

11217
82
20g



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital de la Mujer del S.S.

**ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL BENIGNA
EN EL HOSPITAL DE LA MUJER S.S. REVISION DE
5 AÑOS (ENERO 1980 A DICIEMBRE 1984).**

S. S. A.

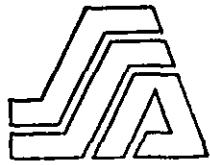
**II HOSPITAL DE LA MUJER
DEPTO. DE ENSEÑANZA MEDICA
TESIS DE POSTGRADO**

Para obtener el Título de
GINECO - OBSTETRA

presente:

EVA DEL CARMEN SANDOVAL ANDRADE

Director de la Tesis
DR. ANTONIO PEREZ ALVARADO



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**
México, D.F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

I N D I C E.

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES.....	2
DESCRIPCION HISTORICA.....	5
CLASIFICACION.....	6
ETIOLOGIA.....	8
FRECUENCIA.....	11
CUADRO CLINICO.....	17
ANATOMIA PATOLOGICA.....	20
ENDOCRINOLOGIA.....	24
DIAGNOSTICO.....	26
PRONOSTICO.....	31
ESQUEMA DE MANEJO.....	33
NORMAS DE SEGUIMIENTO.....	41
OBJETIVOS DE LA TESIS.....	45
HIPOTESIS.....	47
MATERIAL Y METODOS.....	48

ESULTADOS.....	50
DISCUSION Y COMENTARIOS.....	74
RESUMEN.....	84
CONCLUSIONES.....	87
BIBLIOGRAFIA.....	91

INTRODUCCION.

La génesis desconocida hasta el momento actual de la enfermedad trofoblástica gestacional, ha dificultado la unificación de criterios en los planes de estudio y manejo integral de las pacientes portadoras de dicha patología y considerando la mayor frecuencia del padecimiento en algunas regiones del mundo, dentro de las cuales se encuentra nuestro país, siendo particularmente frecuente en el Hospital de la Mujer del S.S., de acuerdo a lo reportado por Torres del Toro y Zarate S.; en una revisión de mayo de 1969 al mes de abril de 1970 (88) encontraron una incidencia de enfermedad trofoblástica y embarazos normales de 3.22 x 1 000 (1:312).

En Estados Unidos, Cohen (17) reporta una frecuencia de mola hidatidiforme desde 1:1 200 hasta 1:2 000 embarazos y particularmente refiere una relación de 1:600 abortos electivos del primer trimestre. Hayashi (36) en su estudio de 1970 a 1977 observó una incidencia de 1.08 x 1 000 embarazos.

Así podríamos mencionar otros autores, los cuales se mencionaran posteriormente, dandonos cuenta de la importancia de este padecimiento, teniendo como uno de los objetivos primarios de esta tesis el conocer el estado actual de la enfermedad trofoblástica en la Clínica de Enfermedades Trofoblásticas del Hospital de la Mujer del S.S..

ANTECEDENTES.

La alteración de los mecanismos a través de los cuales se impide la invasión del organismo materno por el tejido trofoblástico y se origina la placenta, va a dar origen a la neoplasia trofoblástica gestacional. Se empleo el término de neoplasias gestacionales para distinguirlas de las neoplasias no gestacionales, como los carcinomas embrionarios que a pesar de su semejanza histológica y de actividad endócrina, no tienen la misma sensibilidad a la quimioterapia. (9,24,51). El feto anatómicamente ligado a la madre es al mismo tiempo histoincompatible desde el punto de vista genético. Inmunológicamente el feto se comporta como un aloinjerto en el huésped materno, pero sobrevive mas tiempo del que podría esperarse de cualquier otro tejido ordinario (49). La coexistencia materno-fetal esta basada en la intervención de mecanismos inmuno reguladores - que por una parte protegen al huésped materno de la invasión - por el tejido corial y por otra, evitan el rechazo del injerto fetal. Sin embargo, deben existir ciertos mecanismos para localizar las actividades de estas células supresoras y complejos - inmunes bloqueadores a nivel de la placenta, ya que de otro modo podrian proteger a las células trofoblásticas de otras zonas de los tejidos maternos, permitiendoles colonizar y proliferar.

Se ha mencionado también una ausencia de respuesta inmu---

nológica que puede representar una expresión de tolerancia inmunológica o de "Parálisis inducida" a la expresión antigénica. (60)

Para explicar la supervivencia del aloinjerto feto-placentario se han mencionado varias teorías entre ellas:

- La inmadurez antigénica del feto (Little, 1924).
- Expresión de bajos niveles de antígenos HL-A y B por la placenta (Goodfellow, 1976).
- Falta de inmunogenicidad del trofoblasto que actúa por "desconexión" de la expresión de antígeno HL-A, B y C. (Barnstable y Bodmer, 1978).
- La teoría de la barrera inmunológica del trofoblasto -- constituida por la capa fibrinoide fue rechazada por WYNN en 1967.

Lo que se ha comprobado es que la mujer grávida produce anticuerpos anti HL-A en respuesta a los antígenos fetales los cuales son específicos para los antígenos anti HL-A heredados del padre; que el sitio de implantación de la placenta es el área de contacto de los antígenos fetales extraños con el tejido materno y es probablemente a este nivel donde ocurren interacciones inmunológicas. (49)

Las investigaciones inmunológicas sobre las relaciones entre el cáncer y los trasplantes homoplásticos, condujeron a un nuevo conocimiento de la particular situación inmunológica de las neoplasias trofoblásticas, que representan un espectro de motividad trofoblástica sin límites ma-

nifiestos entre lo benigno y lo maligno (38). Por otra parte, el tejido trofoblástico es normalmente invasor, deportación sanguínea, por lo que algunos autores suelen llamarlo "Cancer Fisiológico"; en virtud de que el trofoblasto asienta normalmente en el interior de los vasos sanguíneos, es frecuente que se produzcan embolizaciones a la circulación pulmonar (Schmorl). En autopsias a mujeres embarazadas y puerperas, Attwood y Park encontraron tejido trofoblástico en los pulmones del 43.6% de los casos, (24, 51).

Otra característica es la ausencia de membrana basal cuya ruptura pudiera considerarse como signo de invasión neoplásica.

Los tumores trofoblásticos son heterótonos; en decir, son estrictamente homoinjertos sobre la madre y poseen una composición genética y por lo tanto antigénica, distinta a la del huésped.

DESCRIPCION HISTORICA.

El termino "hidátide" se introdujo en el siglo VI, aunque el padecimiento ya era conocido desde Hipócrates en el año 460 A.C.. En 1894 Gottchalk reconocio el origen fetal del tumor, que fue denominado "sarcomacorio". Un año-después Marchand descubrió su origen epitelial llamándolo "corioepitelioma" y demostró que la característica fundamental es la proliferación del trofoblasto. El término "trofoblasto" fue introducido por Hubrecht en 1908; siendo Ewing en 1910 quien los denominó "carcinomas", llamando corioadenoma destruens a la mola invasora y coriocarcinoma al proceso maligno (22,26). Desde la legendaria historia de Margarita, Condesa de Henneberg, quien expulsó vesículas características de esta enfermedad en el año de 1276, las cuales fueron bautizadas cada una como hombre o mujer sucesivamente; esta alteración ha causado gran preocupación a los investigadores, sobre todo, como lo mencionan en sus publicaciones Hertig y Sheldon en 1947 y Hertig y Mansell en 1956, por la gran variedad morfológica entre las "enfermedades trofoblásticas" y el potencial significado pronóstico de estas variaciones. (37)

CLASIFICACION.

La mayoría de las clasificaciones se han desarrollado a partir de la de Ewing, (26), basada a su vez en la de Marchand las cuales incluyen los siguientes términos:

- a) Mola vesicular o degeneración hidrópica simple.
- b) Mola vesicular con proliferación trofoblástica.
- c) Endometritis sincicial.
- d) Sincicioma.
- e) Corioadenoma destruens y
- f) Corioepitelioma o coriocarcinoma.

En la actualidad se tiende a prescindir de las clasificaciones complicadas y a agrupar las enfermedades trofoblásticas gestacionales en:

- A. Mola hidatiforme.
- B. Mola invasora o corioadenoma destruens.
- C. Coriocarcinoma o corioepitelioma.
- D. No clasificable.

Las tres primeras entidades se distinguen claramente con criterio histológico, en base a la retención de estructuras vellosas reconocibles en el tejido coriónico neoplásico (9)

Hertz (39) y cols propusieron el concepto de " Enfermedad Trofoblástica Persistente " para incluir algunos tipos de lesiones trofoblásticas potencialmente malignos que no se podían clasificar como coriocarcinomas, pero que si re-

querían quimioterapia.

Así como aquellas pacientes en las cuales no se puede -- demostrar por medios histopatológicos la presencia de trofo blasto anormal, pero si se detecta a través de la titula-- ción de hormonas gonadotrofinas coriónicas y mas aún por ra dioinmuno análisis de la sub-unidad beta.

ETIOLOGIA.

Desconocida hasta el momento actual. Se considera como factores predisponentes generalmente aceptados la desnutrición el nivel socio-económico bajo (9,22,31,35,70,71,72,76, 88, 91,95), factores climatológicos, raciales, deficiencias endócrinas, infecciones (virus, toxoplasma), consanguinidad, deficiencias inmunológicas, aberraciones cromosómicas, etc. son heterogeneos y algunos contradictorios para dar resultados significativos.

Recientemente se ha descrito la presencia de múltiples formas de un organismo denominado Hidatoxi Lualba, en pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional y en pacientes toxémicas, en frotis de sangre periférica (56).

ASPECTOS INMUNOLOGICOS.

La respuesta inmune se haya bajo control genético (Benacerraf y MoDevitt, 1972) (49). Makino y cols han propuesto el origen androgénico de las llamadas molas completas (58).- La androgénesis es el desarrollo de un huevo bajo la influencia de un núcleo espermático, mientras que el núcleo del óvulo está ausente e inactivo (92,97). Existen dos posibilidades que podrían explicar el mecanismo de androgénesis:

a) La fertilización de un huevo por un espermatozoide diploide debido a la falta de división meiótica II (58).

b) Fertilización de un huevo por un espermatozoide haploide seguido por duplicación de este cromosoma después de la división meiótica (97).

Yamashita y cols (97), demostraron que el tejido molar expresa especificidad homocigota A y B, la cual fue idéntica a aquella del padre pero no a la de la madre, analizando antígenos linfocíticos humanos (HLA-A y HLA-B específicos) en 13 molas completas y los linfocitos de cada padre.

Lawler y cols. (53) demostraron anti HLA anticuerpos específicos para los esposos HLA específicos en el suero de primigrávidas con mola hidatidiforme. Estos estudios demuestran que el tejido molar expresa HLA antígenos los cuales muestran especificidad para HLA paterno.

Vasilakos (89) divide a las molas en parciales y completas, las "molas parciales" pueden tener embrión o anexos ovulares, tienen constitución cromosómica anormal, generalmente tri o tetraploidías (poliploidías). Carr observó que la triploidía es la forma de poliploidía mas frecuente.

Las "molas completas" no contienen producto ni anexos, tienen un patrón cromosómico normal 46 XX y tienden a la malignidad. (44,46,50,89,92,95,97).

De acuerdo con Botella Llusia (12), en la mayoría de los casos todo el corion sufre la transformación molar por lo que el feto sucumbió precozmente por imposibilidad de nutrirse y como aun no esta osificado se autolizan sus tejidos --

reabsorbiéndose de un modo total, por lo que en estos tipos de mola nunca se encuentran vestigios del feto; en cambio, en la mola parcial pueden sobrevivir el embrión (mola embrionada).

Estudios realizados en coriocarcinomas, Scott en 1962 observo que la compatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal era superior a la esperada. Robinson y cols. en 1963 demostraron una tolerancia inhabitual para los antígenos paternos representada por la supervivencia prolongada de injertos esposo-paciente. Por otra parte, los exámenes de leucoaglutinación del suero de pacientes contra los leucocitos de sus esposos fueron negativos, lo cual aumenta la posibilidad de que exista un grado anormalmente alto de similitud genética de estas parejas. Por lo tanto, la persistencia anormal del trofoblasto en el huésped materno presupone un grado elevado de histocompatibilidad entre madre y feto (Magensen y -- Kissmeyer-Nielson, 1968). Los estudios de Mossanen (1963) y de Iliya (1967) apoyan la idea de que el coriocarcinoma fuera mas frecuente en matrimonios consanguíneos y máximo - en casos de incesto. (24,51).

FRECUENCIA.

Se ha observado una mayor frecuencia de este padecimiento en los países subdesarrollados y en especial en algunas regiones del mundo como es el Oriente (33,70,90).

La enfermedad trofoblástica gestacional es particularmente frecuente en el Hospital de la Mujer de la S.S.A.México, tal vez por la misma razón que menciona en su trabajo Rolon (76) de Paraguay de ser un hospital de concentración de embarazos patológicos y atender una población de un nivel socio-cultural y económico muy bajo.

Mientras que en Estados Unidos en 1979 Cohen (17), Jerome (48) y Hayashi (36) reportan una incidencia de mola hidatídica de 1:1,200, 1:1,500 y 1:923 respectivamente. El mismo año en Japon, Ichinoe (45), Nakano (66) y Sasaki (79) encontraron 1:358 y 1:522 embarazos los dos primeros y 1:392 partos el ultimo.

En México, Marquez-Monter (59) en el Hospital General S.S.A., en 1968 reporta 1:216; McGregor (61) en el H.G.O.-I IMSS en 1969 observó una frecuencia de 1:613; Zarate A. (98) en 1982 informa de una incidencia en el H.G.O.-4 IMSS de 1:710 embarazos. En el Hospital de la Mujer Torres del Toro y Zarate (88) en 1970 encontraron 1:312 embarazos y 1:87 abortos y en 1982 Perez A. (70) reporta 1:358 embarazos y 1:52 abortos.

FRECUENCIA DE LA MOLA HIDATIDIFORME.

AUTOR	PAIS	AÑO	FRECUENCIA	%
NOVAK	E.U.	1965	1:2 500	0.04
HERTIG Y SHELDON	E.U.	1965	1:2 062	0.05
JEROME	E.U.	1979	1:1 500	0.06
COHEN	E.U.	1979	1:1 200	0.08
HAYASHI	E.U.	1977	1:923	0.10
DE SNOO	HOLANDA	1965	1:1 200	0.08
RINGERTZ	SUECIA	1970	1:1 560	0.06
FERNANDEZ	BRASIL	1965	1:1 071	0.09
CABRERA	CHILE	1965	1:829	0.12
ARAMBURU	GUATEMALA	1965	1:670	0.14
KING	CHINA	1965	1:530	0.18
BRINDEAN	FRANCIA	1965	1:500	0.20
ZARATE	MEXICO	1982	1:710	0.14
MCGREGOR	MEXICO	1969	1:613	0.16
TORRES DEL TORO	MEXICO	1970	1:312	0.26
FERNANDEZ-DOBLADO	MEXICO	1965	1:400	0.25
PEREZ-ALVARADO	MEXICO	1982	1:340	0.29
MARQUEZ-MONTER	MEXICO	1968	1:216	0.46
SASAKI Y NAKANO	JAPON	1980	1:522	0.19
ICHINOE	JAPON	1979	1:358	0.27
HASEGAWA	JAPON	1967	1:232	0.43
LLEWELLYN-JONES	LUALA LUMPUR	1965	1:341	0.29
KARZAVINA	RUSIA	1965	1:333	0.30
ACOSTA-SISON	FILIPINAS	1965	1:200	0.50

De acuerdo con el estudio de Jerome (48) ninguna de las pacientes tuvo un embarazo normal después de 2 o más gestaciones molares consecutivas.

