

11217
74 lej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“ENFERMEDAD TROFOBlastica
GESTACIONAL”
EXPERIENCIA CLINICA

DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR

DR. JESUS ANTONIO SEGURA
SUBDIRECTOR GENERAL DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A
FRANCISCO JAVIER RUILOBA MADERO

TUTOR: DR. AQUILES AYALA RUIZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODOS	8
III. RESULTADOS	10
IV. DISCUSION	17
V. CONCLUSIONES	28
VI. BIBLIOGRAFIA	24

I.- INTRODUCCION.

La enfermedad trofoblástica gestacional, constituye una patología obstétrica-ginecológica cuyo conocimiento en cuanto a historia natural, diagnóstico y terapéutica se ha modificado substancialmente en los últimos 10 años. El término "trofoblasto", se refiere al acúmulo de células que derivan en línea directa de aquellas células del blastocisto distintas de la masa embrionaria, destinadas a "invadir" el epitelio endometrial y formar posteriormente la placenta. En 1895, Hubrecht (1), utilizó este término para destacar el trofismo ó función nutricional de este primer tejido del organismo en desarrollo, basado en sus raíces griegas "trophe", que significa nutrición y "blastos" que significa gérmen ó yema. El concepto antiguo de la enfermedad trofoblástica gestacional, considerado como una multiplicidad de entidades diferentes, ha sido modificado a partir de las últimas dos décadas, debido a la experiencia clínica acumulada por los descubrimientos de Roy Hertz (2), quien demostró que éste padecimiento es un proceso único dinámico y continuo y que cada entidad emerge imperceptiblemente de la otra, designando con el término de enfermedad trofoblástica gestacional, a la totalidad de los procesos neoplásicos que afectan primariamente al trofoblasto, en una relación más ó menos temporal de un antecedente de concepción (1,2). El nombre genérico de esta patología, ha sido tradicionalmente utilizado para describir entidades clínicas y morfológicas específicas de la enfermedad, que representa una compleja interrelación patogenética. Casi todos los casos de enfermedad trofoblástica gestacional, se refieren a tres entidades características en cualquiera de las fases de este proceso neoplásico. Estas son:

A. Mola hidatiforme.

B. Mola invasora.

C. Coriocarcinoma.

Esta clasificación ha proporcionado un marco muy útil para la comprensión y clasificación de la enfermedad trofoblástica gestacional, sin embargo, es inevitable que el aumento de la información proporcionada a través de los años, y nuevas técnicas, han obligado a que la clasificación tenga que ser perfeccionada o modificada. Por ejemplo, la introducción de un radioinmunoanálisis confiable para la medición de la gonadotropina coriónica humana (HCG), ha reducido la necesidad de establecer un diagnóstico tisular en pacientes con lesiones trofoblásticas y ha exigido una nueva categoría, la "enfermedad trofoblástica persistente" (3).

La aplicación de estudios morfológicos y citogenéticos combinados al difícil problema del cambio idrópico placentario ha contribuido a clarificar la patogenia de las gestaciones molares, y ha promovido su subdivisión en dos tipos, parcial y completa (4). Las variedades de enfermedad trofoblástica gestacional benigna reconocidas como degeneración molar, comprende casos conocidos anteriormente como mola embrionada, en la que una porción de la placenta muestra características macro y microscópicas de mola idatírica. La denominación de vellosidad hidrópica se reconoce como la degeneración de este tipo en la mayor parte de las vellosidades coriales.

La variedad maligna de la enfermedad, en la no metastásica incluye a su vez tres tipos:

a) La mola persistente, definida como aquellos casos en que una vez que se ha evacuado un embarazo molar sigue produciendo gonadotropina coriónica de acuerdo al criterio que se

mencionará más adelante.

b) La mola invasora corresponde a lo que antes se denominaba "corioadenoma destruens", en el que el tejido molar erosiona la decidua y el miometrio, recibiendo también el nombre en algunas clasificaciones como cariocarcinoma veloso para diferenciarlo del coriocarcinoma propiamente dicho, al cual se añade el calificativo de avelloso.

c) El cariocarcinoma, antiguamente llamado "corio-epitelioma", se refiere al carcinoma genuino, en el cual hay invasión de la pared uterina por las células trofoblásticas, con destrucción de los tejidos uterinos, acompañada de necrosis y hemorragia y característicamente sin velosidades coriónicas.

Es bien sabido que la frecuencia de la enfermedad trofoblástica gestacional, en lo que se refiere a mola hidatiforme, es variable según características de raza, estado nutricional, edad y área geográfica de residencia. En los Estados Unidos (6) se presenta una mola hidatiforme por cada 1,500 a 2,000 embarazos, comparativamente en países pobres del Medio Oriente, como Taiwán, llegan a tener una frecuencia diez veces más elevada de hasta uno por cada 82 embarazos normales (6,7). En nuestro país son diversas las series publicadas, variando según el tipo de atención hospitalaria; primero, segundo ó tercer nivel, oscilando las cifras entre 1,200, hasta 1,710, para mola hidatiforme (7).

La deficiencia proteica se cita frecuentemente como un factor predisponente en el desarrollo de enfermedad trofoblástica. Excelente reseña la de Reynolds (9), en la que sugiere una absorción submarginal de ácido fólico e histidina, en un momento en que éstos son indispensables para la génesis fetal. Otros autores encuentran definidas diferencias entre grupos étnicos. Un bajo

nivel de gonadotropina coriónica predomina de las 7 a las 17 semanas en las mujeres chinas, cuya frecuencia de mola es elevada. La frecuencia de coriocarcinoma es igualmente más elevada en países asiáticos, oscilando entre uno en 250 a 600 embarazos, y en los países de occidente con una variación entre uno en 10,000 a 70,000 embarazos (10).

