

11217 Z

90 2c



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL  
INCIDENCIA Y SEGUIMIENTO EN EL H.G.R.  
No. 36 PUEBLA EN EL PERIODO COMPRENDIDO  
DE ENERO A DICIEMBRE DE 1988

## T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

**Dra. Ma. Guadalupe Pérez Leal**



IMSS

Hospital General Regional  
de Zona Puebla

PUEBLA, PUE.  
**TESIS CON  
FALLA DE CUBRIMIENTO**

IMSS  
DEPTO. DE ENS. E.  
INVEST

1989



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.

## INDICE

I.- INTRODUCCION	1
II.- HISTORIA	2
III.- EL HUEVO HUMANO Y SU REPRODUCCION	4
IV.- CONCEPTO Y CLASIFICACION	12
V.- CARACTERISTICAS BIOLOGICAS	13
VI.- FRECUENCIA	14
VII.- ETIOPATOGENIA	16
VIII.- ANATOMIA PATOLOGICA	18
IX.- ASPECTOS CLINICOS	21
X.- DIAGNOSTICO	23
XI.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	26
XII.- EVOLUCION	26
XIII.- COMPLICACIONES	26
XIV.- TRATAMIENTO	27
XV.- MATERIAL Y METODOS	35
XVI.- RESULTADOS	36
XVII.- CONCLUSIONES	40
XVIII.- BIBLIOGRAFIA	43

## I.- INTRODUCCION.

En los últimos años, los avances en el campo de la reproducción humana han sido considerables, aportando cada vez más y mejores conocimientos, siendo por lo tanto la investigación de todos los procesos relacionados con el desarrollo y crecimiento del corión y en especial del trofoblasto, uno de los temas más apasionantes de la Gineco-Obstetricia.

La enfermedad trofoblástica, como ultimamente se le ha dado en llamar a esta patología, aparece en las mujeres con frecuencia variable en relación a edad, paridad, geografía y estrato socioeconómico, planteando hondos problemas tanto a patólogos, clínicos, oncólogos y fisiólogos, en relación a etiología, complicaciones y tratamiento.

La naturaleza de la mola hidatidiforme, neoplásica o degenerativa es todavía un tema de controversia, los factores que intervienen en su transformación carcinosomatosa están fuera del alcance de los conocimientos actuales, pero el hecho perfectamente documentado de que en algunos casos el coriocarcinoma evoluciona espontáneamente aumenta considerablemente el interés de los investigadores por alcanzar nuevas metas al respecto.

Lo que llama poderosamente la atención, es que además de las hormonas gonadotróficas producidas por estos crecimientos coriales y que son un parámetro importante para su seguimiento clínico, el resto de la función endócrina, aún no bien estudiada, y cuya investigación y balance podrían ser de incalculable valor para el pronóstico y tratamiento de esta entidad.

Aún queda mucho por precisar en relación con la enfermedad trofoblástica, pero lo que ya es un nuevo recurso terapéutico, es una sustancia derivada del Acido Pteroil glutámico, el Metrotexate, ha hecho surgir una nueva esperanza a las portadoras de esta enfermedad y que ya empieza a ser utilizado con relativo éxito en otros campos de la Ginecología como es el tratamiento médico del embarazo ectópico, y esperamos en el futuro aparezcan nuevas sustancias cada vez más eficaces en el tratamiento de esta entidad.

## II.- HISTORIA.

Seguramente que la mola es un proceso conocido desde remota antigüedad. Aetius, en el siglo VI, usó al parecer por vez primera el término hidátide, para clasificar a esta lesión placentaria; posteriormente, diversos autores se ocuparon del tema pudiendo considerarse que esta etapa de conocimiento preliminar termina con los estudios de Marchand en 1895, quien introdujo el término corioepitelioma y demostró que correspondía a un tumor maligno derivado del trofoblasto embrionario. Este mismo autor, tres años después, consideraba la proliferación trofoblástica como el punto de partida de la mola hidatidiforme.

Aquí se inicia una nueva etapa que tiende a la presión de los conceptos clínicos y anatómicos. Teacher, en 1903, revisa 192 casos de tumores coriales y Ewing, en 1910, publica un trabajo que tuvo gran influencia en el que hacía ver "que la relación entre la estructura histológica y el pronóstico es extremadamente insegura". Ewing usó el término genérico de corioma, y en él incluyó la mola hidatidiforme, la endometritis sincitial, el corioadenoma destruens y el coriocarcinoma, usando estos términos prácticamente con sus connotaciones actuales. La extensa revisión de Meyer en 1930 para la enciclopedia de Henke y Lubarsh actualiza los conocimientos patológicos hacia ese año, pero no añade datos esenciales.