La frecuencia de mola de repetición observada en nuestro medio es muy alta como se puede apreciar en el siguiente cuadro:

FRECUENCIA DE LA MOLA DE REPETICION

Pérez Alvarado	México	1982	1:16 molas	6.0 %
Vargas-Lopez	México	1980	1:33 molas	3.0 %
Mathieu y Holman	E.U.	1978	1:127molas	0.7 %
Jerome	E.U.	1979	1:166molas	0.6 %

Chun (21) y Acosta Sison (1) reportan una frecuencia del 2% de mola de repetición.

La frecuencia de corioadenoma destruens no ha sido reportada por todos los autores dedicados al estudio de las enfermedades trofoblásticas, tal vez por la dificultad de establecer el diagnóstico histopatológico en aquellas pacientes que desean conservar la función reproductora y por lo tanto reciben quimioterapia sin llegar a confirmarse el diagnóstico de mola invasora. Como puede observarse en el siguiente cuadro las cifras son muy variables.

FRECUENCIA DE CORIADENOMA DESTRUENS.

Pérez-Alvarado	México	1982	1:11,343	embarazos	3.0%
Nakano y Sasaki	Japón	1979	1:5,182	embarazos	8.2%
Marquez Monter	México	1968	1:8,454	embarazos	1.2%

El coriocarcinoma puede ser una secuela de cualquier tipo de embarazo (normal, aborto, ectópico o molar), aunque - el embarazo molar es el que con mayor frecuencia precede al coriocarcinoma (68,69,83,94). Sin embargo Brewer (13) reporta que un tercio de coriocarcinomas son precedidos de mola hidatidiforme, un tercio de abortos y un tercio de embarazos normales.

El coriocarcinoma consecutivo a embarazo ectópico es -- excepcional.

Por su parte Hertig Nielson y Benitez B. (37,67,9) mencionan que más del 50% de los coriocarcinomas tienen como - antecedente mola hidatidiforme o mola invasora.

El período de latencia entre el embarazo molar y el corio carcinoma es menor en comparación con abortos, ectópicos o - embarazos normales. (69)

FRECUCENCIA DE CORIOCARCINOMA.

AUTOR	AÑO	PAIS	INCIDENCIA
Park	1967	Inglaterra	1:70,000 recién nac
Ringerts	1970	Suecia	1:41,000 embarazos
Yen Mac Nahon	1968	E.U.	1:40,000 embarazos
Kolsted y Hognested	1965	Noruega	1:20,000 partos
Brewer y Cabie	1967	E.U.	1:16,026 partos
Pérez-Alvarado	1982	Mexico	1:17,015 embarazos
Torres del Toro	1970	Mexico	1:9,969 embarazos
Nakano y Sasaki	1979	Japon	1:8,062 embarazos
Nielsen	1979	Groenlandia	1:5,245 embarazos
King	1965	Hong Kong	1:3,708 embarazos
Llewellyn Jones	1965	Kuala Lumpur	1:3,564 embarazos
Marquez Monter	1968	Mexico	1:2,818 embarazos
Acosta Sison	1967	Filipinas	1:1,382 embarazos
Poen y Dojojopronoto	1965	Indonesia	1: 570 embarazos
Pai	1967	India	1: 525 embarazos
Liu y Tien	1964	China	1: 718 Partos
Wein y Ouyang	1963	Taiwan	1: 496 partos
Park	1966	Korea	1: 169 embarazos

Respecto a la edad la enfermedad trofoblástica gestacional puede presentarse en cualquier época de la vida reproductiva (2,3,52,63,69,83). Aunque Scott (80) y Hayashi (36) en E.U. encontraron una mayor frecuencia después de los 35 -- años. Nakano (66) en Japón y Torres del Toro (88) y Perez Alvarado (70) en México observaron una mayor incidencia entre los 20 y 30 años de edad. Por su parte, Nielsen (67) - al igual que Perez-Alvarado reportaron una reciente alta - incidencia entre jóvenes de 13 a 19 años y primigestas. No obstante que en general se acepta que es más frecuente en las múltiparas.

En cuanto al intervalo trascurrido entre el embarazo - previo y la enfermedad trofoblástica gestacional (2,3,52,- 68,74,94) se considera en la mayoría de los casos, menor - de un año. Siendo generalmente mas corto cuando se trata de embarazos molares. (69)

La literatura mundial (2,3,45,52,62,68,74) esta de acuerdo en que la frecuencia de complicaciones malignas es notablemente alta en mujeres de más de 40 años de edad.

Sasaki (79) refiere una incidencia de cambios malignos - en relación con grupos de edad muy demostrativa: en menores de 24 años de 9.5%; mientras que de los 40 a los 44 años de 27.3% y después de los 45 años de 54.2%; sin embargo, no encontro ninguna relación con la diferente edad del esposo.

CUADRO CLINICO.

Aunque el cuadro clínico del embarazo molar es bien conocido, en las primeras etapas del desarrollo molar no existen signos que lo distinguan de un embarazo normal.

El síntoma mas frecuente es la hemorragia vaginal, presente en el 78% de los casos estudiados por el Dr Perez A. (70) y en el 89% de los reportados por Curry (20). Dicho sangrado aparece tras una amenorrea de tiempo variable, acompañado de los síntomas característicos de una gestación (51), en cantidad variable desde escasas gotas hasta una hemorragia profusa. Puede aparecer inmediatamente antes del aborto, pero mas frecuentemente se presenta en forma intermitente desde varias semanas antes (24, 30, 51, 95). Debido a la hemorragia y a la hipovolemia intensa y de rápida aparición se explica la anemia segun Pritchard (95).

Las náuseas y los vómitos son más frecuentes y mas intensos que los embarazos normales (24, 51, 95), Curry (20) los encontró sólo en 14% de los casos. Sin embargo en este estudio se observaron cuadros de hiperemesis gravídica en el 34% de los casos (70). También es frecuente la aparición de dolor cólico en hipogastrio (24, 51).

La frecuencia de toxemia gravídica asociada a la enfermedad trofoblástica es variable, desde un 10% segun Ratman (73) y 12% para Curry (20) hasta el 50% de los casos reportados por Chuen (21) en Hong Kong. Relacionando éste, como últi ---

mo la toxemia con el crecimiento uterino. Por su parte, -- Scott (80) indica que la responsable de la toxicosis es, -- mas bien la actividad biológica de las vellosidades coria-- les engrosadas que el crecimiento uterino, hecho apoyado -- por Llewellyn Jones (57) en Malaya, Hertz por su parte, la atribuye a la sobredistensión uterina. Mulroy en 1977 ha descrito en tales casos una notable elevación del nivel de renina en el plasma (73).

La aparición de hipertiroidismo ocurre en el 3 al 10% de las pacientes y se manifiesta clínicamente, sobre todo, por taquicardia; los signos oculares y el temblor son poco frecuentes, aunque se han reportado casos de verdadera tirotoxicosis. Siendo la responsable la actividad intrínseca tiroestimulante de la HCG, según Higgins (41), o la presencia de tirotropina coriónica humana (HCT) producida por el trofoblasto como lo refiere Ratnam (73). El signo de exploración mas frecuente es el exagerado crecimiento uterino (24, 30,51,95), que no esta en relación con el tiempo gestacional en alrededor del 50% de los casos (20,33,73,95). Sin embargo nosotros sólo lo encontramos en el 35% de los casos; en el 25 al 30% de las pacientes (30,33) el útero es más pequeño de lo esperado, sobre todo en aquellos casos en que la mola persiste mas allá de las 20 semanas. (51)

El estímulo excesivo de HCG sobre los ovarios provoca la formación de los quistes tecaluteínicos, cuya palpación puede ser de ayuda para el diagnóstico, aunque la mayoría-

de las veces tales quistes sólo pueden palpase cuando ha sido expulsada la mola (24, 51). Ratnan (73) los refiere con una frecuencia del 8% cuando son unilaterales y 12% cuando son bilaterales.

Coppleson (18) los encontró en el 27% de su serie; con una cifra similar fueron diagnosticados en el 27% de nuestros casos.

ANATOMIA PATOLOGICA.

La enfermedad trofoblástica gestacional es una proliferación anormal de células sinciciales y de Langhans, desde lo benigno hasta lo maligno, constituyendo un espectro de anomalías del corion mas que entidades nosológicas separadas (38). Se ha pretendido correlacionar el comportamiento de estas tres entidades en bases puramente morfológicas, habiendo observado contradicciones (10,81,93).

MOLA HIDATIDIFORME.

Macroscópicamente. Se caracteriza por un conjunto de vesículas que varían de tamaño de 0.3 a 4 cms. con una pared translúcida muy delgada, de superficie lisa y con áreas blanquecinas irregulares de tejido granular, las vesículas están unidas entre sí por finas bandas de tejido conjuntivo dando la apariencia de un "Racimo de Uvas" (9).

Microscópicamente. Las vesículas están formadas por tejido conjuntivo muy laxo, con pocos fibroblastos y con núcleos ovoides de cromatina muy dispersos. La cromatina sexual puede ser identificada fácilmente. Hay pocas células de Hofbauer y muy pocos vasos sanguíneos (9). Las vesículas están cubiertas por citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto con varios grados de hiperplasia y anaplasia. Por lo general, las dos capas del trofoblasto proliferan, pero pueden limitarse el proceso sobre todo al sincitiotrofoblasto. Se ha considerado por algunos autores, de valor pronóstico el grado de hiperplasia y

anaplasia del tejido trofoblástico, sin embargo, no se ha logrado relacionar la estructura histológica de las molas con su virtual tendencia maligna como lo demostraron Novak y Sech (95).

Hertig y Edmonds encontraron que dos tercios de los huevos patológicos presentaron degeneración hidatidiforme inicial y pensaron que muchas molas tenían su origen en vellosidades con vascularización deficiente y que si se hubieran examinado precozmente podrían encontrarse al menos un saco fetal. Donald y Hellman apoyan esta teoría de "transición" a través de estudios ultrasónicos incipientes. Wynn y Dories al microscopio electrónico observaron que el epitelio hiperplásico que rodea las vesículas, presentaban signos de intensa actividad metabólica, mientras que el trofoblasto que recubre las vellosidades, excluido de la nutrición materna, presentaba signos de degeneración mas o menos intensa. (95)

Los tres rasgos histológicos clásicos que se consideran son:

- a) Degeneración hidrópica y tumefacción del tejido estromal de las vellosidades.
- b) Ausencia o escasez de vasos sanguíneos.
- c) Proliferación mas o menos intensa del trofoblasto.

CORIOADENOMA DESTRUENS.

La mola invasora no se distingue histológicamente de la mola hidatidiforme, excepto por su capacidad de infiltración a los tejidos vecinos; miometrio, parametrios, endocervix e inclusive la vagina (9,22). El corioadenoma destruens no solo muestra el cuadro de una intensa proliferación del trofoblasto, sino también una extensión del mismo fuera de sus límites normales de invasión; a veces se encuentran incluso metastasis lejanas, pese a lo cual, la estructura de la vello-sidad corial se conserva. (51)

CORIOCARCINOMA.

Se caracteriza por crecimiento proliferante del trofoblasto anaplásico que irrumpe en grandes cantidades en el miometrio y sus vasos produciendo hemorragia y necrosis, sin estructuras vellosas (22,51). Histológicamente hay un patron-plexiforme de citotrofoblasto cubierto por sinciciotrofoblasto, con grados variables de pleomorfismo y atípicas (75). Se advierte gran anaplasia con muchos núcleos hiper cromáticos, con un aumento considerable de la relación núcleo-citoplasma y presencia de numerosas figuras celulares y nucleares monstruosas. Estos cordones celulares infiltran los tejidos vecinos y forman trombos con permeación de vasos tanto venosos como linfáticos. (9).

Segun Bur (14) y McKay (64) cuando hay evidencia de enfermedad trofoblástica en utero es muy difícil y aun imposible, determinar por medios clínicos, endocrinológicos o patológicos si la lesión es una mola invasora o un coriocarcinoma.

Desde el punto de vista bioquímico tinciones para fosfatasa, estearasa 5-nucleotidasa no específica, glucógeno y -glucoproteína, hierro inorgánico; no son de ayuda diagnóstica para separar las lesiones benignas, potencialmente malignas y las malignas del trofoblasto, la fosfatasa alcalina se distribuye en forma distinta en los diferentes tipos de trofoblasto, en forma irregular en las molas invasoras y aun en coriocarcinomas.

Algunos autores (75) han correlacionado el aumento de la basofilia del trofoblasto con el grado de invasibilidad y malignidad, así como su resistencia a la digestión con ribonucleasa y se ha descrito que el contenido de fosfatasa y 5-nucleotidasa tiene un patrón de distribución irregular (14),- estos elementos parecen ser de valor pronóstico en cada caso.

ENDOCRINOLOGIA.

Las enfermedades trofoblásticas producen uno de los mejores "marcadores de tumor" en elevadas cantidades, la gonadotropina coriónica humana (HCG), que es una glucoproteína -- compuesta de subunidades alfa y beta, con peso molecular de 37,000 aproximadamente que se encuentra en niveles altos en los embarazos molares; hecho descrito por Zondeck en 1942, Hébson en 1955, Delfs en 1957, Chun en 1964 (73). Inicialmente se efectuaron valoraciones biológicas, mas tarde determinaciones en suero y posteriormente han sido adoptadas pruebas inmunológicas como métodos rápidos y fidedignos de diagnóstico de embarazo.

Otras hormonas producidas por el trofoblasto incluyen -- al lactógeno placentario humano (HPL) y tirotrópina coriónica humana (HCT). El trofoblasto es muy activo en la esteroidogénesis, habiéndose encontrado testosterona y dehidrotestosterona en cantidades crecientes en el suero, así como niveles anormales elevados de 17 beta-estradiol, 17 alfa-de hidroxiprogesterona y progesterona.

De todas estas hormonas solo la gonadotropina coriónica humana ha resultado útil en el diagnóstico y vigilancia de las enfermedades trofoblásticas. Aunque se ha observado -- que con una proporción baja de HCG-HPL puede ayudar al diagnóstico de molas no abortadas (73).