Actualmente se le ha dado importancia a ciertos factores epidemiológicos como predisponentes en el desarrollo de enfermedad trofoblástica gestacional, como son: Un incremento en la edad materna, mayores de 40 años, recurrencia múltiple en algunas mujeres, incluso con diferentes parejas, incidencia familiar entre hermanas, ausencia de material genético materno y fertilización dispérmica (6,11). Los datos mencionados previamente sugieren la posibilidad, como un factor etiológico, un ovulo defectuoso, provocado por un defecto de translocación cromosómica y la consecuente interferencia con la meiosis ovular. Estudios citogenéticos han demostrado la persistencia del cromosoma sexual XX hasta en el 90% de las pacientes (11).

El diagnóstico se lleva a cabo en la primera mitad de la gestación, con manifestaciones clínicas caracterizadas por hemorragia uterina anormal, acompañada en ocasiones de hiperemesis gravídica, crecimiento mayor del fondo uterino en relación a la edad gestacional y signología de toxemia gravídica. No existen, por supuesto, datos de certeza en el diagnóstico de embarazo (ausencia de frecuencia cardíaca fetal y de partes fetales), siendo estos signos negativos, de importancia en el diagnóstico. El ultrasonido ha tenido un gran auge en los últimos años como método de gabinete en la confirmación del diagnóstico, sustituyendo a otros más elaborados como la amniografía, o simplemente la placa simple de abdomen. La confirmación diagnóstica, en algunas

ocasiones, se hace con la determinación de gonadotropina coriónica humana (HCG) en orina ó plasma, variando el nivel de una gestación molar a otra, llegando a encontrar cifras sumamente elevadas, hasta uno ó dos millones de unidades internacionales (U/LI). La precisión diagnóstica, es proporcionada por el histopatólogo, después de su exámen microscópico (ausencia de vasos, degeneración hidrópica y ausencia de vellosidades), sin embargo es a veces difícil de diferenciar de las degeneraciones hidrópicas que ocurren en abortos normales, pero sin proliferación del trofoblasto.

El mayor interés en los últimos tiempos se ha centrado en dos aspectos principales. El primero, concerniente a la determinación diagnóstica de las principales causas a nivel estructural y molecular, y a los avances en el tratamiento tanto de la mola benigna como de la enfermedad trofoblástica persistente y el carcinosarcoma. El primer aspecto ha presentado serias dificultades, debido a las diferentes formas clínicas de presentación, que además en las formas malignas, su aparición es silenciosa, y sobre todo al problema derivado de la baja incidencia en su presentación, que ofrezca suficiente material clínico de estudio. En lo referente al tratamiento y forma de evacuación del embarazo molar, también ha sido motivo de discusión y controversia, ya que las alternativas son varias, sin embargo, la experiencia y el consenso de la mayoría de los autores, es que la mejor opción es la evacuación del embarazo molar a través de vía vaginal mediante legrado uterino, previa conducción cuando el fondo uterino es mayor de 20 cm. y el cuello uterino está cerrado. O bien, si se tiene disponibilidad de succión, con un posterior legrado cuidadoso. En ambos casos la presentación de hemorragia es una complicación frecuente, que es necesario tener siempre en cuenta. En estos casos de hemorragia grave, el tratamiento es histerotomía ó histerectomía. En los casos de enfermedad trofoblástica maligna ó persistencia en el seguimiento

con gonadotropina coriónica elevada, la indicación terapéutica es la quimioterapia, habiéndose demostrado que el metotrexate solo ó combinado con actinomicina D, dan muy buenos resultados a corto plazo (10).

El pronóstico para la enfermedad trofoblástica maligna es variable dependiendo de las condiciones clínicas y grados de malignización ó metástasis. Se han demostrado factores que empobrecen el pronóstico por el grado de invasibilidad del trofoblasto, entre otros, la aneuploidía trofoblástica, como marcador de agresividad del mismo (10). Es buen pronóstico ó bajo riesgo: Títulos iniciales de GCH en orina de 24 horas de 100,000 ó menos, menos de cuatro meses de duración de los síntomas, sin metástasis a hígado ó cerebro y sin quimioterapia previa (12). Por otro lado, los factores de riesgo ó mal pronóstico son: Títulos iniciales de GCH mayores de 100,000 UI en orina de 24 hrs. sintomatología por más de 4 meses, metástasis hepática ó cerebral, quimioterapia previa y enfermedad posterior a embarazo a término (12). Se ha mencionado, que la asociación de un útero de tamaño mayor para la edad gestacional correspondiente, ó mayor de 20 semanas, con la presencia de quistes tecaluteínicos, puede ser un dato de mal pronóstico también (13,16).

La mola hidatiforme está muy acertadamente incluida en el espectro de la enfermedad trofoblástica debido a su gran nexo y unión etiológica con el cariocarcinoma. El seguimiento cuidadoso de las pacientes con mola hidatiforme, en su variedad completa, ha contribuido indudablemente a la drástica reducción de la mortalidad en el cariocarcinoma, pero, paradójicamente, también se ha creado una innecesaria preocupación concerniente al pronóstico en los casos de aborto molar. Sin embargo, el riesgo es suficientemente real como para justificar el

seguimiento a todas las paciente con una mola completa e incluso en las demás variedades de enfermedad trofoblástica del embarazo (12).