La tercera etapa del conocimiento de estos tumores, -- que llega hasta nuestros días, se caracteriza por la correlación de los hechos anatómicos con los funcionales, y en particular con los fenómenos hormonales e inmunológicos.

En 1927, Aschheim y Zondek demostraron la actividad gonadotrópica de le orine de la mujer embarazada, pero su origen citotrofoblástico no se demostró en forma evidente hasta que se pudo obtener secreción hormonal por placenta humana cultivada (Stewart y otros, 1948). Actualmente esta hormona se ha determinado en forma biológica y se ha cuantificado en unidades internacionales. Estos estudios han tenido gran repercusión clínica, facilitada en nuestro medio por la sencillez de la prueba con anfibios. Por último, el conocimiento de le producción de hormonas este-

roidea por el trofoblasto placentario promete un nuevo campo de estudio dentro del aspecto endocrinológico.

En 1946 se estableció en Baltimore el Registro de Corioepitelioma en memoria de A. F. Mathieu, dirigido por Novak, con el fin de archivar todos los casos de coriocarcinoma y precisar sus caracteres. En los años más recientes han aparecido la extensa monografía de Smalbraak (1957) y la importante serie de artículos resultado de la conferencia sobre "El trofoblasto y sus tumores", patrocinada por la Academia de Ciencias de Nueva York, en octubre de 1958.

En estos últimos años se ha enfocado el interés en los fenómenos de invasión, transporte, inmunidad y regresión del trofoblasto. Desde 1949, Schopper y Fliess habían hablado sobre un mecanismo regulador fetomaterno de la actividad proliferativa del trofoblasto. Y, por último, Bardawil y Toy, en trabajos muy recientes, tratan de explicar la regresión espontánea observada de ciertos tumores por fenómenos inmunológicos de sensibilización de los tejidos maternos a sustancias de origen trofoblástico. Posiblemente estos trabajos tengan gran aplicación futura en la clínica. Aquí en México se han presentado varios trabajos sobre tumores coriales tanto desde el punto de vista clínico, como anatómico.

### III.- EL HUEVO HUMANO Y SU REPRODUCCION.

Al ocurrir la ovulación, el folículo roto se transforma inmediatamente en una glándula de secreción interna, + el cuerpo amarillo, que produce cantidades importantes de hormonas con el fin de proveer a la madre de un medio receptivo adecuado, en el caso de que el óvulo sea fecundado y se inicie un embarazo. Los cambios hormonales influyen precisamente sobre la migración del cigoto, determinan el sincronismo en su llegada a la cavidad uterina, - permiten su nidación y posteriormente son responsables de la progresión y desarrollo del embarazo. De esta manera - se hace patente una interrelación entre los organismos materno-placenta-feto, la cual aparentemente asegura el progreso de la gestación. Aunque tal interrelación hormonal es evidente, el mecanismo directamente responsable aún -- tiene puntos oscuros e imprecisos; por tal motivo es interesante revisar los distintos factores que se han involucrado en el mantenimiento del embarazo.

#### 1).- FECUNDACION, TRANSPORTE Y NIDACION.

El óvulo liberado es viable por aproximadamente 12 horas y durante este intervalo se encuentra cubierto por -- una masa esponjosa que está constituida por células de la granulosa y restos del líquido folicular. El óvulo es captado por la fimbria tubárica y migra hacia el segmento istmico-ampular en donde ocurre la fecundación. Tan pronto como ocurre ésta, el cigoto empieza a dividirse hasta la fase de blastocito y atraviesa la trompa de Falopio -- con destino a la cavidad uterina en donde queda flotando aproximadamente por dos días al cabo de los cuales penetra en el endometrio; todos estos sucesos se llevan a cabo en aproximadamente siete días.

Para que todo lo anterior se produzca, es necesaria una serie de influencias hormonales permisivas que están constituidas por los estrógenos y la progesterona producidos por el cuerpo amarillo, el cual es el responsable de mantener las etapas más tempranas del embarazo.

El blastocito está constituido por dos partes, una externa que es el trofoblasto, el cual rodea íntimamente a la otra estructura, que es el embrión, existiendo una cavidad entre las dos la cual sólo se interrumpe en un pun-

to de contacto. En el momento de la implantación el trofoblasto se ha diferenciado en dos tipos de células, una interna, el citotrofoblasto o capa de Langhans y el sincitio trofoblasto. El sincitiotrofoblasto penetra en el endometrio, el cual a su vez forma una reacción predecidual alrededor del trofoblasto y de esta manera se establece un intercambio vascular. Aproximadamente siete días después de la fecundación, el trofoblasto inicia la producción de gonadotropina coriónica la cual pasa de inmediato a la circulación materna y aparentemente va a actuar sobre el cuerpo amarillo para prolongar su función y asegurar así la continuación del embarazo. Este momento se puede considerar como el principio del intercambio endócrino entre la madre y el producto de la concepción.