FACTORES DE LA COAGULACION:

Se observaron importantes cambios en el sistema fibrinolítico y de coagulación.

Hay un aumento del fibrinógeno sérico, factor VIII y de los productos de degradación del fibrinógeno, con reducción del factor X, plasminógeno y activadores del plasminógeno - (Tsakok, Koh y Ratnam, 1976).

Se ha comprobado que el estado de la coagulación no puede ser identificado clínicamente, puesto que el volumen de la hemorragia no se relaciona directamente con el estado -- precario de la coagulación (Tsakok, 1981) (73).

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de enfermedad trofoblástica se basa a menudo en un alto índice de sospecha por el cuadro clínico y se tiene la certeza diagnóstica cuando se observan las típicas vesículas en la vagina.

Los métodos diagnósticos pueden clasificarse en no agresivos y agresivos, aunque en general, los métodos agresivos han sido substituídos por técnicas no agresivas.

Métodos diagnósticos no agresivos:

Incluyen rayos X, estudios hormonales y centelleo-beta ultrasónico.

RAYOS X.

Las partes fetales solo son visibles radiológicamente después de las 16 semanas de amenorrea. En ocasiones se obtiene resultados positivos falsos y puede haber dificultad en casos de feto coexistente con mola (mola parcial). No hay que olvidar el riesgo siempre presente de irradiación de un feto normal (73).

ESTUDIOS HORMONALES.

La determinación de HCG es un dato de utilidad diagnóstica y pronóstica. Segun Delfs (23) en el embarazo normal el nivel de HCG alcanza un máximo de unas 500 000 U.I. hacia el -- 65o. día, aunque en las gestaciones múltiples puede ser mas -

elevado o presentarse mas tardíamente; sin embargo, en todos los casos se observa un descenso hacia el 2o. trimestre.

Hosbon (43) sostiene que la prueba es sospechosa cuando la dilución de éstas es de 1:200 o mas después de la 14a. semana de gestación y refiere tres casos y Coppleson (18) uno en que las pruebas biológicas resultaron negativas. Una comprobación seriada de valores constantemente altos tiene mucha mas fuerza diagnóstica que una sola determinación.

Casi todas las pruebas de embarazo son positivas sólo -- cuando el nivel de HCG es superior a 500 a 1 000 U.I./l.

Las pruebas de inhibición de hemoaglutinación serica no -- descubren niveles inferiores a 625 U.I./l.; estas pruebas ca -- recen de valor por debajo del limite normal de hormona lutei -- nizante hipofisiaria o a nivel mas bajo de los identifica -- bles de HCG en pacientes con enfermedad trofoblástica.

La radioinmunovaloración (RIA) más específica para la ca -- dena de subunidad beta de HCG permite distinguir entre gona -- dotropinas coriónica humana y hormona luteinizante y es tan -- sensible que descubre niveles muy bajos de HCG (menos de 30 U.I./L.). Actualmente se considera indispensable para el dia -- gnóstico y tratamiento, pero sobre todo para el seguimiento apropiado de las pacientes con enfermedad trofoblástica, dis -- poner de un método de valoración tan preciso, sensible y fi -- dedigno de HCG como la radioinmunovaloración de subunidad be -- ta (73).

También se ha empleado la valoración de radiorreceptor - (RRA) para HCG con la ventaja de obtener los resultados en término de una hora, siendo además buena la correlación con RIA. Sin embargo, la sensibilidad es menor ya que su límite es de 30 U.I./l., lo cual reduce su utilidad. Recientemente se han reportado algunos casos de coriocarcinoma en los que aumentó HCG-alfa mientras que HCG y HCG-beta disminuyeron o fueron negativas.

Después de la evacuación de una mola se observa disminución rápida en el nivel de HCG, el título de inhibición de la hemoaglutinación se torna negativa por 4 a 6 semanas y la radioinmunovaloración durante 9 a 12 semanas.

Se consideran anormales y como prueba de la presencia de coriocarcinoma los tres siguientes factores: (73)

- a) Niveles altos persistentes de HCG.
- b) Estabilización en meseta de los niveles.
- c) Elevación secundaria.

ULTRASONOGRAFIA.

Esta técnica desarrollada por Donald (25) y Brown en 1961 (73) en Glasgow basada en la ecografía por ultrasonido en el que se transforma el eco en una señal luminosa que se recoge fotográficamente en forma de imagen ultrasónica bidimensional

conocida como "torbellino de nieve". Este método se ha considerado como el mas digno de confianza (Gottesfeld y Thompson, 1967; Barnett y Norley, 1974). No obstante, algunos procesos como aborto séptico, aborto fallido o fibroadenoma en el embarazo pueden simular la mola al ultrasonido (Chew 1977); por lo que para reducir el mínimo la posibilidad de resultados positivos falsos, debe obtenerse en todos los casos imagen en escala gris (Sauvage, Crane y Kopla, 1974). (73).

METODOS DIAGNOSTICOS INVASIVOS O AGRESIVOS.

Incluyen el sondeo uterino, amniografía y arteriografía - pélvica.

Sondeo Uterino.

Acosta-Sison (citado por Buxton (15) y Ratnam (73) en 1958 emplea en los casos de duda la introducción cuidadosa de una sonda en el utero, con lo cual comprueba la falta de resistencia de las membranas ovulares. Este método requiere mucha -- prudencia y habilidad, pues se corre el riesgo de interrumpir un embarazo normal.

Amniografía.

Bayen y Apolo en 1957 (citados por Ratnam (73)); describieron la tecnica de amniografía por primera vez informando del aspecto característico en "burbuja jabonosa" de la mola y que consiste en la radiografía después de la inyección transabdo-

minal de medio de contraste en el útero (27). Siendo obligado descartar antes el embarazo normal por aspiración del contenido uterino, si se obtiene líquido se suspende la maniobra (73).

Arteriografía pélvica.

En 1955 Borell y Fernstrom (11) y Begg y Stichbury (8) introdujeron este método que permite distinguir entre un proceso maligno y uno benigno (Takahashi y Nagata, 1971)(8,11,73). Este fue un método diagnóstico valioso que actualmente tiende a desaparecer, como todos los métodos invasivos, por el riesgo de complicaciones que implica.

El centelleograma y la tomografía axial computarizada (TAC) recientemente han hecho posible el diagnóstico de metastasis-cerebrales y hepáticas.

Es conveniente señalar la necesidad de efectuar diagnóstico diferencial con embarazo gemelar, polihidramnios, embarazo y miomatosis uterina y placenta previa que no raras veces conduce al error diagnóstico y consecuentemente al manejo inadecuado.

PRONOSTICO.

Se haya directamente relacionado con el retraso en la - institución de la terapéutica adecuada y con la aparición de las posibilidades de complicación como : Hemorragia, - sépsis y toxicosis, perforación uterina, metástasis trofo- blásticas y evolución a coriocarcinoma (51,95).

La mortalidad inmediata por mola hidatidiforme anterior- mente era hasta de un 10% a causa de las complicaciones men- cionadas. Mathieu encontró una mortalidad inmediata de so- lo 1.4% (95).

Chun (21) señala 7% de casos con hemorragia grave, uno de ellos con muerte de la paciente, la toxicosis raramente pro- duce ataques eclámpticos aunque en ocasiones puede llevar a un desenlace fatal (51).

Desde luego que el empleo de antibióticos, quimioterápi- cos, transfusiones sanguíneas y la aspiración del utero por- vacío han contribuido a evitar las complicaciones graves y por tanto disminuir la morbilidad y mortalidad de manera muy importante.

La localización más frecuente de las metástasis son : Pul- món, vagina, cerebro, hígado y tubo gastrointestinal, si - bien las tres primeras ocurren más a menudo que las últimas.

Algunas metástasis son excepcionales como a enfes, bazo

y músculos gemelos (Hertz, 1978) (73). Las metástasis pulmonares sin que haya signos clínicos de malignidad se presentan en 5% aproximadamente de los casos (21,18 y 69), tales metástasis se presentan con mayor frecuencia en mujeres hipóalimentadas y por encima de los 38 años de edad (51). Acosta Sison (1,2), Chun (21) y Goldstein y Reid (27), señalan que la frecuencia de metastasis "benignas" disminuye considerablemente cuando se realiza un tratamiento profiláctico con metotrexate. Según Hertz con el empleo de la quimioterapia, aun en los casos de corioepitelioma con metástasis, puede obtenerse en un 75% remisiones prolongadas así como curaciones completas. Por otro lado, con la quimioterapia puede conservarse la capacidad reproductiva de la mujer. Dumoulin y Bagshwe citan un caso de embarazo después de tratamiento citostático de un coriocarcinoma y seis casos más de la bibliografía. Para Brewer las remisiones después de quimioterapia alcanza un 85% (51). No hay duda de que las células coriónicas permanecen a veces en estado latente durante largo tiempo, antes de que se manifieste su malignidad, como se ha demostrado en aquellos casos en que se ha podido excluir con seguridad un embarazo desconocido por haberse efectuado una histerectomía -- después de la enfermedad trofoblástica (95).

La evolución a coriocarcinoma es del 2 al 17% de los casos (1,37,95) y representa la causa más frecuente de muerte.

Los controles son necesarios para poder detectar malignidad

ESQUEMA DE MANEJO.

I. Pacientes que ingresan al Hospital de la Mujer del S.S., - como urgencias y son enviadas a la Unidad Tocoquirúrgica por hemorragia de la primera mitad del embarazo, diagnosticándose portadoras de mola hidatidiforme, con expulsión de tejido molar.

- 1) Biometría hemática.
- 2) Grupo sanguíneo y factor Rh.
- 3) Solicitar paquete globular y/o sangre total con pruebas cruzadas de compatibilidad.
- 4) Aspiración y legrado uterino instrumental posterior, en forma delicada con administración simultánea de oxitocina, 20 U.I. en goteo endovenoso.
- 5) Enviar el material extraído a estudio histopatológico en bolsas con formol, separando el tejido molar y la decidua. - Enviar algunas vesículas en bolsa con solución salina para estudio citogenético.
- 6) Internar al piso correspondiente a la Clínica de Enfermedad trofoblástica para completar su estudio y control.

II. Pacientes que ingresan al Hospital con embarazo molar intacto o con sospecha del mismo.

- 1) Internar al piso de la Clínica de Enfermedades Trofoblásticas .
- 2) Historia Clínica completa.
- 3) Biometria hemática completa.
- 4) Grupo sanguíneo y factor Rh.
- 5) Química sanguínea.
- 6) Pruebas funcionales hepáticas.
- 7) Pruebas de tendencia hemorrágípara.
- 8) Examen general de orina.
- 9) Dosificación de gonadotropinas coriónicas.
- 10) Telerradiografía de Torax.
- 11) Ultrasonografía pélvica.
- 12) Citología cervico-vaginal.
- 13) Frotis y cultivo de exudado cervico-vaginal en ausencia de sangrado.

De acuerdo con lo anterior se clasificará a la paciente como portadora de la enfermedad trofoblástica probablemente benigna; dividiéndose en dos grandes grupos considerando su edad y paridad.

A. Pacientes jóvenes con deseos de conservar la función reproductora .

- 1) Administración de paquete globular de acuerdo al resultado de biometria hemática.

- 2) Aspiración como procedimiento evacuador primario, con administración de oxitocina en el transoperatorio.
- 3) Enviar material extraído para estudio histopatológico y citogenético como se especificó anteriormente.
- 4) Tomando en cuenta la evolución de la paciente se dará de alta a las 48 hrs postevacuación, citandose a la consulta externa de la Clínica en 8 días con nueva dosificación de gonadotropinas coriónicas y biometría hemática. Además se dan instrucciones de acudir a Urgencias en caso de presentar alguna complicación (sangrado, dolor, etc.)

B. Pacientes de mas de 35 años de edad que no desean conservar su función reproductora.

- 1) Administración de paquete globular según el resultado de la biometría hemática.
- 2) Histerectomía total en bloque, conservando uno o ambos anexos de acuerdo a cada caso en particular, para reducir la posibilidad de posterior malignidad.
- 3) Dosificación de gonadotropinas coriónicas y biometría hemática de control al 5o. día de posthisterectomía.
- 4) De acuerdo a la evolución se dará de alta al 5o. día citandose a la consulta externa en 8 días con nueva dosificación de gonadotropinas coriónicas.
- 5) Seguimiento de acuerdo a las normas de la Clínica. (Pag.41).

Algunos autores recomiendan la administración preventiva - de Actinomicina D, al evacuar la mola, para evitar la posible malignización trofoblástica posterior.

De acuerdo con otros autores (33,85) en el Hospital de la Mujer del S.S., no utilizamos quimioterapia profiláctica, ya que, el monitoreo adecuado de las gonadotrofinas coriónicas - después de la evacuación molar descubrirá tempranamente el 10 a 15% de pacientes que, estadísticamente podrían requerir quimioterapia, y no exponemos innecesariamente al 85 a 90% de las pacientes a los efectos tóxicos de tal medicación. Sin embargo, hay un grupo de pacientes consideradas de alto riesgo (según S.L.Curry), (14), caracterizadas por:

- a) Edad avanzada (más de 35 años).
- b) Embarazo de más de 20 semanas de evolución.
- c) Utero de tamaño excesivo para el tiempo gestacional.
- d) Presencia de grandes quistes teca-luteínicos.
- e) Títulos elevados de gonadotrofinas coriónicas.

Actualmente se discute la posibilidad de administrar quimioterapia a estos grupos de pacientes.

Por otra parte, los úteros de mayor tamaño al correspondiente a 20 semanas que antiguamente se recomendaba evacuar a través de histerotomía por vía abdominal, actualmente se evacua -

por aspiración con sangrado escaso y poco riesgo de perforación; administrando siempre en el transoperatorio oxitocina endovenosa, esto debido a que se ha demostrado una incidencia mayor de malignidad postmolar en comparación con la dilatación y legrado uterino.

No obstante, se tendrá al momento de la evacuación el equipo necesario para efectuar una histerectomía de inmediato en caso de complicación (perforación o sangrado abundante).

MOLA INVASORA. CORIOADENOMA DESTRUENS.

I. Paciente que 15 días después del vaciamiento molar presentan clínicamente y por estudios de laboratorio y gabinete datos de actividad trofoblástica persistente, (sangrado uterino persistente, subinvolución uterina, títulos de HCG positivas), se deberá investigar la presencia de metástasis.

- a) Internamiento a la Clínica de enfermedades trofoblásticas
- b) Historia Clínica completa.
- c) Biometría hemática completa.
- d) Grupo sanguíneo.
- e) Química sanguínea.
- f) Pruebas funcionales hepáticas.
- g) Pruebas de tendencia hemorrágípara.
- h) Examen general de orina.
- i) Títulos de gonadotropinas coriónicas.
- j) Telerradiografía de tórax.
- k) Ultrasonografía pélvica y hepática.
- l) Encefalo y hepatogamagrama.
- m) Legrado uterino instrumental (segundo).