Los esquemas de seguimiento han variado dependiendo de lo establecido por cada institución.

Un esquema generalmente aceptado es el realizar cuantificación de HCG semanalmente hasta un total de 4. Al existir negativización se continuará con medición de sub-unidad Beta mensualmente por seis meses y por último cada dos meses durante medio año.

El control anticonceptivo se sugiere que sea durante el periodo de seguimiento con anovulatorios hormonales orales.

Después de tres valores negativos podrá considerarse como evidencia de remisión.

Se debe realizar radiografía del tórax en el momento del diagnóstico y posteriormente a las cuatro y ocho semanas.

La sospecha de malignidad se basa en los siguientes hallazgos:

- 1.- Niveles de sub-unidad beta sin cambio durante dos semanas.
- 2.- Aumento de sub-unidad beta de una semana a otra.
- 3.- Cuaquier cantidad de sub-unidad beta después de 10 semanas de vaciamiento.
- 4.- Sospecha de metástasis en la placa de tórax.

5.- Subinvolución uterina, especialmente si se acompaña de hemorragia genital anormal.

(Tomado del libro de normas y procedimientos del Instituto Nacional de Perinatología).

II.- MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de todos los casos en que se realizó el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional en el Instituto Nacional de Perinatología, en el período comprendido de enero de 1979 a enero de 1986, lapso en el que se han manejado 53 casos con éste diagnóstico, de los cuales 50 correspondieron a Mola hidatiforme, 2 casos a mola embrionaria y una mola invasora.

Fueron analizados los principales elementos en el diagnóstico, la frecuencia con que se utilizaron, así como los resultados.

Los índices clínicos registrados fueron: Hemorragia transvaginal, sintomatología vegetativa aumentada, crecimiento uterino mayor al correspondiente para la edad gestacional por amenorrea, ausencia de latidos fetales y expulsión de vesículas. Además se observó la relación existente con parámetros clínicos al momento del ingreso de las pacientes como: Tensión arterial, peso, talla, así como exámenes básicos de laboratorio: Química sanguínea, biometría hemática, examen de orina

y grupo Rh.

La certeza diagnóstica fué establecida en todas las pacientes, ya sea por Ultrasonido ó mediante la determinación cualitativa y cuantitativa de gonadotropina coriónica en orina por medio de pruebas de inmunoadglutinación ampliamente descritas, y en otras ocasiones se utilizó para mayor especificidad la determinación de sub-unidad beta de gonadotropina coriónica en suero (14).

En 47 casos se obtuvo la corroboración microscópica por parte del histo-patólogo.

Además se incluyen en el análisis otras variables de corte epidemiológico como son: Edad, paridad, menarquia, tiempo de inicio de la vida sexual, alcoholismo, tabaquismo, origen y residencia al momento del evento y embarazos posteriores.

Se revisó la evolución y seguimiento después del diagnóstico. En la mayor parte de las veces fué llevado a cabo con gonadotropina coriónica en forma seriada hasta su negativización, estableciendo el intervalo ocurrido. En algunas ocasiones se realizó la búsqueda de alteraciones ó metástasis mediante la monitorización con radiografía de tórax, pruebas de función hepática y tiroidea.

Se analizan y comparan los resultados con series similares publicadas anteriormente. El análisis estadístico de los resultados se hizo de acuerdo a Snedecor y Cochran (15).

III.- RESULTADOS.

En el tiempo que duró nuestro estudio, se encuentra una frecuencia global de un embarazo molar por 394 embarazos y su comparación con otros autores mexicanos se observa en la tabla I y a nivel internacional en la tabla II.

Se recabaron datos sobre un total de 53 pacientes, cuya edad promedio fué de 27.8 (SD 10) años. El medio auxiliar diagnóstico mas frecuente fué el ultrasonido, registrándose una incidencia de 50.94%, la que fué sensiblemente superior respecto de los otros métodos, según se puede apreciar en la tabla número III. Sin embargo, el aspecto clínico exhibió un papel relevante, ya que el diagnóstico en esta forma se hizo en el 41.5% de los casos. Entre los datos principales destacó la ausencia de latidos fetales, lo que se demostró en el 98.11% de los casos. La mayoría de las pacientes presentaron sangrado transvaginal (81.1%). Curiosamente la expulsión de vesículas solo se detectó en 4 casos, lo que vino a representar el 7.5%. La edad gestacional promedio en que se estudiaron las pacientes fué de 17.00 ± 5.0 semanas. El porcentaje mayor de acuerdo a las semanas de amenorrea cayó en 20 embarazadas (37.7%) que cursaban entre las semanas 16 a 20 (ver tabla IV). Las dimensiones de fondo uterino registradas exhibieron un promedio de 14.0 cm. (SD 4.0 cm.). La determinación de HGC como medio diagnóstico de mola fué poco practicada, lo que tuvo impacto en la frecuencia obtenida que fué de 1.88%.

El estudio histopatológico se efectuó en todos los casos para establecerse el diagnóstico definitivo, sin embargo, el análisis histológico fué el único medio de diagnóstico en 3 casos (5.6%).

TABLA I. TASAS DE EMBARAZO MOLAR INFORMADAS POR DIVERSOS AUTORES EN MEXICO.