## 2).- DESARROLLO DE LA PLACENTA.

La placenta es un órgano altamente especializado, constituido por tejido materno y fetal, que tiene un número impresionante de interacciones complejas de tipo bioquímico y biofísico, con el feto.

De la placenta depende casi por completo la nutrición, respiración y excreción fetal. Comparte con el feto funciones encaminadas a la elaboración de esteroides y otras funciones metabólicas constituyendo así, la unidad fetoplacentaria. Influye en el desarrollo del feto y en su adaptación a la vida extrauterina, repercutiendo negativamente cuando se altera en cualquiera de sus funciones.

La relación entre trofoblasto y endometrio dará lugar al tipo de unión, siendo en el hombre hemocorial, por ser destruido el endotelio de los vasos maternos y ponerse en contacto la sangre materna con el corion. El endometrio en fase progestacional hacia el sexto a octavo día de la ovulación tiene una gran producción de mucopolisacáridos, glucógeno y lípidos que ayudarán a su nutrición de implantarse.

Normalmente el blastocisto se implanta en la cara posterior del útero cerca del plano medio, entre los días 6 y 7 después de la fecundación. Al octavo día el sincitiotrofoblasto va destruyendo los vasos sanguíneos maternos adyacentes y formando lagunas sanguíneas que sirven de alimento para el nuevo embrión junto con las células que se han destruido por el trofoblasto.

En el noveno día del desarrollo, el blastocito se ha introducido más profundamente en el endometrio quedando totalmente incluido en el mismo.



En el sincicio aparecen vacuolas intracitoplásmicas que al fusionarse forman una extensa laguna.

Los días 11 y 12, el sincicio adquiere un aspecto trabecular en el polo embrionario y los espacios lacunares forman una red intercomunicada, al contrario de lo que sucede en el polo vegetativo, en el que hay pocos espacios lacunares. Concomitantemente los capilares maternos forman sinusoides que proceden de anastomosis entre las arterias espirales y las venas endometriales. Estos sinusoides son erosionados por las células sinciciales permitiendo la llegada de sangre materna al sistema lacunar. Mientras tanto las células endometriales se han tornado poliédricas y el estroma aparece edematoso denominándose a esta transformación, reacción decidual.

Entre los días 10 y 13, aparecen una serie de lagunas dentro de la masa celular trofoblástica, que rápidamente confluye para formar el espacio intervelloso. A partir del día 14, de la base coriónica parten células que originan columnas trabeculares que son invadidas por células mesenquimatosas, de las que se forman los troncos vellosos primarios, de los cuales parten ramificaciones hacia el espacio intervelloso y la unión decidual, formando las vellosidades secundarias. Más tarde, los troncos vellosos se vascularizan dentro de los núcleos mesenquimatosos, transformándose en vellosidades terciarias. En este momento la parte distal de los troncos vellosos queda cubierta por el citotrofoblasto que al proliferar lateralmente, constituye la cubierta citotrofoblástica. Esta divide el sincicio en una capa definitiva que persiste como capa limitante del espacio intervelloso y otra periférica localizada entre la decidua y la cubierta trofoblástica, que degenera y es reemplazada por material fibrinoide originando más tarde la capa de Nitabuch.

Entre los días 16 y 17 se establece una genuina circulación placentaria que se completa cuando los vasos del embrión se unen a los vasos coriónicos.

Es a partir de la cuarta semana de vida en que las vellosidades están presentes en toda la superficie del saco coriónico. Las que se orientan hacia la cavidad uterina, que están en contacto con la decidua capsular, degeneran transformándose en el corion "liso" y las que están en contacto con la decidua basal forman el corion frondoso. De éste brotan las vellosidades primarias ricas en tejido conectivo, las cuales rápidamente empiezan a ramificarse extendiéndose, algunas hasta la lámina basal de la decidua y

adhiriéndose a ella constituyendo así las vellosidades anclaje o adherentes, otras se ramifican en todas direcciones formando arborescencias que terminan libremente en el espacio intervelloso. Durante el tercer mes de la gestación, la decidua proyecta dentro de los espacios intervellosos, un determinado número de tabiques que dividen la superficie materna de la placenta en 18 a 20 lóbulos denominados cotiledones.