Si se demuestra la presencia de metástasis se iniciará de inmediato quimioterapia. Si el diagnóstico final es de corio carcinoma se seguirá la conducta terapéutica correspondiente

En ausencia de metástasis y de acuerdo a la edad y paridad de la paciente podrá seguirse una conducta conservadora ó radical:

A. CONDUCTA CONSERVADORA: QUIMIOTERAPIA.

a) Pacientes con pruebas funcionales hepáticas y de tendencia hemorrápara normales,:

Methotrexate 0.4 mg/Kg de peso/día/5 días vía oral.

Se repite el ciclo con una semana de intervalo hasta que se negativicen los títulos de gonadotrofinas coriónicas, dándose un ciclo más después de la primera determinación negativa de HCG. En la semana de intervalo se administra ácido fólico -- 1 mg/Kg de peso/día.

b) Pacientes con pruebas funcionales hepáticas o pruebas de - tendencia hemorrápara alteradas:

Actinomicina D (Act D) 10 a 13 mcg/Kg (dosis máxima 750 mcg)/ día/5 días por vía intravenosa.

Se repiten los ciclos con una semana de intervalo hasta obtener titulación de HCG negativa, dándose un ciclo adicional.

A todas las pacientes sometidas a quimioterapia se les deberá practicar biometría hemática y pruebas de tendencia hemorrápara de control cada tercer día.

B. CONDUCTA RADICAL. HISTERECTOMIA.

- a) En pacientes de mas de 35 años, múltíparas y sin contra-indicación de cirugia, conservación de uno o ambos ovarios.
- b) Pacientes con sangrado uterino abundante, incontrolable por los medios habituales, sin importar la edad, paridad o el riesgo de diseminación del proceso.

De este grupo de pacientes podrían seleccionarse algunos casos para quimioterapia postcirugía. (Mismo esquema anterior).

En todos los casos al darse de alta hospitalaria, las -- pacientes seran citadas a la consulta externa de acuerdo a las normas de seguimiento de la Clínica de Enfermedades Trofoblásticas.

NORMAS DE SEGUIMIENTO.

Después de la evacuación molar, las pacientes son controladas en la consulta externa de la Clínica durante dos años, manteniéndose control de la fertilidad. En caso especial por razones de edad, deseo de nueva gestación y de acuerdo a la evolución, se podrá reducir el seguimiento a un año.

I. Primera consulta semanal: Las pacientes se dividen en dos grupos:

A. Pacientes sin manifestaciones de actividad trofoblástica.

- a) Sangrado uterino mínimo o ausente.
- b) Utero involucionado.
- c) Quistes tecaluteínicos en regresión o ausentes.
- d) Titulación de HCG negativas o en franca disminución.
- e) Cita en 15 días con nueva dosificación de gonadotrofinas coriónicas.

B. Pacientes con manifestaciones de actividad trofoblástica.

- a) Sangrado uterino moderado persistente.
- b) Utero subinvolucionado.
- c) Presencia o aumento de volumen de quistes tecaluteínicos.
- d) Títulos de gonadotrofinas coriónicas estables o elevación de los mismos .
- e) Internar en la Clínica de Trofoblasto para investigar persistencia de actividad trofoblástica, malignización y/o metástasis .

Se solicita:

- 1) Biometría hemática completa.

- 2) Pruebas funcionales hepáticas.
- 3) Pruebas de tendencia hemorrágica.
- 4) Química sanguínea.
- 5) Exámen general de orina.
- 6) Dosificación de gonadotropinas coriónicas en orina de 24 horas.
- 7) Telerradiografía de torax.
- 8) Ultrasonografía pélvica y hepática.
- 9) Encefalo y hepatogramama
- 10) Legrado Urterino Biopsia.

Con los estudios anteriores se integrara una de las siguientes tres posibilidades diagnósticas.

- A. Mola Hidatidiforme con niveles persistentemente elevados de hormona coriónica gonadotropica.
- B. Mola Invasora. Corioadenoma Destruens.
- C. Coriocarcinoma.

De acuerdo al diagnóstico establecido se indicara la conducta terapéutica. Una vez concluído el tratamiento, control en la consulta externa según las normas de seguimiento de la Clínica de Trofoblasto.

II. Segunda y tercera consulta quincenales.

- a) Clínicamente asintomáticas.
- b) Utero involucionado.
- c) Quistes tecaluteínicos ausentes o en franca regresión.
- d) Titulación de gonadotrofinas coriónicas en orina de 24 hrs negativas.
- e) En la segunda consulta quincenal se envía al servicio de - Planificación Familiar para control de fertilidad, recomendándose la aplicación de D.I.U.

III. Cuarta, quinta y sexta consultas; Mensuales.

- a) Clínicamente asintomática.
- b) Exploración ginecológica.
- c) Titulación de hormona coriónica gonadotrópica.
- d) Tratamiento de la patología intercurrente como:
infecciones vulvovaginales, anemia, etc.

IV. Séptima y octava consulta; Trimestrales.

- a) Clínicamente asintomática.
- b) Exploración ginecológica.
- c) Titulación de gonadotrofinas coriónicas en orina de 24 hrs.
- d) Radiografía de tórax en la primera trimestral.

e) Análisis de laboratorio de rutina en la segunda trimestral. Incluyendo citología cérvico-vaginal.

V. Novena y décima consultas: semestrales.

- a) Clínicamente asintomática.
- b) Exploración ginecológica.
- c) Titulación de HCG en orina de 24 hrs.
- d) En la segunda semestral solicitar estudios paraclínicos completos, citología cervico-vaginal, radiografía de tórax.

VI. Onceava consulta. Al completarse los dos años de seguimiento.

- a) Revisión de caso.
- b) Interrogatorio y exploración completos.
- c) Interpretación de estudios de laboratorio y gabinete solicitados.
- d) Se suspende control de fertilidad.
- e) Alta de la clínica y cita cuando presente amenorrea para -- diagnóstico de embarazo y solicitar ultrasonografía para confirmar gestación normal; en caso contrario reingresar a la Clínica.

OBJETIVOS DE LA TESIS.**OBJETIVOS PRIMARIOS.**

- CONOCER EL ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE TROFOBLASTO GESTACIONAL EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DEL S.S.
- COMPROBAR LA UTILIDAD DEL MANEJO PROTOCOLIZADO A TRAVES DE UNA CLINICA DE ENFERMEDADES TROFOBLASTICAS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DEL S.S.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- CONOCER LA FRECUENCIA DE ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DEL S.S.
- CONOCER EL ESTADO SOCIO-ECONOMICO DE ESTAS PACIENTES.
- DETERMINAR LAS CARACTERISTICAS CLINICAS COMUNES EN ESTAS PACIENTES.
- ESTABLECER LA METODOLOGIA DIAGNOSTICA EMPLEADA EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DEL S.S.
- CONOCER LA FRECUENCIA DE LAS DIFERENTES ETAPAS CLINICAS EN BASE AL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

- CONOCER EL RESULTADO DE LOS TRATAMIENTOS APLICADOS A ESTAS PACIENTES.

- CONOCER LA EVOLUCION CLINICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO IMPUESTO.

HIPOTESIS DE LA TESIS.

Siendo la enfermedad trofoblástica gestacional un padecimiento frecuente entre las pacientes que acuden al hospital de la Mujer del S.S., pertenecientes la gran mayoría a un medio socio-económico bajo. Consideramos conveniente - realizar un estudio clínico para conocer las características de la población afectada y poder determinar el riesgo para la población general tanto para las formas benignas como -- malignas y aún para los casos de mola de repetición.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal descriptivo en la Clínica de Enfermedades del Trofoblasto del Hospital de la Mujer del S.S., en un período comprendido de Enero de 1980 a Diciembre de 1984.

Se estudiaron 215 pacientes con diagnóstico histopatológico de enfermedad trofoblástica a las cuales se les interrogó su edad, antecedentes económico-socio-culturales, gineco-obstétricos, incluyendo gestaciones molares previas, aspectos clínicos como presencia de síntomas disneurovegetativos y la intensidad de los mismos, semanas de gestación al momento de la interrupción del embarazo; correspondencia del crecimiento uterino con la fecha de amenorrea, sangrado genital y la presencia de quistes teca-luteínicos.

Entre los exámenes de laboratorio se incluyeron biometría hemática, química sanguínea, pruebas de tendencia hemorrágica para, pruebas de función hepática, grupo sanguíneo y Rh, examen general de orina y dosificación de hormona coriónica en orina.

Entre los exámenes de gabinete se incluyeron telerradiografía de tórax y ultrasonografía pélvica.

Se analizó el método evacuador de la gestación molar, como son legrado uterino instrumental, aspiración y legrado, - histerectomía en bloque, histerectomía post-evacuación molar así como la administración de quimioterapia en algunos casos.

Finalmente el seguimiento post-evacuación molar durante - dos años con revisión clínica, solicitud de exámenes de laboratorio y gabinete y control de fertilidad.

Se indicó control de fertilidad por el mismo lapso a todas las pacientes con paridad insatisfecha; a las pacientes con paridad satisfecha se les programó para control definitivo de fertilidad.

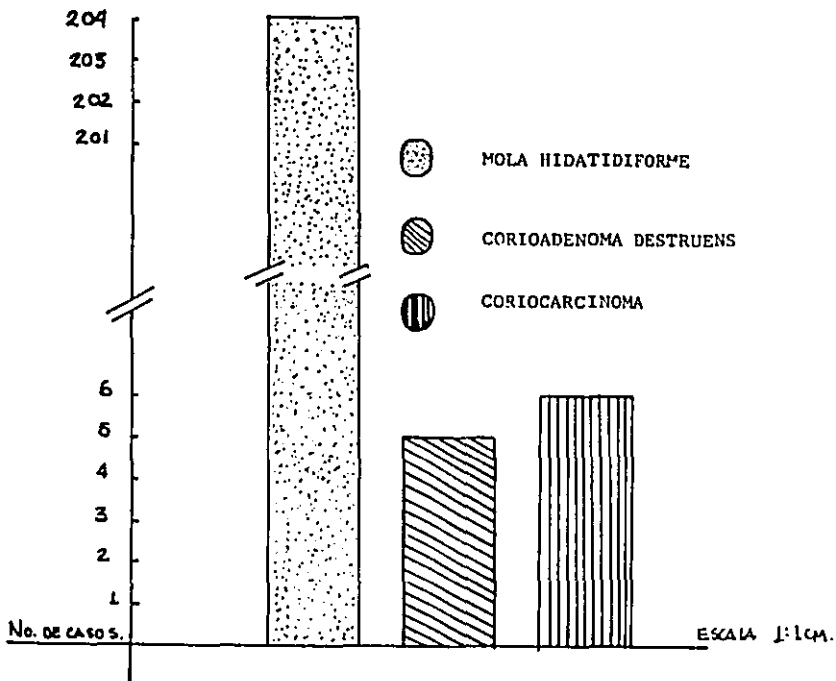
RESULTADOS.

En el período de Enero de 1980 a Diciembre de 1984 de un total de 65 887 embarazos normales se encontró una incidencia de enfermedad trofoblástica de $3.26 \times 1\ 000$ (1:306). En tanto que la tasa de incidencia de abortos y enfermedad trofoblástica fue de $25 \times 1\ 000$ (1:40) de un total de 8 572 abortos. - Obteniéndose una incidencia total de 1:346 embarazos ($2.88 \times 1\ 000$).

Del total de 215 casos estudiados, 204 correspondieron a mola hidatidiforme con una frecuencia de 1:365 embarazos. Cinco coriocadenomas destruens para una frecuencia de 1:14 891 embarazos y seis coriocarcinomas con una frecuencia de 1:12 410 embarazos. (Grafica No. 1).

EDAD.

El promedio fue de 26.4 años con un rango de 13 a 48 años correspondiendo un 43% a la tercera década de la vida. (Grafica NO. 2).



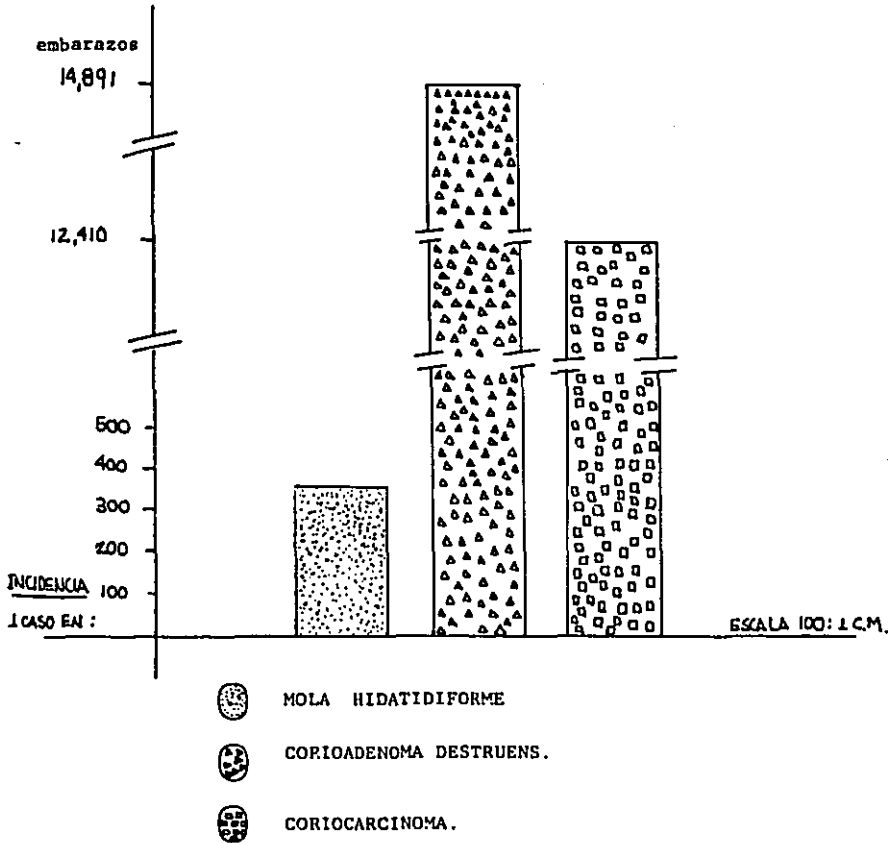
ENFERMEDAD TROFBLASTICA GESTACIONAL.

FRECUENCIA.

GRAFICA No. 1. A

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.
1985.