Instituciones	Autor	Año	Mola: Partos
Hospital de Gineco-Obstetricia N° 3, IMSS	Zetina F.	1967	1:825
Hospital de Gineco-Obstetricia N° 1, IMSS	Mc Gregor	1966	1:613
Centro Hospitalario "20 de Noviembre", ISSSTE	Martínez P.	1970	1:552
Hospital Militar	Fernández D.	1968	1:400
Hospital de Gineco-Obstetricia N° 1, IMSS	Castelazo A.	1962	1:396
Hospital de Gineco-Obstetricia N° 2, IMSS	Morales L.	1966	1:345
Hospital General de México	Márquez H.	1963	1:200
Hospital General de Nezahualcóyotl, S.S.A.	Urbina H.	1967	1:188

TABLA II. FRECUENCIA INTERNACIONAL DE EMBARAZO MOLAR.

Autor	País	Mola: Partos
Novak	U.S.A.	1:2,500
Jeffcoate	Inglaterra	1:2,000
Hertig	U.S.A.	1:2,062
De Sanou	Holanda	1:1,200
Fernández	Brasil	1:1,070
Cabrera	Chile	1:829
Aramburo	Guatemala	1:670
Mc Gregor	México	1:614
King	China	1:530
Brendeau	Francia	1:500
Fernández Doblado	México	1:400
Derek	Kuala	1:290
Chun	Hong Kong	1:242
Haagawa	Japón	1:232
Márquez	México	1:200
Acosta Sison	Filipinas	1:173
Wely Ouyang	Formosa	1:120

TABLA III. EFICIENCIA DE LOS MEDIOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO EN EL ESTUDIO DE EMBARAZO MOLARES.

Medio Diagnostico	(n= 53 casos)	porcentaje %
Ultrasonido	27	50.94
Clinica	22	41.50
Histopatología	3	5.66
Determinación HCG	1	1.88

Otros aspectos clínicos de interés fueron las complicaciones (ver tabla V) entre las que destacó la enfermedad del trofoblasto persistente en 7 casos (13.2%). En ningún caso se demostraron manifestaciones de disfunción glandular tiroidea. Solo se registraron 2 casos con coriocarcinoma. La menarca promedio registrada fue a los 13 ± 2 años de edad, con vida sexual activa a los 20 ± 4 años. La mayoría presentaron su primer embarazo a los 22 años de edad. El 47% de los casos ($n = 25$) cursó con manifestaciones de hiperemesis gravídica. Se obtuvo una frecuencia mayor de embarazo molar entre el grupo de primigestas (35.8%) y en las que tuvieron más de 4 embarazos (41.5%), asimismo fue más frecuente en multiparas (15.0%) hasta más de 4 partos. Se encontró un útero mayor al correspondiente para la edad gestacional en el 41% de los casos, igual en el 16% y menor en el 43%. Se detectó la presencia de quistes tekalutéricos en el 20% de las pacientes, aunque la búsqueda intencionado de éstos sólo se realizó en 32 enfermas.

El seguimiento efectuado mediante la determinación de gonadotropina coriónica demostró una negativización en 32 casos (84.0%) y en 18 (36%) persistió positiva sin poderse llegar a establecer si las pacientes habían curado ó no, salvo por los 7 casos que se diagnosticó definitivamente la enfermedad persistente del trofoblasto, el tratamiento inicial siempre fue por medio de legrado uterino.

Siete pacientes recibieron quimioterapia. A cinco pacientes se les realizó Histerectomía, una de ellas por perforación uterina accidental durante el legrado.

TABLA IV. FRECUENCIA DE GESTACIONES Y PARTOS EN CASOS DE EMBARAZO MOLAR.

Factor	(n=)	(%)
Gesta I	19	35.84
Gesta II	5	9.43
Gesta III	7	13.20
Gesta IV ó más	22	41.5
Para I	6	11.32
Para II	5	9.43
Para III	6	11.32
Para IV ó más	8	15.09

TABLA V. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES ASOCIADAS A EMBARAZO MOLAR.

Enfermedad	(n=)	(%)
Trofoblasto Persistente	7	13.2
Recurrencia	5	9.4
Hipertensión	3	5.6
Mola Embrionada	2	3.7

Once casos (20.7%) requirieron tratamiento con quimioterapia.

IV.- DISCUSION.

La frecuencia de enfermedad trofoblástica gestacional observada en el presente estudio, se encuentra cerca del promedio general reportado en nuestro país por diferentes autores; una mola por 382 embarazos en el período mencionado. A pesar de que el Instituto Nacional de Perinatología es una institución de tercer nivel que concentra casos de embarazos complicados y de riesgo, no existe una gran deferencia en la frecuencia de embarazo molar comparado con servicios de ginecología y obstetricia de diversas instituciones de la Ciudad de México (14), encontrando un rango de 1:625 embarazos en el Hospital de Ginecobstetricia # 3 del IMSS, a 1:188 en el Hospital General de Nezahualcóyotl.

Una explicación a lo mencionado en el párrafo anterior puede encontrarse al comparar el tipo de poblaciones, socio-económicamente hablando que acude regularmente a cada centro hospitalario, ya que ha sido ampliamente demostrado en diferentes estudios a nivel mundial, que la neoplasia trofoblástica gestacional tiene una mayor incidencia entre las clases más pobres. En el Instituto Nacional de Perinatología, el tipo de población no es, sin lugar a duda, el de la clase más indigente.

