sin embargo, La Vecchia C et al⁽²⁰⁾ en su estudio no encontraron asociación entre estas variables, lo cual atribuyen al uso del dispositivo intrauterino que era frecuente en su medio; lo cual concuerda con el presente estudio. Esto puede deberse a que actualmente ha aumentado la frecuencia de uso de métodos anticonceptivos inyectables o de depósito.

Así mismo no se encontró asociación significativa en relación al grupo sanguíneo A y enfermedad trofoblástica, lo mismo fue hallado en otros estudios, como el realizado por Sharifi N et al⁽⁸⁾ quien observó que hubo una relación positiva de la enfermedad molar con el grupo sanguíneo y planteo la necesidad de saber el grupo sanguíneo del padre, elemento recomendado también por la OMS.

El presente estudio tuvo las limitaciones de que no fueron medidos otros factores como la dieta o los factores genéticos. Sin embargo, la relevancia de los factores evaluados y hallados dan luces para poder realizar las intervenciones respectivas con el fin de prevenir esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

El único factor de riesgo asociado a enfermedad trofoblástica gestacional en el análisis ajustado fue el antecedente de aborto, mientras que la edad menor de 20 años se comportó como un factor protector.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 25 de octubre del 2019

Aprobado: 10 de diciembre del 2019

Correspondencia: Luis A. Cano Cárdenas.

Dirección: Av. Benavides 5440, Santiago de Surco, Lima-Perú.

Teléfono: +51 999 263 196

Correo: luiscanoc@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez Sánchez AL. Características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2005-2015 [Internet]. 2018 [citado 2019 dic 8]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/7595>.
- Candelier J-J. The hydatidiform mole. *Cell Adhes Migr* 2016;10:226-35. <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1093275>.
- Vázquez Martínez YE, Brito García A, Delgado Peruyera L, Vázquez Merayo EJ. Caracterización clínica de la enfermedad trofoblástica gestacional, Hospital Gineobstétrico "Ramón González Coro" (2008-2012). *Rev Cuba Hig Epidemiol* 2014;52:173-81. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000200004
- Tse KY, Chan KKL, Tam KF, Ngan HYS. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009;19:89-97. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2008.12.002>.
- Biscaro A, Silveira SK, Locks G de F, Mileo LR, da Silva Júnior JP, Pretto P. Frequency of hydatidiform mole in tissue obtained by curettage. *Rev Bras Ginecol E Obstet* 2012;34:254-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801599>
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:531-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.073>.
- Kitange B, Matovelo D, Konje E, Massinde A, Rambau P. Hydatidiform moles among patients with incomplete abortion in Mwanza City, North western Tanzania. *Afr Health Sci* 2015;15:1081-6. <https://doi.org/10.4314/ahs.v15i4.5>.
- Sharifi N, Shahidsales S, Haghighi F, Hosseini S. Gestational throphoblastic diseases in North East of Iran: 10 years (2001-2010) prospective epidemiological and clinicopathological study. *Adv Biomed Res* 2014;3. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.125801>.
- Khachani I, Alami MH, Beza R. Implementation and Monitoring of a Gestational Trophoblastic Disease Management Program in a Tertiary Hospital in Morocco: Opportunities and Challenges. *Obstet Gynecol Int* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5093472>.
- Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N. Les môles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2011;40:419-29. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.02.008>.
- Mamouni N, Boumhaoued S, Erraghay S, Boubou M, Bouchikhi C, Banani A. Clinical and radiological features of gestational trophoblastic tumors. *Pan Afr Med J* 2017;28:228. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.228.13267>.
- Veiga de Cabo J, Fuente Díez E de la, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Med Segur Trab* 2008;54:81-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011
- Schwentner L, Schmitt W, Bartusek G, Kreienberg R, Herr D. Cervical hydatidiform mole pregnancy after missed abortion presenting with severe vaginal bleeding: case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:9-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.029>.
- Shamshiri Milani H, Abdollahi M, Torbati S, Asbaghi T, Azargashb E. Risk Factors for Hydatidiform Mole: Is Husband's Job a Major Risk Factor? *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2017;18:2657-62. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2657>.
- Ramírez CAG, Rangel E, Mantilla AD. Factores de riesgo, diagnóstico histológico y concentraciones de beta-hCG en pacientes con mola hidatiforme. *Rev Médicas UIS* 2018;31:39-46. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/8192>
- Sánchez Carranza A. Factores de riesgo asociados a embarazo molar en gestantes atendidas en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Regional de Loreto entre enero 2010 - diciembre 2014 [Internet]. 2015 [citado 2019 dic 8]; Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/3771>.
- Fletcher J, Guillén J, Romero JC, Sandoval J. Factores Asociados al Desarrollo de Mola Hidatidiforme. Hospital Santo Tomás. Panamá. 1994-2001. *Rev Méd Científica* 2002;15. Disponible en: <http://revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/194>
- Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:837-47. [https://doi.org/10.1016/s1521-6934\(03\)00049-x](https://doi.org/10.1016/s1521-6934(03)00049-x).
- Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:635-40. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.7.635>.
- La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F, Fasoli M, Decarli A, Gallus G, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am J Epidemiol* 1985;121:457-64. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114018>.