INCIDENCIA EN RELACION AL No. DE EMBARAZOS



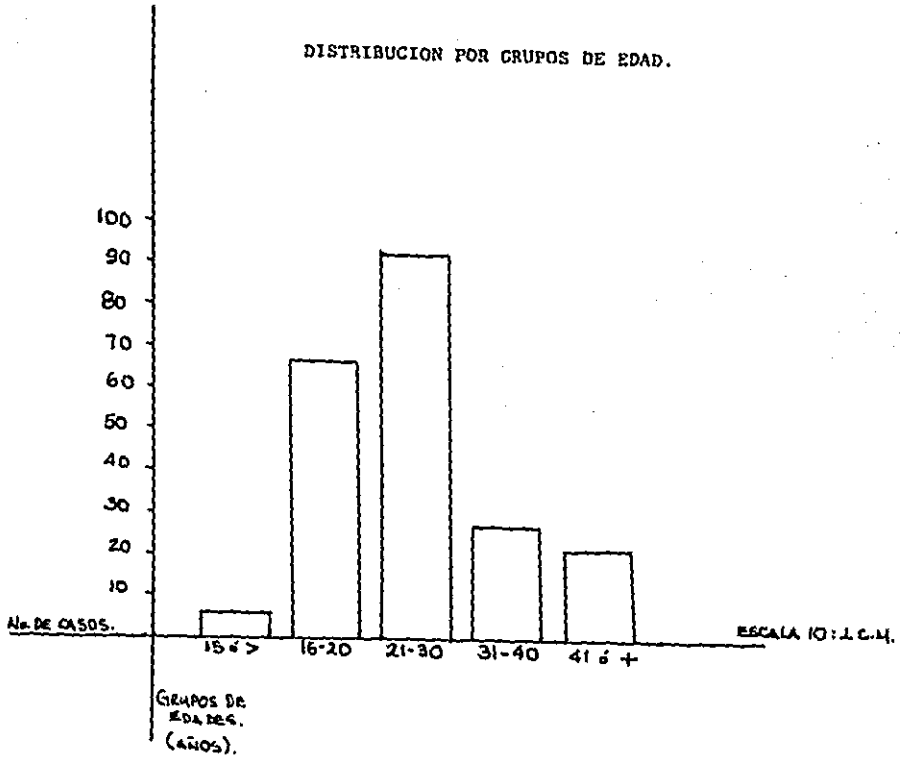
GRAFICA No. 1.B

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.

1985.

ENFERMEDAD TROFOBlastICA GESTACIONAL.

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD.



GRAFICA No. 2

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.
1985.

LUGAR DE ORIGEN.

La mayoría correspondió a pacientes de la provincia 60% sólo el 40% fueron originarias del Distrito Federal.

ESCOLARIDAD.

La mayoría de las pacientes tenían educación primaria -- 66.5% , con 12% de analfabetismo y el restante 21.5% con edu cación secundaria o mayor. (Grafica No. 3).

NIVEL SOCIO-ECONOMICO.

El 72% tuvo un nivel bajo y el 28% restante un nivel socio económico medio-bajo. Ninguna paciente tenía un nivel de vida alto.

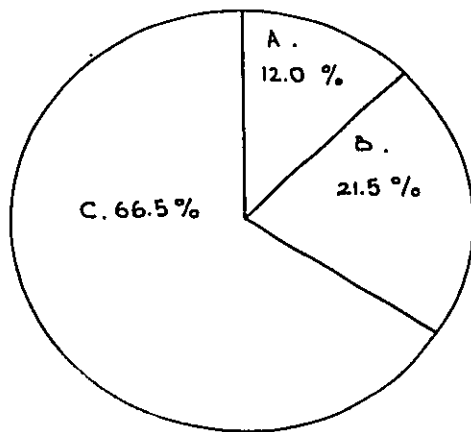
OCUPACION.

El 89% de las pacientes estaba dedicada a labores del ho - gar y el 11% trabajaba fuera del hogar, tres de ellas como do mesticas y el resto en empleos sub-profesionales.

ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL

ESCOLARIDAD.

- A. ANALFABETAS.
- B. ESCOLARIDAD SECUNDARIA O MAS.
- C. ESCOLARIDAD PRIMARIA.



GRAFICA No. 3

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.

1985.

TOXICOMANIAS.

Se encontró tabaquismo en el 10% y etilismo en 5% de los casos, refiriéndose en la mayoría de ellas como ocasional.

ANTECEDENTES GINECOLOGICOS.

La menarca quedo comprendida en un rango de 9 a 18 años, el 68% de las pacientes presentaron la menarca entre los 12 y 14 años. (Grafica No. 4).

VIDA SEXUAL ACTIVA.

Fue iniciada como mínimo a los 12 años y como máxima a los 38 años. El 79% de las pacientes iniciaron la actividad sexual entre los 15 y 20 años (Grafica No. 5).

ANTECEDENTES OBSTETRICOS.

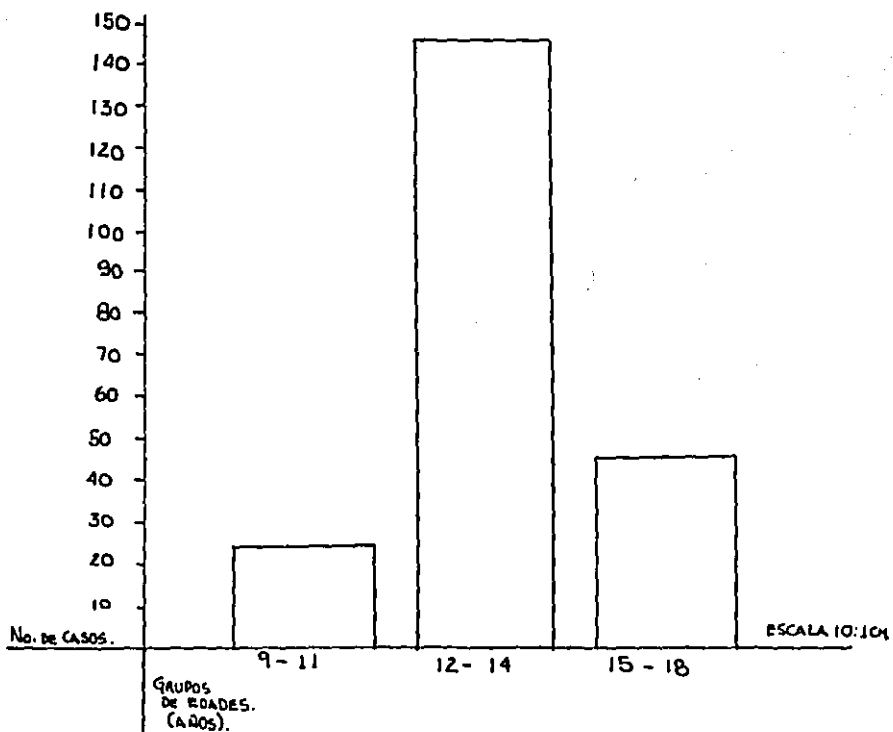
Se observó un elevado porcentaje de primigestas (34%) y de multigestas (37%). El mayor número de gestaciones correspondió a dos pacientes de 45 años, siendo G XVII, PXVI, una gestación molar con diagnóstico histopatológico de mola hidatidiforme, - en ambos casos. (Cuadro No. I).

ENFERMEDAD TROFBLASTICA GESTACIONAL.

57

ANTECEDENTES GINECOLOGICOS

M E N A R C A.

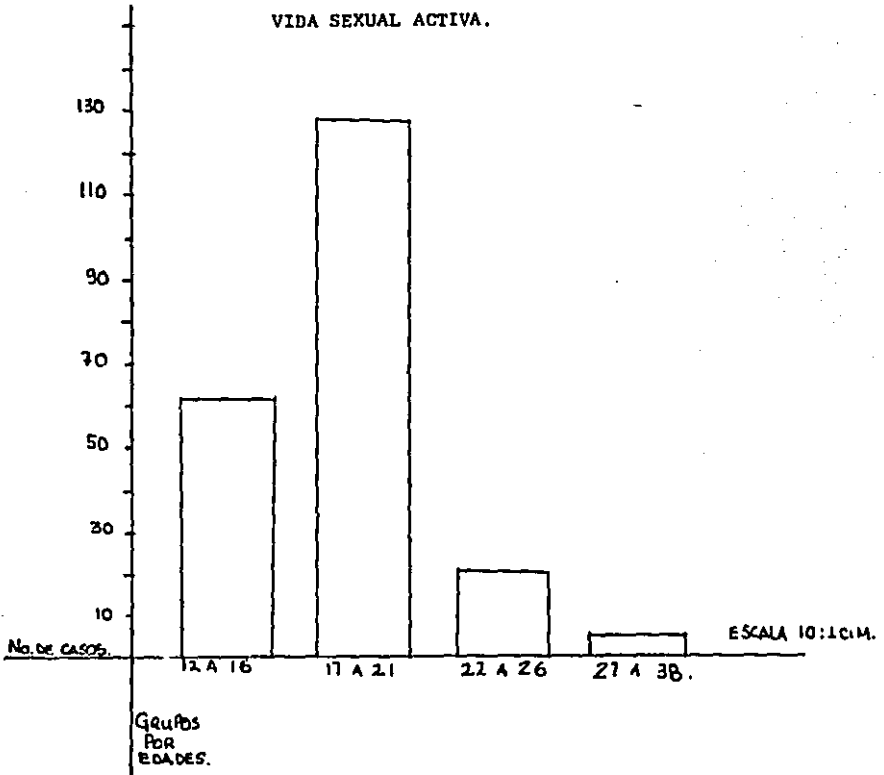


GRAFICA No. 4

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.

1985.

ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL
 ANTECEDENTES GINECOLOGICOS.
 VIDA SEXUAL ACTIVA.



GRAFICA No. 5

HOSPITAL DE LA NUJER SS.

1985.

CUADRO No. I.

ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL.				
ANTECEDENTES OBSTETRICOS				
NUMERO	GESTAS	PARAS	CESREAS	ABORTOS
1	73	39	14	89
2	35	25	1	28
3	27	16	-	4
4 - 6	44	21	-	4
7 ó más	36	22	-	-
TOTALES:	215	123	15	125

HOSPITAL DE LA
MUJER S.S.

1985.

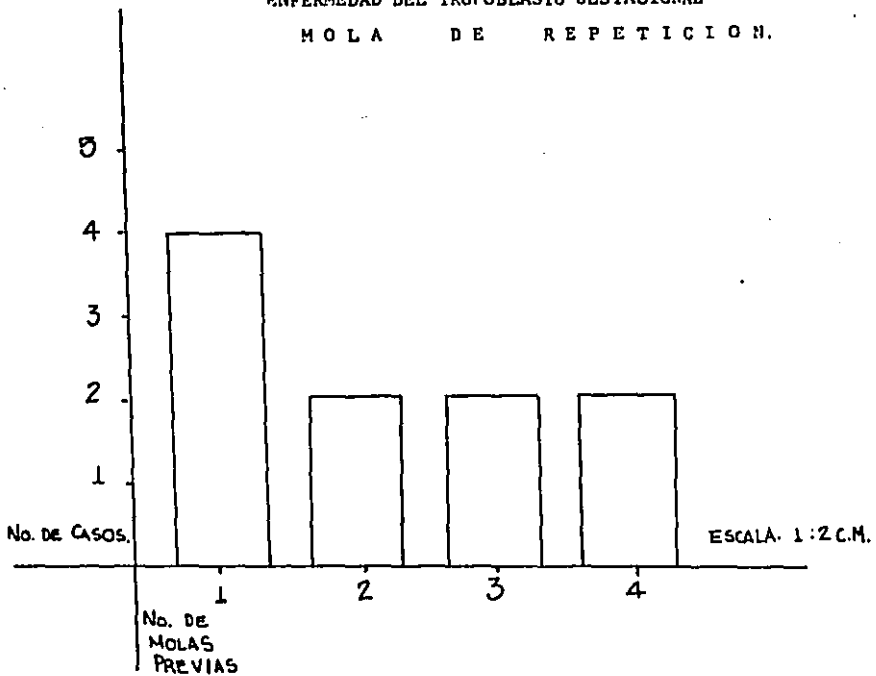
MOLA DE REPETICION.

El antecedente de gestación molar previa estuvo presente en 10 pacientes. El mayor número fue de cuatro molas previas en dos pacientes de 25 y 27 años de edad, GV,PO, AV, molares y diagnóstico histopatológico del último embarazo de mola hidatidiforme. Teniendose una frecuencia de 1:20 embarazos molares (Grafica No.6).

EDAD GESTACIONAL.

La edad gestacional al momento de la expulsión o evacuación molar se encontró en un rango de 5 a 38 semanas, con un promedio de 18 semanas; observandose una mayor incidencia en tre las 11 y 20 semanas (58%) (Cuadro No. II).

ENFERMEDAD DEL TROFOBLASTO GESTACIONAL
MOLA DE REPETICION.



GRAFICA No. 6

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.
1935.

CUADRO NO. II. .

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL.

SEMANAS DE GESTACION.

SEMANAS	NO. DE CASOS	%
10 o menos	22	11
11 - 15	55	28
16 - 20	58	30
21 - 25	28	14
26 - 30	20	10
31 o mas	14	7
TOTAL :	197	100 %

Hospital de la Mujer
S.S. 1985.

SINTOMATOLOGIA.

La disneurovegetosis en 45% de los casos estuvo ausente o fue leve, y en el restante 55% fue moderada o intensa. (Gráfica No. 7).

El sangrado transvaginal estuvo presente en 167 casos (78 por ciento de las pacientes), el restante 22 % ingresaron al Hospital por hiperemesis gravídica, para control prenatal, -- por ausencia de motilidad fetal, con diagnóstico de tumoración uterina o anexial o post-legrado uterino extrahospitalario, habiéndose confirmado histopatológicamente la mola hidatidiforme, acudiendo para control posterior. En cuanto a la sintomatología de toxemia gravídica o hipertiroidismo, consideramos que no se documentaron los casos adecuadamente para poder reportarlos.

Relación de semanas de amenorrea y crecimiento uterino: En 75 pacientes (35%) el crecimiento uterino fue mayor al correspondiente para el tiempo de amenorrea; en 49 pacientes (23%) estuvo de acuerdo y en las restantes 90 pacientes (42%) el crecimiento uterino fue menor. Estos datos pueden estar alterados por haberse incluido algunos casos de expulsión -- parcial de tejido molar.

ENFERMEDAD TROFBLASTICA GESTACIONAL.

SINTOMATOLOGIA.

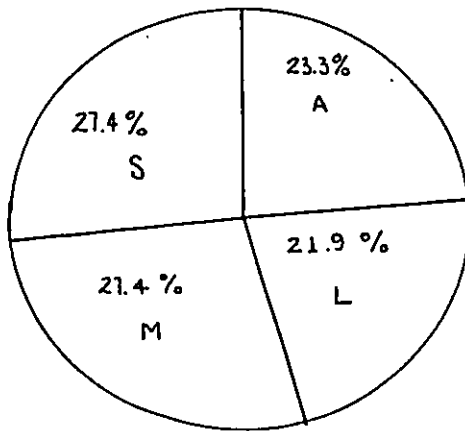
DISNEUROVEGETOSIS.

A. AUSENTE

L. LEVE

M. MODERADA

S. SEVERA.



GRAFICA No. 7

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.

1985.

QUISTES TECA-LUTEINICOS.