En la presente revisión, se demostró indirectamente, la importancia de éste factor de riesgo,

al encontrar que el 58.4% de las pacientes estudiadas tenían una clasificación económica ya sea tipo "A" ó "B", las cuales son las más bajas otorgadas en el estudio de ingresos económicos de las enfermas.

En cambio la frecuencia a nivel internacional es sumamente variable, ya que está sujeta, como se ha mencionado, a diversos factores ambientales, nutricionales y geográficos, por lo que a la enfermedad trofoblástica gestacional se le ha identificado como una entidad patológica del tercer mundo. Así nuestro país, se encuentra entre los de mayor incidencia, después de algunos países orientales, por ejemplo Taiwán, en donde se ha reportado una frecuencia de hasta una mola por 120 embarazos (7).

El presente trabajo basado en el estudio de 53 pacientes, indica que el embarazo molar sigue un curso clínico similar al encontrado en otras partes del mundo.

Una gestación molar puede producirse en cualquier momento durante el periodo de fecundidad pero el riesgo se incrementa en mujeres mayores de 40 años, y al principio del periodo reproductivo (3,6). En el presente estudio el 15.38% de las pacientes fué mayor de 40 años, y el mismo porcentaje resultó para las de 20 años ó menores.

Por otro lado ha existido cierta discusión sobre la posibilidad de que el embarazo molar tienda a ser más frecuente a medida que la paridad aumenta, o bien que éste factor tuviera alguna influencia predisponente en su incidencia. En la tabla IV se muestra la distribución referente a la

paridad, sin encontrar significancia estadística, aunque sí se observa una diferencia significativa en cuanto al número de gestaciones, con aumento en la incidencia en los extremos, ya que en primigestas fué de 35.84% y en multigestas (4 embarazos ó más) en el 41.5% de los casos.

Estos resultados concuerdan con la opinión de aquellos que apoyan el hecho de que la multiparidad como tal, no es un factor determinante en la incidencia de embarazos molares (16,17). Aunque al número de gestaciones tampoco se le reconoce como factor relacionado a la incidencia aumentada de mola, el hallazgo en el presente estudio podría representar, en forma indirecta, lo ya descrito en cuanto a la presentación más frecuente en los extremos de la vida reproductiva de las mujeres. No se demostró tampoco, como se ha reportado en otros estudios, que la multiparidad ó el aumento en la edad, incrementa la posibilidad de formas malignas de la neoplasia trofoblástica gestacional.

Llama la atención particularmente, el hallazgo de una elevada incidencia de abortos. En la serie de pacientes presentada, el 26.4% tuvieron 2 ó más abortos, de las cuales el 9.4% se consideraron infértiles por haber presentado aborto habitual (3 ó más) y sin hijos vivos.

Cinco pacientes tenían por lo menos un embarazo molar previo, considerándose enfermedad trofoblástica recurrente, para una incidencia del 9.4%, comparado con el normal esperado de 1 a 3% (16,17). Una de las pacientes tenía tres molares previos, sin ningún hijo vivo. Otra de ellas con el antecedente de tres abortos espontáneos y posteriormente dos molares en forma consecutiva, a quien se consideró necesario dar quimioterapia con metotrexate. Las otras

pacientes presentaron, una de ellas dos molares anteriores y dos solamente un embarazo molar previo. De estas solo una de ellas tenía el antecedente familiar de neoplasia trofoblástica gestacional en una hermana, lo cual únicamente apoya la hipótesis de frecuencia familiar aumentada en mola recurrente.

La mola persistente fué encontrada en el 13.2% de las cuales 4 recibieron quimioterapia y a tres de ellas se les realizó Histerectomía.

No encontramos, por otra parte, ninguna relación clínica entre tabaquismo, alcoholismo, peso ó talla, grupo y Rh, que nos indiquen alguna utilidad. Como elementos importantes relacionados en la aparición de la gestación molar, lo cual coincide con la mayoría de los autores.

La sospecha clínica de embarazo molar se realiza en pacientes que, en primer lugar, presentan amenorrea, generalmente en el principio del segundo trimestre, asociado en un gran porcentaje de las veces a un cuadro atípico de la presentación del embarazo.

La edad gestacional detectada en el momento del diagnóstico, no difiere en forma importante a la encontrada por diferentes autores, con un promedio de 17 ± 5 semanas, lo cual es un período considerablemente mayor que el que ocurre en un aborto espontáneo, entre las 8 y 10 semanas. La altura uterina promedio fué de $14 \text{ cm.} \pm 4$.

Un síntoma que se presenta casi constantemente es la hemorragia por vía vaginal, la cual se presentó en el 81.1% de los casos, siendo que generalmente es el primer hallazgo clínico, referido hasta en el 100% (3). Cuando se acompaña de crecimiento uterino mayor que el esperado por amenorrea, la sospecha clínica de mola es alta, aunque en la serie presentada ocurrió la presencia de un útero aumentado de tamaño por medición del fondo uterino a partir de la sínfisis púbica en un 41% cerca del establecido por otros autores en un 50% de los casos. En ocasiones sucede que el tamaño del útero es menor al esperado, lo que se demostró en el 43.1%, hallazgo que coincide en varios estudios, aunque en menor porcentaje (17). A pesar de que los signos tradicionalmente descritos como patognomónicos del embarazo molar son: aumento del tamaño uterino y reblandecimiento del mismo, éste último signo es pocas veces buscado en forma intencionada. Los quistes tecalutéricos son encontrados con una mayor frecuencia en embarazos molares, probablemente debido a una sobre estimulación hormonal. Se ha mencionado que su asociación con un útero mayor para la edad gestacional, podría ser un signo de mal pronóstico (16), sin embargo solamente se encontraron 7 casos con esta relación, y en solo dos de ellos se diagnosticó enfermedad trofoblástica persistente.