Se detectaron unicamente en 58 pacientes (27%). (Cuadro No. III).

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE.

Los exámenes de laboratorio no pudieron ser evaluados por que la mayoría de las pacientes ingresaron al Hospital con - expulsión parcial de la gestación molar, sin controles pre - vios.

La dosificación de gonadotropinas coriónicas previas a la evacuación molar sólo se efectuó en 77 pacientes, en algunas de ellas extrahospitalariamente, encontrando que el 43% de - los casos tenían entre: más de 100 000 y menos de 500 000 U. I./l. en la orina de 24 horas. (CUADRO No. IV).

TELERRADIOGRAFIA DE TORAX.

Se efectuó en 186 casos de los cuales en 169 fueron repor- tados como normales, en 8 casos imagen nodular sospechosa de metastasis y en las 9 restantes con infiltración basal y au - mento de la trama vascular. (Grafica No. 8).

CUADRO NO. III.

ENFERMEDAD TROFBLASTICA GESTACIONAL		
SIGNOS CLINICOS		
	NO. DE CASOS	%
SANGRADO TRANSVAGINAL	167	78
CRECIMIENTO UTERINO MAYOR A LA AMENORREA.	75	35
QUISTES TECALUTEINICOS	58	27

Hospital de la Mujer
S.S. 1985.

CUADRO NO. IV.

ENFERMEDAD TROFBLASTICA GESTACIONAL.

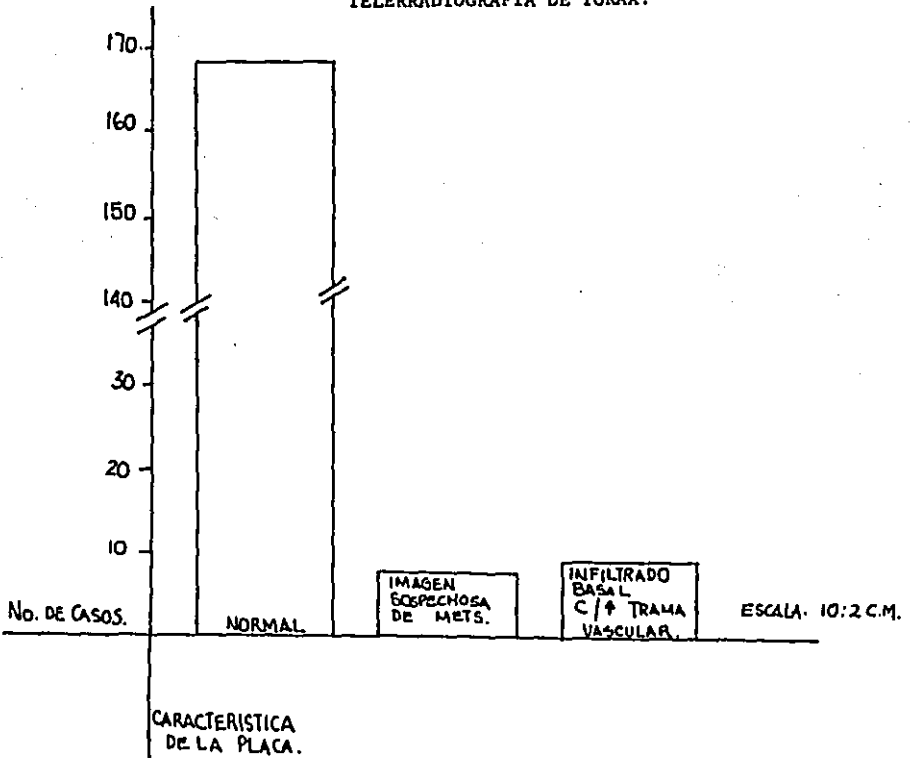
CUANTIFICACION DE GONADOTROFINAS CORIONICAS.

No. U/l.	No. DE CASOS.	PORCENTAJE
10 000 a 25 000	10	12.9
25 000 a 50 000	5	6.5
50 000 a 100 000	8	10.4
100 000 a 250 000	14	18.2
250 000 a 500 000	19	24.7
mas de 500 000	21	27.3
TOTAL :	77	100 %

Hospital de la Mujer
S.S. 1985.

ENFERMEDAD TROFOBlastICA GESTACIONAL

TELERRADIOGRAFIA DE TORAX.



GRAFICA No. 8

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.

1985.

ULTRASONOGRAFIA PELVICA.

Se efectuó estudio ultrasonográfico en el 53% de los casos emitiéndose un diagnóstico correcto en el 97% de los casos, - confirmado por estudio histopatológico posterior.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO.

En 209 casos se reportaron molas hidatidiformes y en seis coriocarcinoma. No obstante, de las 209 pacientes con diagnóstico histopatológico de mola hidatidiforme, de acuerdo a - la evolución clínica, persistencia del sangrado, subinvolución uterina, gonadotropinas coriónicas con niveles persistentes - altos y ultrasonografía pélvica, se fundamentó el diagnóstico de corioadenoma destruens en cinco casos, habiéndose descartado la presencia de metástasis. Resultando finalmente :

MOLA HIDATIDIFORME 204 casos, CORIOCARCINOMAS 6 casos y CORIOADENOMAS DESTRUENS 5 casos. (Cuadro No. V).

CUADRO NO. V, .

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL.

DIAGNOSTICO.

MOLA HIDATIDIFORME	204
CORIOADENOMA DESTRUENS	5
CORIOCARCINOMA	6
TOTAL:	215

Hospital de la Mujer
S.S. 1985.

TRATAMIENTO.

En 171 casos (77%) se efectuó legrado uterino instrumental en virtud de la expulsión parcial de la gestación molar a su ingreso. En 33 pacientes (14.8%) se practicó evacuación por aspiración seguida de legrado de la cavidad uterina, en 5 casos (2.2%) histerectomía en bloque, siendo estas pacientes de más de 35 años y sin deseos de conservar su función reproductora y en 3 pacientes (1.3%) histerectomía post-legrado por coriocarcinoma (Grafica No.9).

QUIMIOTERAPIA.

Se administró quimioterapia con un sólo agente (Methotrexate), tres y cuatro ciclos respectivamente de 0.4 mg/Kg/ día por 5 días, a tres pacientes con corioadenoma destruens y a otra con coriocarcinoma no metastásico con resultados satisfactorios.

Seis pacientes recibieron tratamiento combinado, quimioterapia y se les realizó histerectomía, tres de las cuales con corioadenoma y tres con coriocarcinoma no metastásico obteniendo se buenos resultado en todas ellas.

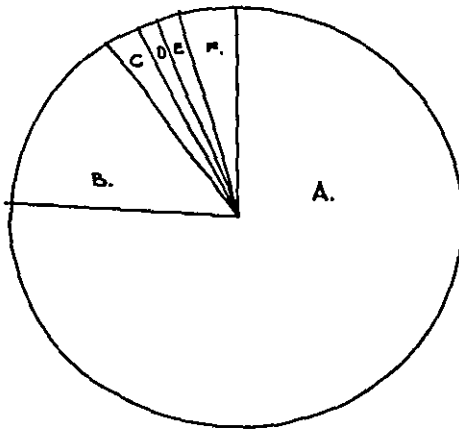
Dos pacientes en las que se diagnosticó coriocarcinoma metastásico de mal pronóstico fallecieron a pesar de la quimioterapia de triple agente administrada fuera del Hospital.
(Gráfica No.9).

CONTROL DE FERTILIDAD.

A pesar de insistirse en la necesidad de mantener el control de fertilidad por un mínimo de dos años, once pacientes se embarazaron dentro del primer año del seguimiento con diagnóstico ultrasonográfico de presencia de saco gestacional embrionario.

ENFERMEDAD DEL TROFOBLASTO .
T R A T A M I E N T O .

- A. LEGRADO UTERINO
- B. ASPIRACION Y LUI
- C. HISTERECTOMIA EN BLOQUE
- D. HISTERECTOMIA POST-LEGRADO
- E. QUIMIOTERAPIA.
- F. HISTERECTOMIA + QUIMIOTERAPIA.



GRAFICA No. 9

HOSPITAL DE LA MUJER SS.
1985.

DISCUSION Y COMENTARIOS.

En el trabajo realizado por nosotros el cual comprende un estudio retrospectivo longitudinal descriptivo, en la Clínica de Enfermedades del Trofoblasto del Hospital de la Mujer del SS., siendo este realizado en un lapso de Enero de 1980 a Diciembre de 1984; en donde fueron estudiadas 215 pacientes con Diagnostico Histopatológico de enfermedad trofoblástica gestacional, se obtuvo que en un total de 65 887 embarazos normales se encontró una incidencia de enfermedad trofoblástica de $3.26 \times 1\ 000$ (1:306) siendo esta similar a la presentada en esta misma Institución en 1982 por el Dr. Perez A. (70), el cual reporta 1:358 embarazos e inferior a la reportada por el D. Marquez Montero (54) en el Hospital General del S.S., en 1968, el cual reporta 1:216 embarazos. El Dr Mac Gregor (61) en el H.G.O. del IMSS en 1969 encontró una frecuencia de 1:613 y el Dr Zarate A. (98) en 1982 informa de una incidencia en el H.G.O.- 4 del IMSS de 1:710.

Dentro de los factores que pudieran influir en relación a la mayor frecuencia encontrada en los Hospitales de la Secretaría del Sector Salud, es probablemente el bajo nivel socio económico; en cambio las pacientes derecho habientes del IMSS tienen un mejor nivel socio-económico.

México sigue ocupando uno de los primeros lugares de incidencia de enfermedad trofoblástica, junto con otros países como son Japón y Filipinas en donde se han reportado frecuencias mas altas de ésta enfermedad, en comparación con otros países como Estados Unidos, Suecia, en donde la frecuencia varia entre 1:2 000 y 1: 1 560. Relacionando ésto con el subdesarrollo, en donde influyen factores como edad, nivel socio-económico, alimentación, raza, factores climatológicos, etc. (9,22, 31,35,70,71,88,91,95).

Analizando la edad de aparición de la mola hidatidiforme, - nosotros encontramos una mayor incidencia entre los 21 y 30 años, siendo esta de un 43%, aunque sabemos que la enfermedad trofoblastica puede presentarse en cualquier época de la vida reproductiva. Las estadísticas en México presentadas por Torres del Toro (88), Pérez Alvarado (70), junto con las de Japón por Nakano (66) y en Greenlan por Nielsen (67), coinciden en la mayor incidencia con las encontradas por nosotros en pacientes entre los 20 y 30 años de edad, correspondiendo esta etapa a la de mayor reproducción.

El lugar de origen en nuestros resultados fue de un 60% de pacientes de provincia y un 40% de la capital, la importancia de este hecho no se estableció ya que consideramos que este punto no se documento por medio de un estudio socio-económico que marcara las diferencias de el nivel socio-económico entre ambos grupos.

La influencia del bajo nivel socio-económico, considerado como factor predisponente reportado en la literatura mundial y confirmado en nuestros resultados: 72% de nuestras pacientes con nivel socio-económico bajo, 28% con nivel socio-económico medio bajo y definitivamente en el nivel socio-económico alto no se encontraba ninguna paciente, no queriendo decir -- que en este nivel de vida no se encuentra ningún caso de mola, ya que existen otros factores los cuales influyen en la presentación de la misma, sabemos que en los países desarrollados esta enfermedad, así como otras patologías encontradas en la mujer embarazada, son raras por su mejor nivel socio-económico y cultural.

El nivel socio-económico bajo, escolaridad nula o primaria incompleta, dedicadas a labores domésticas, caracterizan a la gran mayoría de nuestras pacientes las que por lo tanto presentan un mayor riesgo de padecer esta y otras enfermedades llamadas de la pobreza.

Entre los antecedentes gineco-obstétricos encontramos que la menarca se presentó entre los 12 y 14 años correspondiendo a un 68%, no pudiéndolo relacionar de ninguna manera con el padecimiento ya que la mayoría de mujeres presentan la menarca en esta misma edad.

La vida sexual activa se encuentra un 79% entre los 15 a 20 años de edad encontrando que en últimas fechas el inicio -

de vida sexual activa es mas temprana tal vez debido al desarrollo y liberación de las nuevas generaciones, que se esta - llevando a cabo en muchos países, el fin de nuestro estudio - no es analizar los motivos de este inicio temprano, pero si - como repercute esto en la presentación de esta patología, to- mando en cuenta los factores ya mencionados en los cuales se encuentran pacientes mal nutridas, analfabetas, sin trabajo y que ademas con varias gestaciones haciendo un circulo vicio- so para el desarrollo de ésta patología, aunque no se esta - blece influencia directa entre el inicio de la actividad se- xual y la enfermedad trofoblastica.

En relación al número de gestaciones, en nuestros resulta- dos la diferencia entre las multigestas 37% y las primigestas de 34% fue pequeño, en comparación con otros autores de la - literatura mundial los cuales refieren es mas frecuente en - multiparas (2,3,63,69).

El promedio de edad gestacional en el momento de el Diag- nóstico encontrados por nosotros fue de 18 semanas; corres - pondiendo a un 58% entre las 11 y 20 semanas, coincidiendo - con lo reportado en la bibliografía, ya que se trata esta pa- tología como de la primera mitad del embarazo.

El cuadro clínico del embarazo molar es bien conocido, en las primeras etapas del desarrollo molar no existen signos -

que los distinguan de un embarazo normal, la sintomatología dis neurovegetativa como náuseas y vómitos la encontramos de moderada a intensa en el 55% en comparación a otros reportes con los encontrados por el Dr. Perez A. (70) que fue de un 34%. Se ha sugerido que esto, esta dado por la actividad biológica de las gonadotropinas coriónicas mas que por el crecimiento uterino.

El sangrado uterino sigue siendo el signo mas constante, habiendose encontrado en un 78% de los casos, que es un poco por debajo de los reportados por Curry (20) y otros autores de un 89% pudiendo ser desde unas cuantas gotas hasta un sangrado profuso, el cual ocurre previo a la expulsión de la mola. En el 22% de nuestros casos se tuvo que hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades como obito fetal, tumoración anexial o uterina e hiperemesis gravídica de otro origen.

Con respecto a la toxemia y al hipertiroidismo no se pueden establecer conclusiones, debido a que no se efectuó el diagnóstico de tales patologías por falta de apoyo clínico y de laboratorio. Aunque se ha reportado la frecuencia de toxemia asociada a enfermedad trofoblástica como variable, desde un 10% segun Ratman (73) y 12% para Curry (20), hasta un 50% de los casos reportados por Chen (21) en Hong Kong. Se ha hecho relación de la toxemia con el crecimiento uterino Chuen (21) y Hertz (40), aunque otros autores como Scott (80) y Jones (57)-

en Malaya lo relacionan con la actividad biológica de las ve-
llosidades coriales engrosadas, mas que con el crecimiento ute-
rino. Mulroy en 1977 ha descrito en tales casos de toxemia una
notable elevación del nivel de renina en el plasma (73).

La aparición de hipertiroidismo ocurre en el 3 al 10% de -
las pacientes y se manifiestan clinicamente, sobre todo, por -
taquicardia; los signos oculares, el temblor, son poco frecuen-
tes, aunque se han reportado casos de verdadera tirotoxicosis.
Siendo la responsable la actividad intrínseca tiroestimulante
de la gonadotropina coriónica, segun Higgins (41), o la presen-
cia de tirotropina coriónica humana (HCT) producida por el tro-
foblasto como lo refiere Ratman (73).

La relación de semanas de amenorrea y crecimiento uterino -
encontrada por nosotros fue de 35% mayor el crecimiento uterino
a las semanas de gestación, en comparación con otros autores -
los cuales reportan 50% (24,30,51,95), considerando que esta -
diferencia porcentual esta influenciada por el hecho de que so-
lo la tercera parte aproximadamente de nuestros casos ingresan
con el embarazo molar integro.

La presencia de quistes teca-luteínicos reportados por noso-
tros con cifras parecidas a las reportadas por otros autores, -
siendo de un 27%, segun Ratman (73) en un 8% cuando son unila-
terales y 12 % bilaterales y Coppleson (18) un 27% de sus casos
En nuestros casos no se encontraron complicaciones de estos quig

tes teca-luteínicos, reabsorbiéndose en el 100% de los casos en un lapso de 5 meses, soñcidiendo esto con lo encontrado en la literatura mundial.

En conclusión ni el crecimiento uterino mayor a la amenoreea, ni la presencia de quistes teca-luteínicos constituyen datos clínicos confiables para el diagnóstico de enfermedad trofoblástica.

El diagnóstico de enfermedad trofoblástica se basa a menudo en un alto índice de sospecha por el cuadro clínico ya mencionado anteriormente y se tiene la certeza diagnóstica cuando se observan las típicas vesículas en al vagina. Entre los métodos de diagnóstico que se cuentan en esta institución son los siguientes:

La cuantificación de gonadotropinas coriónicas las cuales sólo se pudo efectuar en 77 pacientes, debido a que la mayor parte de pacientes habían expulsado parcialmente la mola en el momento de ingreso al Hospital; resultando un 43% con cifras de más de 100 000 y menos de 500 000 UI/L en orina de 24 horas, siendo estas cifras no concluyentes para dar un diagnóstico de certeza ya que sabemos que existen embarazos principalmente a los 65 días de él, que se pueden reportar cifras tan altas como éstas y también en embarazos múltiples; aunque generalmente se acepta que en el 2o trimestre descienden; sin embargo no se pueden desechar totalmente este dato como -

apoyo para el diagnóstico clínico. Existen métodos tan buenos como son la prueba de inhibición de hemoaglutinación sérica que descubre niveles inferiores de 625 UI/L, careciendo de valor por debajo del límite normal de hormona LH. La radioinmunovaloración (RIA), más específica para la cadena de subunidad beta de hormona gonadotrófica permite distinguir entre la HCG y la LH y es tan sensible que descubre niveles muy bajos de gonadotropinas coriónicas (alrededor de 30 UI/L).

El Ultrasonido es un método muy confiable para el diagnóstico de mola hidatidiforme, ya que en nuestros estudios obtuvimos un 97% de certeza; estando de acuerdo con otros autores como Gottesfeld y Thompson 1967 y Bartmet y Norley 1974, aunque también se tienen un mínimo de resultados falsos positivos.

Una vez hecho el diagnóstico se procede al tratamiento que consiste en la evacuación de la mola hidatidiforme:

Los métodos existentes son legrado uterino instrumental, el cual se paractivo en un 77% de nuestros casos, siendo este realizado en virtud de la expulsión parcial de la mola.

En el legrado uterino instrumental se ha descrito como complicaciones la hemorragia intensa y la perforación uterina, -- por lo que antiguamente se realizaba en aquellas pacientes que presentaban un embarazo que correspondía por fondo uterino a una gestación de aproximadamente 20 semanas; administrando previamente oxitocina a dosis respuesta, para dilatar el cervix y

la expulsión parcial de la mola y posteriormente legrado uterino instrumental complementario. Esto trajo consigo complicaciones como : No respuesta a la oxitocina, hemorragia que podía llevar a nuestras pacientes a un estado de Shock y perforación uterina; lo que condujo a otros autores a recomendar la evacuación de la mola a través de histerotomía en estas pacientes.

En nuestro hospital se ha introducido desde 1982 la aspiración y legrado uterino complementario, con lo cual hemos evitado las complicaciones como son hemorragia intensa y perforaciones, sobre todo en las molas integras sin necesidad de recurrir a la inducto-conducción previa, teniendo sólo precaución de administrar oxitocina en el transoperatorio y al postoperatorio.

Por otra parte en los casos estudiados por nosotros a los cuales se les practicó legrado uterino instrumental en forma primaria, no observamos ningún caso de perforación uterina.

Otro método de tratamiento descrito en el protocolo de enfermedad de trofoblasto del Hospital es la histerectomía en bloque la cual se efectúa en pacientes mayores de 35 años y paridad satisfecha y fue efectuada en el 2% de nuestros casos.

La quimioterapia seguida de histerectomía sólo se administra a los casos de coriocarcinoma teniendo buenos resultados y sólo dos de nuestras pacientes fallecieron a pesar del tra-

tamiento con quimioterapia múltiple, ya que se trataba de un coriocarcinoma metastásico de mal pronóstico.

Estamos de acuerdo que existen un número de pacientes consideradas como portadoras de enfermedad trofoblástica persistente demostrada por persistencia de niveles altos de hormona gonadotropina coriónica a los cuales se les administró quimioterapia hasta la negativización de las gonadotropinas. Nosotros no observamos en nuestros estudios ningún caso.

Es ampliamente reconocido que la quimioterapia es uno de los mejores recursos con los que se cuenta actualmente ya que tanto el corioadenoma y el coriocarcinoma responden favorablemente en general a ella.

Durante los 5 años de estudio no se observó ningún caso de muerte debida a la enfermedad trofoblástica benigna.

RESUMEN.

Se estudiaron 215 pacientes de la Clínica de Enfermedades del Trofoblasto del Hospital de la Mujer, del S.S., con diagnóstico histopatológico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, durante un período comprendido de Enero de 1980 a Diciembre de 1984.

Encontrándose que de un total de 65 887 embarazos normales la incidencia de Enfermedad Trofoblástica es de $3.26 \times 1\ 000$ (1:306), con una tasa de incidencia de aborto y enfermedad trofoblástica de $25 \times 1\ 000$ (1:40) de un total de 8 572 abortos, obteniéndose una incidencia total de 1:346 embarazos -- ($2.88 \times 1\ 000$).

Del total de 215 casos, 204 correspondieron a mola hidatidiforme con una frecuencia de 1:365 embarazos; 5 corioadenomas destruens para una frecuencia de 1:14 891 embarazos y 6 coriocarcinomas con una frecuencia de 1:12 410 embarazos.

Se investigaron datos como edad, la cual fue en promedio de 26.4 años; escolaridad, encontrando un 66.5% con educación primaria, 12% analfabetas y 21.5% educación secundaria.

El nivel socio-económico fue en un 72% bajo y 28% medio-bajo.

Los antecedentes Gineco-obtetricos como menarca en un rango de 9-18 años; el inicio de vida sexual activa fue de 79% - entre los 15 - 20 años, encontrando una alta frecuencia entre primigestas 34%, en comparación con 37% de las multigestas.

Entre la sintomatología se encontró un 45% con disneuovegetosis leve y un 55% de moderada a severa. El sangrado trans vaginal se reportó en 78% de las pacientes. El 35% presentaba mayor crecimiento uterino en relación a las semanas de gestacion.

Se detectaron en 27% de las pacientes Quistes Teca-luteínicos.

Se solicitaron exámenes de laboratorio y gabinete como: Ultrasonografía pélvica, cuantificación de gonadotropinas coriónicas y telerradiografía de tórax.

El diagnóstico se realiza histopatológicamente y el tratamiento instituido fue un 77% de legrado uterino instrumental, 15% aspiración y legrado uterino complementario; 2.2% histereg tomia en bloque y 1.3% histerectomia post-legrado.

La quimioterapia con un sólo agente Methotrexate se adminis tró en tres pacientes con corioadenoma destruens y a una con - coriocarcinoma no metastásico con resultados satisfactorios. - Seis pacientes recibieron tratamiento combinado, quimioterapia e histerectomía, por presentar tres corioadenomas y tres corio-

carcinomas no metastásicos. Dos pacientes fallecieron a -
pesar del tratamiento con triple agente quimioterapico debi-
do a que se trataba de un coriocarcinoma Metastásico de mal
Pronóstico.

CONCLUSIONES.

I. Siendo el Hospital de la Mujer del S.S. un Hospital de concentración de embarazos patológicos al que asisten pacientes de escasos recursos económicos con nivel socio-económico y cultural bajo, la tasa de incidencia de enfermedad trofoblástica es alta.

II. La incidencia de enfermedad trofoblástica y embarazos normales es de $3.26 \times 1\ 000$ (1:306). La proporción de enfermedad trofoblástica y total de embarazos es de 1:346 (2.88 x 1 000). Correspondiendo la mola hidatidiforme 1:365 embarazos corioadenoma destruens 1:14 891 embarazos y coriocarcinomas - 1:12 410.

III. El estudio histopatológico de lo obtenido por el método de legrado uterino instrumental de todas las pacientes se hace indispensable por la alta frecuencia de enfermedad del trofoblasto en relación con los abortos; encontrado por nosotros la cual fue de $25 \times 1\ 000$ (1:40) de un total de 8 572 abortos.

IV. La edad promedio fue de 26.4 años.

- V. Se observó una alarmante alta frecuencia de pacientes primigestas (34%).
- VI. La incidencia de mola de repetición fue igualmente muy alta (1:20 gestaciones).
- VII. El promedio de edad gestacional al momento de la evacuación fue de 18 semanas.
- VIII. Los síntomas de disneurovegetosis moderada y severos se presentaron en 55% de los casos.
- IX. Se observó un crecimiento uterino mayor al tiempo de amenorrea en sólo el 35% de los casos.
- X. Los quistes teca-luteínicos se detectaron en la cuarta parte de los casos.
- XI. Los títulos de gonadotropinas coriónicas en orina se encontraron entre 100 000 y 500 000 U.I./l. en cerca de la mitad de los casos; lo mejor es efectuar radioinmunoensayo y determinación de la subunidad beta de las gonadotropinas, sobre todo para el seguimiento de las pacientes.

XII. La ultrasonografía es un elemento de gran ayuda para el clínico, por su alto grado de seguridad diagnóstica y por su inocuidad.

XIII. La telerradiografía de tórax es indispensable para el diagnóstico integral y el seguimiento de las pacientes.

XIV. El reporte histopatológico en los casos de malignidad es definitivo para el tratamiento, pero en los casos de enfermedad trofoblástica benigna puede ser mas importante la evolución clínica y la titulación de gonadotropinas coriónicas, de aquí la necesidad del seguimiento por un tiempo de dos años para detectar recurrencias y/o malignizaciones.

XV. El criterio para efectuar histerectomía en bloque fue Pacientes de mas de 35 años de edad con paridad satisfecha y enfermedad trofoblástica sin evidencia de malignidad, clinica por laboratorio ni radiologicamente.

XVI. La histerectomía no evita la necesidad del control posterior por dos años.

XVII. Consideramos que el método mas recomendable de evacuación molar es la aspiración seguida de legrado uterino instru-

mental, debido a la disminución de las complicaciones como son hemorragia profusa y perforaciones uterinas.

XVIII. El uso de methotrexate como único agente resultó ser de utilidad en aquellos casos de corioadenoma destruens y de coriocarcinoma no metastasico.

XIX. Igualmente el tratamiento combinado de quimioterapia e histerectomía, en los casos que fue necesario, dió resultados satisfactorios.

XX. La Clínica de Enfermedad Trofoblastica ha iniciado estudios genéticos y planea otros inmunológicos en aquellas pacientes con mola de repetición, los que esperamos puedan brindar algun beneficio a estas pacientes.

BIBLIOGRAFIA.

1. Acosta Sisen, H.B., Panlilio, B.H.: Statistical study of 177 cases of Hydatidiform mole admitted to the Philippine General Hospital for April 6, 1945 to December 31, 1950. J. -- Philipp. Med. Ass. 27:652, 1951.
2. Acosta Sison, H.B.: Am. J. Obstet. and Gynec. 58: 125,-- 1949.
3. Bagshawe, K.D., Colding, P.R., and Orr, H.A.: Brit. Med. J. 3: 733, 1969.
4. Bagshawe, K.D.: Choriocarcinoma. Edward Arnold Publs. LTD London, 1969.
5. Bagshawe, K.D.: Treatment of Trophoblastic tumors, Ann.- Acad. Med. Stalin. 5:273, 1976.
6. Ballou, S.C., Berman, M.L., Lagasse, L.D., Watring, W.G. and Schlesinger, R.D.: The unique aspects of gestational trophoblastic disease. Obstet. Gynecol. Surv. 32: 405-412, 1977.
7. Barrios Perez L.: Ginec. y Obstet. AMHGO 3, IMSS Edit. - Mendez Oteo Mex. 254, 1980.
8. Begg A.C., P.C. Stichbury: Angiography in the diagnosis of tumors of the trophoblastic. Aust.N.Z.J. Obstet. Gynec. 2:- 65, 1962.