La expulsión espontánea de vesículas previa a la evacuación molar, es un signo que ocasionalmente acompaña a la hemorragia, proporcionando el diagnóstico macroscópico de certeza de embarazo molar, lo que fué un hallazgo encontrado solamente en el 7.5% de las pacientes.

Otras manifestaciones clínicas que se encontraron asociadas a la neoplasia trofoblástica

gestacional son: Náusea y vómito en el 45.2%, lo cual ha sido también descrito como un síntoma frecuente, que incluso puede presentarse como hiperemesis. También un hallazgo lógico en pacientes con mola completa (sin embrión), es la ausencia de latido fetal que se demostró en un 98%, de los 51 casos en que se reportó éste signo.

La llamada mola embrionada ó mola parcial, entidad recientemente descrita, fué encontrada únicamente en un caso, lo cual difiere de la mayoría de los estudios, en que se ha reportado su frecuencia hasta en un 35% (20), sin embargo no es buscada por los Histopatólogos intencionadamente, ya que su principal diferencia con la mola completa, es el hallazgo de vellosidades coriónicas normales y en muchas ocasiones restos embrionarios a nivel microscópicos (21), reconociéndose como causa de ésta entidad las triploides y aneuploidias, además de atribuirse un curso clínico generalmente benigno.

El síndrome de toxemia del embarazo se produce en aproximadamente el 10% de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional generalmente a una edad temprana del embarazo (1), lo que fué corroborado al encontrar tres pacientes (5.8%) con preclampsia severa y 8 (15%) con preclampsia leve.

Un síndrome humoral relacionado con las gestaciones molares es el hipertiroidismo que se estima se produce en el 3 al 10% de los casos. Sin embargo, no se realizó en forma rutinaria la determinación de hormonas tiroideas, por no considerarse un elemento importante en el diagnóstico y seguimiento del embarazo molar. Coincidentemente una paciente tenía diagnóstico

previo de hipertiroidismo, el cual aparentemente fué bien controlado y no presentó exacerbación en su embarazo. La forma atípica de hipertiroidismo caracterizada habitualmente solo por taquicardia, se cree que es debida a la producción de tirotrópina coriónica por el trofoblasto molar (1,3).

Los diferentes métodos de diagnóstico, han sido desplazados en la última década por el ultrasonido, estudio de gabinete que ha adquirido una posición prominente en la evaluación diagnóstica de la gestación molar (18).

A pesar de lo anterior éste es utilizado como un elemento auxiliar en el diagnóstico, ya que el cuadro clínico en muchos casos es característico. En el presente estudio se realizó el diagnóstico por cuadro clínico inicialmente en el 41.5% de los casos, sin embargo cuando existe la sospecha clínica debe combinarse con un estudio ultrasonográfico.

La morfología vesicular del tejido molar aparece generalmente en la imagen ultrasónica lo suficientemente característica para emitir un diagnóstico preciso con una alta sensibilidad y especificidad (18). Un factor que explica lo anterior, es el curso clínico del embarazo molar, ya que se manifiesta generalmente en el 2º trimestre y la mayoría de las veces se encuentra en un estado de desarrollo avanzado (19). El estudio de ultrasonido para diagnóstico de mola en el primer trimestre es mucho más inespecífico y difícil de diferenciar de otros padecimientos, como el aborto incompleto ó diferido. En los casos presentados, el ultrasonido proporcionó la certeza diagnóstica en la mitad de los casos, de los cuales solamente tres de ellos fueron del primer trimestre y

coincidentalmente, en los tres se encontró un útero clínicamente mayor para la edad gestacional, sin haber existido en éstas pacientes una sospecha clínica previa de embarazo molar, interpretándose únicamente en forma inicial como amenaza de aborto por la presencia de hemorragia transvaginal. Las características ultrasónicas de la gestación molar en el primer trimestre son diferentes a la aparición típica de la mola en edades gestacionales posteriores, ya que muchas veces es difícil distinguir imágenes ecogénicas muy similares a las del aborto (18).

Otro elemento de diagnóstico reconocido como útil es la amniografía, la cual tiene una sensibilidad y especificidad, pero que sin embargo su práctica ha sido abandonada en nuestro medio de vida a las ventajas y simplicidad del ultrasonido sobre éste método de gabinete.

En ocasiones el diagnóstico se realiza únicamente en el momento de la evacuación molar e incluso hasta el momento en que se lleva a cabo el estudio histopatológico, llegando a reportarse éste hecho hasta en un 82% en otros centros hospitalarios (16). En éste estudio únicamente ocurrió en tres casos (5.6%), presentándose como un hallazgo no esperado.

Paradójicamente, el diagnóstico primario de embarazo molar, se estableció por cuantificación de HCG únicamente en un caso, lo cual es explicable dado que no es un estudio que se realice en forma rutinaria. Sin embargo sí se realizó cuantificación de ésta hormona al momento de corroborarse el diagnóstico y posteriormente fué el parámetro utilizado durante el seguimiento para redactar la inactividad trofoblástica.