9. Benitez, B.L.: Neoplasias gestacionales derivadas del trofoblasto. Actual- en Ginec. y Obstet. 2:537, Mex. 1975.
10. Benirschke, K., Driscoll, S.G.: The Patology of the Human Placenta. New York, Springer Verlag, 1967.
11. Borell, U., Fernstrom: Hydatidiform mole diagnosed by -- pelvic angiography. Acta Radiol. (Stockh) 56: 113, 1961.
12. Botella Llusia J.: Tratado de Ginecologia (patologia Obstetrica) Edit. Cientifico Medica, Esapana. Tomo II, 221.- 241 1970.
13. Brewer, J.L. and Rinchart, J.:Choriocarcinoma. A report of the 5 or more years survival from Albert Mathius Chorionic-epitelioma Registry. Am. J. Obstet, Gynec. 81: 547, 1961.
14. Bur, G. R., Hertig, A.T., Mokay, D.G. and Adams, F.C. : Histochemical Aspects of Hydatidiform mole and Choriocarcinoma. Obstet, and Gynec. 19: 156, 1962.
15. Burton, L.C., Lee. : Management of patients with hydatiform mole ANN. N.Y. Acad. Sci. 80: 121, 1959.
16. Carter, S.K.; Bakowaki, M.T.; and Hollmann, K. : Chemotherapy of Cancer (New York: John Wiley and Sons Inc. 16 -18 1977.
17. Cohen, R.A.; Burkman, R.T.; Rosenshoin, N.B.; Atienza, M. F.; King, T.M.; Parmley, T.H.: Gestational Trophoblastic di--

- sease within an elective abortion population. Am. J. Obstet. Gynecol. 135 : (4): 452 -4 Oct. 1979.
18. Coppleson, M.: Hydatidiform mole and its complications . J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 65: 238, 1958.
19. Corder, -N.P.; Hively, L.F.; Stone, W. H.; Flannery, E.P. and Justios, G.R.: Methotrexate with leucoverin rescue in -- the treatment of gynecologic malignancies. Oncology 32:275-282, 1975.
20. Curry, S.L.; Hammond, B.C.; Tyrey, L.; Crangman, T.W. and Parker, T.H.; Mola Hidatidiforme: Diagnostico, tratamiento y seguimiento prolognado de 347 pacientes. Obst. Cyn 45 : 1 - 8 1975.
21. Chun, D.C.; Braga, C.; Chow, L. Lok: Clinical observation on some aspects of hydatidiform moles. J. Obstet, Gynec. Brit Cwith. 71: 180, 1964.
22. De la Garza, S.J.G.; Juarez, S.P.; Gonzales, G.J.F.: Tratamiento de la enfermedad neoplasica del trofoblasto gestacional. Analisis de 20 casos, Trabajo presentado en el Symposium Nacional de Ginecologia y Obstetricia. Mexico, Junio. 1983.
23. Delfs, E.; Chorionic gonadotrophin determinations in patients with hidatidiform mole and choriocarcinoma. Ann. N.Y. Acad. Sci. 80: 125, 1959.

24. Dewhurt, C.J.: *Obstet. y Ginec. Postgrad. Salvat* 228 1976
25. Donald, I.: Use of ultrasonics in diagnosis of abdominal swellings *Brit. Med. J. II*: 1154, 1963.
26. Ewing, J.: Chorioma. A clinical and pathological study. *Surg. GYN. Obst.* 10: 366, 1910.
27. Goldstein, D.P.; Reid, D.R.: Recent developments in the management of molar pregnancy. *Clin. Obstet, Gynec.* 10 : 313. 1967.
28. Goldstein, D.P.: *J.A.M.A.* 209, 1972.
29. Goldstein, D.P.; Saracco, P.; Osathanondh, R.; Goldstein P.R.; Mareau, A.R. and Bernstein, M.R.: Methotrexate with ci trovorum factor rescue for gestational trophoblastic neoplasms. *Obstet. Gynecol.* 51: 93, 1978.
30. Greenhill, J.P.; Friedman, E.A.: *Obstetricia. Edit. Interamericana. S.A.,* 547, 1977.
31. Grigolo, B.: Possible onuna tossi infettiva della mola - vescicolare *Riv. Obstet, Gin Prot* 41: 296, 1959.
32. Hammand, B.C. and Parker, T.R. : *Obstet and Gynec.* 35 : 132. 1970.
33. Hammond, B.C. and Curries. J.L.: *AOGG Technical Bulletin Managemente of gestational trophoblastic neoplasia* 59, 1980.

34. Hammond, B.C.; Weed, J.C.; Currie, J.L.: The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Ann.J.Obtet. Gynecol* 136 : 844, 1980.
35. Hasegaw, Toxhio.: Statistical investigations into mole -- and chorion-epitelioma in Japan Racial Peculiarities in Obstetric and Gynecology. *Asiatic Congress of Obstetrics and Gynecology, Tokio, Japan.* 130-134, 1957.
36. Hayashi, K.; Bracken, M.R.; Fremam, D.H. Jr. and Hellen---brand, K.; *Am. J. Epidemiol.* Jan (1) 67-77, 1982.
37. Hertig, T.A.MD: *Human trophoblastic Charles C. Thomas Publisher. U.S.A.,* 239, 1968.
38. Hert, R.: Biological aspects of gestational neoplasms derived from trophoblastic. *Ann. N.Y., Acad. Sci.* 172, 279, 1971
39. Herts, R.; Lewis, J.L.Jr; Lipsett, M.B.: Five years experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and - related trophoblastic tumors in Women. *Am. J. Obtet, Gynecol.* 82 : 631, 1961.
40. Hertz, R.; Lipsett, M.B. and Moy.R.H.: Effect of vinca leu koblastics on metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Cancer Res.* 20: 1050-1053, 1960.
41. Higgings, H.P. and Hershman,J.M.: The hyperthyroidism due to trophoblastica hormone, *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 7: 167-175, 1978.

42. Hilges, R.D. and Lewis, J.L.Jr.: Gestational trophoblastic neoplasms. *Gyn- Oncol.* 2: 460, 1974.
43. Hobson, B.M.: The excretion of chorionic gonadotrophin in normal pregnancy and in woman with hydatidiform mole. *J. Obst gynec. Brit. Emp* 62: 354, 1955.
44. Ichinos, K.: Hydatidiform mole in the chromosomal abnormalities in gynecologic neoplasms. Personal publications, Sapporo, Japan. 174, 1970.
45. Ichinoe, K.; Okad, Y.; Mabuchi, Y.: Incidence of hydatidiform mole and its sequent chorionic disease in reference from aging of mothers. *Acta Obstet, Gynecol, Japan* 31/2, 192- 198 1979.
46. Jacobs, P.A.; Hassold, T.J.; Matsuyama, A.M. and Newland, - I.M.: Chromosome constitution of gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2 : 49, 1978.
47. Javaheri, G.; Sall, S.: Cerebral manifestations of metastatic trophoblastic disease. *Am. J. Obstet, Gynec.* 122: 989, 1975.
48. Jerome, M.F.; Donald, P.C.; Berkowitz, R.S.; Marean, A.R. and Bernstein, M.R.: Natural evolution of the recurrent molar disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:(1) 189-94 sept. 1979.

49. Jillian, A.N. : Fenomenos inmunologicos en toxemia preclamtica: Ginec y Obstet, Temas Actuales 3: 443, 1979.
50. Kajii, T. and Ohama, K. : Androgenetic origin of hydatidiform mole, Nature 268, 633, 1977.
51. Kaser, O.; Friedberg, K.: Ginec y Ostet, (Scott, J.S.) -- 705 -722, 1976.
52. Kolsted, P. and Hognested, J. : Acta obstet. et Gynec Scan 44 : 80, 1965.
53. Lawler, S.D.; Klouda, P.T. and Bagshawe, K.D.: Immunogenicity of molar pregnancies in the HLA sistem. Am. J. Obstet Gynecol. 120 : 857, 1974.
54. Levin, D.C.; Louda, P.T. and Bagshwe, K.F. Becker, J.A. :-- Rol complementario de la sonografia y la arteriografia en el manejo del coriocarcinoma uterino . Am. J. Roentgenol, Radium Ther. Nucl. Med. 125: 462-68, 1975.
55. Leqis, L.J.: K. Reproductive Med. 7:57. 1971.
56. Luedk, J.; Brewer, J.I.; Aladjem, S.: Novothy, M. Observation of an organism found in patients with gestational trophoblastic disease and in patients with toxemia of pregnancy. Am. J. Obstet Gynecol 145:15, 1983.
57. LLewellyn-Jones, D.: Relation of pregnancy toxemia to trophoblastic tumors. Brit Mod, J. II:720, 1967.

58. Makino, S.; Sasaki, M.S.; Fukushima, T.: Proc. Acad. Jap-39:54, 1963.
59. Marquez-Monter, H.; Alfaro de la Vega, F.; Ridaura, C. and Robles, M. Gestational Choriocarcinoma in the General Hospital of Mexico, analysis of forty cases, Cancer 22: 91, 1968.
60. Matangkasombut, Pornchai. Nuevos enfoques de la anticoncepcion inmunologica. Ginec. y Obstet, Temas Actuales 3: 531, -- 1979.
61. McGregor, C.; Ontiveros, C.; Vargas, E. and Valenzuela, L. Hydatidiform mole. Analysis of 145 patients. Obstet, and Gynec 33: 343, 1969.
62. McGregor, D.; Citler, M. y Velazquez, J. Tumores trofoblasticos en pacientes de 40 anos o mas. Analisis de 42 casos, Ref Actualidades en Ginec y Obst, 2: 547, 1975.
63. McGregor, C. y Citler, H.M.: Clinica, diagnostico y pronostico de las lesiones trofoblasticas malignas. Actualidades en Ginec, y Obstet, 2:545, 1975.
64. Mc Kay, D.G.; Hertig, A.T.; Adams, E.C. and Richardson, M. Histochemical observations on the human placenta. Obst. Gynec 12: 1-36, 1958.
65. Michitaka, K. Enzymatic survery of chorionepitelioma, presented before the Moeting of the Obstetrics and Gynecology Sections, the 60th Annual Meeting of the Kyushu Doctors' and Medical Society. November, 1960.

66. Nakano, R.; Sasaki, K.; Yamamoto, M.; Hata, H. Trophoblastic disease: Analysis of 342 patients. *Gynecol. Obstet Invest* 11: - (4); 237 - 42, 1980.
67. Nielsen, N.H. and Hansen, J.P.: trophoblastic tumors in -- Greenland. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 95 (2): 177-86, - 1979.
68. Park, W.W.: Choriocarcinoma. A Study of its pathology. William Heineman Medical Book Limited. London, 1971.
69. Park, W.W. and Lees, J.C.: *Arch. Path.* 49: 73-104, 205-241 1950.
70. Perez Alvarado, A. ; Martin Del Campo, M.R.; Coronado, A.J y Vivanco, P.L.G. Revision clinica de 100 casos de Enfermedad trofoblastica gestacional en el Hospital de la MUJER de la S.S A. Trabajo presentado durante las VII Jornadas Medicas de Hospital de la Mujer, Mexico, Agosto 1982.
71. Pinedo Nava, G.: Mola hidatidiforme y su evolucion. *Rev. Obs Ginec* 20, 1960.
72. Rao, K. B.: Hydatidiform mole. A review of 232 cases, *J. Obstet. Gynec. (India)*, 12: 149, 1961.
73. Ratnam, S.S.; Ilancheran, A. : Enfermedad del Trofoblasto *Temas Act. Genec. y Obstet.* 3: 515, 1982.
74. Riengertz, N.: *Acta Obstet et Gynec. Scand.* 49:195, 1970..

75. Rodriguez Martinez, H.A.; Saldana, M.J. y Duran, R.E.L. :- Pseudotumor trofoblastico Informes de un caso, Patologia 20 - 219, 1982.
76. Rolon, P.A.; Hochaztain de Lopez, B. : Malignant trophoblastic Disease in Paraguay. J. Reprod. Med. 23 (2) 94-6, 1979.
77. Ross, G.T.; Hammond, C.B.: Chemotherapy of metastatic and non metastatic operational trophoblastic neoplasms. Tex Rep. Biol. Med. 24: 326, 1966.
78. Ross, G.T.; Stolbach, L.L. and Hertz, R. : Actinomycin D in the treatment of methotrexate- resistant trophoblastic disease in woman. Cancer Res. 20: 1015 - 1017, 1962.
79. Sasake, K.; Yamamoto, M.; Hata, H.; Nakano, R.: The relationship between maternal aging and the incidence of hidatidiform mole and malignant changes. Acta Obstet. Gynecol 31/3 292- 96, 1979.
80. Scott, J.S. Pregnancy toxemia associated with hidrops foetalis hydatidiform mole and hydromnion J.Obstet, Gynec. Brit. Emp 65: 689, 1958.
81. Shirley, O. Driscoll MD. Trophoblastic Growths Morphologic Aspects and Toxonomy J. of Repr. Med. 26:181, 1981.
82. Shirley, R.L.; Goldstein, D.P.; Collins, J,J.Jr.: The Role of Thoracotomy in the management of patients with chest metastas

ses from gestational trophoblastic disease. *Cardiovasc. Surg.* 63: 545: 1972.

83. Smalbraak, J.: *Trophoblastic growths. A clinical, hormonal and histopathology study of hidatidiform mole and chorioneopithelioma.* Elsevier. Ansterdam. 1957.

84. Sternberger, L.A.; Hardy, P.H.; Cuculis, J.J. and Meyer, J G. The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody -- complex (horseradich peroxidase-anti horsereradish paroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem Cytochem.* 18. 315. 1970.

85. Surwit, E.A. y Hammond, B.C.: *Year Book obstet, y Ginec* - 306, 1980.

86. Surwit, R.A. and Hammond, B.C.: *High- risk gestational trophoblastic disease, unpubliches data, Ref, Year Book Obt,Ginec* 302, 1980.

87. Surwit, E.A.; Suciú, T.N.;Schmidt, H.J. and Hammond, B.C. A new combination chemotherapy for resistant trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*, 8: 110, 1979.

88. Torres del Toro, B.; Zarate, S.A.:datos clínicos encontrados en 25 casos de gestacion molar, vistos en el Hospital de la mujer de la S.S.A. Trabajos presentados durante las II Jor-

nadas Medicas del Hospital de la Mujer, Mexico Sept 1970.

89. Vaseilakos, P.; Riotton, G. and Kajii, T, Hydatidiform mole: two entities. Am.J.Obstet Gynecol 127: 167, 1977.

90. Vargas, L.E., Contreras, G.R.; Cano, V.C. Santini, V.A. - Olivas, M.C. De la Garza, Q.C. Mola de repeticion, ginec. Ob̄tet. Mex. 47 (218): 457 - 63, 1980.

91. Villani, C.; Ascone, G.R.; Pucci, G.; Mazzon, I.; Rodi, V. Vesicular mole (epidemiological considerations) Arch. Sci. Med (torino) 138 (4): 593-8. 1981.

92. Wake, N.; Nakagi, N. and Saski, M. : Androgenesis as a cause of hidatidiform mole. J.N.C.I. 60:51, 1978.

93. Watler, B.J.MD: trophoblastic tumors, Pregnostic factors, Cancer 48: 602, 1981.

94. Wilson, B.R. y Dockerty, B.M.: Managment of trophoblastic disease Advances in Obstetric and Gynecology. Vol 1 Edit. by stewart L. Marcus and Marcus. Williams & Wilkins Co. Boltimor 1976.

95. Williams: Obstetricia. Edit. Salvat. 491-509, 1975.

96. Yamashita, K.; Shiina, Y.; Domon, H.; Mateuda, S.; Kuroda, M. and Yakura, H. Leucocytotoxio antibodies in the patients - with trophoblastic tumor. J.Jap. Sci. Obstet, Gynecol. 27: 133 1975.

97. Yamashita , K.; Wake,N.; Araki,T.;Ichinoe,H.; Makoto, K.:
Human folowing fertilization by haploid sperm. AM.J.Obstat and
Gynecol 1: 135: 597, 1979.

98. Zarate, A.; Canales, B.; Villalobos,A.; Cano, C.; Castelo,
J. y Fonseca, M.N.: Diagnostico y seguimiento de la Enfermedad
Trofoblastica gestacional. Rev. Med. I.M.S.S. Mex. 20: 537 --
1982.