La determinación de hormona gonadotropina coriónica (HCG), como se ha mencionado, es raramente necesaria para establecer el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional ya que la información clínica, en la mayoría de los casos, es proporcionada por los métodos diagnósticos ya referidos con anterioridad. Sin embargo hay ocasiones en que el cuadro clínico y el ultrasonido, no son concluyentes, por lo cual podría recurrirse a cuantificar HCG en orina, ya que sus niveles son significativamente mayores que en el embarazo normal y resulta, muchas de las veces, sugestivo del diagnóstico.

Entre los inconvenientes del uso de HCG para realizar el diagnóstico de embarazo molar son, en primer lugar, el hecho de que generalmente una sola determinación no puede ser diagnóstica incluso cuando los niveles son elevados (16), ya que se ha demostrado que pueden existir cuantificaciones muy altas aún embarazos totalmente normales, por lo que un solo valor puede ser confuso, y se requieren determinaciones seriadas que no muestren decremento, con niveles elevados persistentes; de esta forma sí es muy sugestivo el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional, a diferencia del embarazo normal en el que ocurre un descenso substancial de los niveles de HCG a partir de los 80 a 90 días.

El nivel promedio de HCG en el embarazo molar de 6 a 8 semanas es de 200,000 a 300,000 mU/ml en suero, aunque en ocasiones se puede encontrar niveles mucho más elevados.

Por otro lado, es conveniente tener siempre una determinación basal de HCG previa a la evacuación molar, ya que ésta será el principal parámetro en el seguimiento posterior, así como para

valorar la necesidad de tratamiento y evaluar la respuesta a éste.

El seguimiento de las pacientes en el Instituto Nacional de Perinatología, a pesar de estar normatizado, ha sido interpretado de diversas maneras ya que aún no existe un consenso general que siga una ruta crítica pre-establecida, por lo que es difícil establecer una experiencia institucional uniforme. Por ésto mismo se encontró una gran variabilidad en los métodos de seguimiento y aunado a la frecuente deserción por parte de las pacientes, no fué posible tabular los resultados adecuadamente. Consecuentemente, tampoco es posible establecer un análisis comparativo con respecto a la experiencia de otros centros.

La deserción de las pacientes, la falta de seguimiento completo durante un año y el embarazo antes de los seis meses, son factores ocurridos frecuentemente en la presente serie. Se encontró que 11 pacientes (20.7%), no acudieron a ninguna cita posterior a la evacuación molar, solamente el 64% fueron seguidas hasta la negativización de gonadotropina coriónica ó sub-unidad beta y el 16% no se habían negativizado hasta la última consulta registrada. Incluyendo las 7 pacientes en que se diagnosticó en enfermedad trofoblástica persistente. De las 32 pacientes que se detectó HCG ó sub-unidad beta negativas, el tiempo promedio de seguimiento desde la fecha de legrado, fué de 13.86 semanas hasta la negativización total.

La deserción y falta de seguimiento es probablemente debido a que no existe un sistema ó una clínica que vigile, informe, motive y siga a las pacientes en forma adecuada y uniforme y que a la vez haga conciencia sobre la importancia y significado del seguimiento en una enfermedad

potencialmente maligna como lo es la neoplasia trofoblástica gestacional.

A pesar de que se realizó Radiografía de tórax en el 85% de los casos, no se encontraron anomalías en ninguna de ellas. Lo que demuestra que con todo y que la llamada deportación del trofoblasto a pulmón se reporta hasta en un 80% (7), no es útil la placa de tórax para su diagnóstico, y puede ser considerado un hallazgo de autopsia.

Por otro lado como seguimiento en pacientes con embarazo molar, para detectar la presencia de metástasis a pulmón sigue siendo útil a pesar de ser un hallazgo raro.

V.- CONCLUSIONES.

1. La frecuencia de Enfermedad Trofoblástica Gestacional encontrada en el Instituto Nacional de Perinatología, no difiere del promedio general reportado en nuestro país, a pesar de ser un centro de concentración de embarazos de riesgo elevado.

2. El número de gestaciones y partos no son factores que influyan en la incidencia de gestaciones molares, aunque los extremos de la vida reproductiva sí son un factor que afecta su incidencia.

Otros elementos epidemiológicos como tabaquismo, alcoholismo, sitio de residencia y grupo y Rh, no tiene influencia en la aparición de mola.

3. El cuadro clínico, presentado al inicio del 2º trimestre, es el principal elemento de sospecha en el diagnóstico y muestra, en la gran mayoría de las veces, características uniformes, con un cuadro atípico en la presentación del embarazo.

4. Las manifestaciones clínicas presentadas en orden de frecuencia son: Hemorragia transvaginal, ausencia de latidos fetales, anomalías en el crecimiento uterino, con pérdida de la relación del tamaño del útero con el tiempo de gestación, e hiperemesis.

Más raramente expulsión de vesículas, toxemia del embarazo e hipertiroidismo.

5. El ultrasonido, ha mostrado ser el principal medio diagnóstico de certeza, con una alta sensibilidad y especificidad, que debiera ser utilizado en todos los casos sospechosos de

embarazo molar, tanto en el primer trimestre (en forma seriada) como en el 2º trimestre.

6. La cuantificación del HCG, no es utilizado como elemento diagnóstico de primera elección, tanto por su alto costo, como por su inaccesibilidad inmediata. Así como por su variabilidad en los niveles encontrados.

7. Debe ser implementada una clínica de neoplasia trofoblástica gestacional, que estudie, informe y siga a las pacientes que han presentado ésta patología, con el fin de ofrecer un mejor servicio y aumentar la experiencia del Instituto.

8. La HCG es el principal elemento del seguimiento y posteriormente la sub-unidad Beta, para detectar oportunamente persistencia o remisión de la patología trofoblástica.

Sin embargo debe imponerse un sistema de seguimiento, que sea Universal, evitando la pérdida de las pacientes.

9. El estudio Histopatológico deberá ser más acucioso en busca de vellosidades canales y restos embrionarios en todos los casos, con el fin de diferenciar la mola parcial de la completa; la primera considerada como benigna, sin necesidad de seguimiento.

10. Por último, es importante tener un equipo de succión intrauterina disponible, para evitar morbilidad por hemorragia y por accidentes durante el legrado.

Igualmente disponer de tallos de laminaria que nos ayuden a madurar el cérvix, y así facilitar la evacuación molar.

VI.- BIBLIOGRAFIA.

1. Hertz R. Choriocarcinoma and Related Gestational Trophoblastic tumors in Women. Raven Press, New York. 1978.
2. Danforth D. Obstetrics and Gynecology. Fourth Edition. Harper & Row Publisher, Philadelphia, 1982.
3. Elston C W. Patología de la Enfermedad Trofoblástica: Estado Actual. Clin Gin Obst Temas Actuales 1:135, 1984.
4. Szulman AE., Surti V. The Syndromes of Hydatiform Mole. I. Cytogenetic and Morphologic Considerations. Am J Obstet Gynecol 131:665, 1978.
5. Szulman AE., Surti V. The Syndromes of Hydatiform Mole. II. Morphologic Evolution of the Complete and Partial Mole. Am J Obstet Gynecol 132:20, 1978.
6. Yen S., Mac Mahon B. Epidemiologic Features of Trophoblastic Disease. Am J Obstet Gynecol 101:126, 1968.
7. Novak E., Woodruff D. Patología Ginecológica y Obstétrica. 8ª Edición, Ed. Panamericana, Buenos Aires, Argentina. 1982.
8. Fernandez Alba J. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Rev de Perinatol 1 (2):19, 1986.
9. Reynolds SP. Hydatiform Mole: A Vascular Congenital Anomaly. Obstet Gynecol 47:244, 1976.

10. ACOG: Technical Bulletin Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Nº 59, dec 1980.
11. Surti U., Szulman AE., O'Brien S. Dispermic Origin and Clinical Outcome of Three Complete Hydatiform Moles with 46 XY Karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 144:84, 1982.
12. Hammond CB., Borchert LG. Treatment of Metastatic Trophoblastic Disease, Good and Poor Prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 115:4, 1973.
13. Bagshawe KD., Golding PR., Orr AH. Choriocarcinoma after Hydatiform Mole. *Br Med J* ii:737, 1969.
14. Zarain G., Gamboa I., González E., Ayala A. Frecuencia y Control Terapéutico de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional. *Gin Obst Méx* 54:8, 1986.
15. Snedecor GW., Cochran WG. *Statistical Methods*. Sixth Edition. The Iowa State University Press. Ames, Iowa, U.S.A., 1967.
16. Curry S., Hammond C., Tyrey L., Creasman W., Parker R. Hydatiform Mole. Diagnosis, Management and Long Term Followup of 347 Patients. *Obstet Gynecol* 45:1, 1975.
17. Mac Gregor C., Ontiveros E., Vargas E., Valenzuela S. Hydatiform Mole. Analysis of 145 Patients. *Obstet Gynecol* 33:343, 1969.
18. Woodward R., Filly R., Callen P. First Trimester Molar Pregnancy: Nonspecific Ultrasonographic Appearance. *Obstet Gynecol* 55:31s, 1980.
19. Kohorn E. Hydatiform Mole and Gestational Trophoblastic Disease in Southern Connecticut. *Obstet Gynecol* 59:78, 1982.
20. Czernobilsky B., Barash A., Lancel M. Partial Moles: A Clinicopathologic Study of 25 Cases. *Obstet Gynecol* 59:75, 1982.
21. Vassilakos P., Rlutton G., Kaji T. Hydatiform Mole: Two Entities. A Morphological and

Cytogenetic study with some Clinical Considerations. Am J Obstet Gynecol 127:167, 1977.

22. Zárate A., Canales E., Villalobos M., Cano C., Castelo J., Fonseca ME. Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Rev Med IMSS 20:537, 1982.

23. Javey H., Borzjani G., Behmard S., Langley FA. Discrepancies In the Histological Diagnosis of Hydatiform Mole. Br J Obstet Gynaec 86:480, 1979.

24. Jacobs P., Hunt P., Matsuura J., Wilson C., Szulman AE. Complete and Partial Hydatiform Mole In Hawaii: Cytogenetics, Morphology and Epidemiology. Br J Obstet Gynaec 89:258, 1982.

25. Tominaga T., Page E. Sex Chromatin of Trophoblastic Tumors. Am J Obstet Gynecol 96:305, 1965.

26. Morrow CP., Kletzky O., Disaia P., Townsend D., Mishell D., Nakamura R. Clinical and Laboratory Correlates of Molar Pregnancy and Trophoblastic Disease. Am J Obstet Gynecol 128:424, 1977.