Hacia el final del cuarto mes, la placenta ha alcanzado su forma definitiva y aunque continúa creciendo hasta el final de la gestación ya no sufre más cambios, quedando finalmente constituida por una porción fetal formada por el corion frondoso y una porción materna formada por la decidua basal. En el lado fetal de la placenta es circundada por la placa coriónica y en lado materno por la decidua basal, siendo ésta, el endometrio del útero grávido.

La placenta humana normal y a término es un órgano discoidal de unos 15 a 20 cms de diámetro y de 1.5 a 2 cms de espesor. Pesa como promedio 500 gr. sin membranas. Su tamaño no depende de la duración del embarazo, del peso del feto, de la talla y peso maternos y de enfermedades específicas. Tiene un color azul acerado. La superficie materna es de aspecto granular, muestra múltiples perforaciones vasculares pequeñas y otras mayores hasta de 2 cms de diámetro en cada cotiledón, que corresponden a los vasos maternos desgarrados durante el desprendimiento placentario. Está cubierta de una capa de decidua y fibrina que se separa con la placenta durante el parto.

La circulación placentaria tiene un componente materno y otro fetal. La circulación materna se realiza como sigue "La sangre que entra en la placenta a una presión de 60 a 80 mm de Hg, irrumpe rápidamente en la parte basal por los espacios intervellosos en forma de chorro, llega a la placa coriónica desde donde fluye de regreso con más lentitud por entre las vellosidades hacia la parte basal, empujándola en razón de la presión ejercida junto a los orificios de salida de la placa basal, donde drena hacia las venas pélvicas. Una parte importante del chorro ascendente se desvía formando corrientes laterales entre las vellosidades libres, favoreciendo el intercambio gaseoso y metabólico y con el sincitiotrofoblasto que posee en esta parte una gran proporción de tejido endoplásmico rugoso".

La sangre fetal pasa a la placenta y a través de las ar

terias umbilicales, discurre por el corion y bastece la placenta, las arterias umbilicales en su trayecto se ramifican, perforan el corion y se dirigen a las vellosidades primarias donde forman las arterias cotiloideas.

### 3).- FUNCION PLACENTARIA.

La placenta humana posee funciones metabólicas de síntesis hormonal, de termorregulación, mantiene una zona inmunológicamente inerte entre la madre y el feto y comparte funciones de esteroidogénesis con el feto construyendo con éste, una unidad fetoplacentaria.

a).- Metabolismo placentario.- Una de las funciones primordiales de la placenta es establecer una superficie de intercambio de gases y nutrientes maternofetales. La placenta humana utiliza aproximadamente 1.25 g. de glucosa por Kg por hora in vitro, fosforila la glucosa en una proporción de un milimol por gramo por minuto y posee un sistema activo de glucosa 6 fosfato para la producción de glucosa. En presencia de insulina sintetiza glucógeno que es almacenado y en circunstancias especiales transformado en glucosa para cubrir los requerimientos energéticos del feto, además, se ha comprobado que la placenta es capaz de producir ácidos grasos y esteroides.

b).- Enzimas.- Se han descrito más de 60 enzimas placentarias que actúan en el metabolismo placentario, de los carbohidratos, proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y hormonas esteroides.

c).- Transferencia placentaria.- La placenta posee 4 mecanismos de transporte:

- Difusión simple: En ella, las sustancias atraviesan la placenta desde una región de alta concentración a otra de baja concentración, dependiendo del peso molecular, disociación iónica y solubilidad en lípidos. Por este mecanismo se realizan el intercambio gaseoso y el del agua.
- Difusión facilitada: Ocurre según las diferencias de concentración pero a mayor velocidad de la que cabría esperar según principios exclusivamente físicos, por lo que se considera existen procesos de transporte a través de sistemas portadores que no utilizan energía en forma especial. En esta forma se transportan glucosa y otros azúcares.
- Transporte activo: Se efectúa contra un gradiente eléctrico químico a través de sistemas portadores que están asociados con un metabolismo activo y que exigen energía. Por este sistema se transportan vitaminas, aminoácidos, así como algunos minerales.

- Fenómenos especiales: a).- pinocitosis y b).- paso de - elementos corpusculares a través de fisuras de las ve-  
llosidades placentarias.

#### PRODUCCION HORMONAL DE LA PLACENTA.

- 1).- Gonadotropina coriónica.- Esta hormona ha sido detec-  
tada alrededor del día 7o. de la gestación. Es una -  
glucoproteína de un peso molecular aproximado de 36-  
40,000 daltones y sus propiedades inmunológicas y -  
biológicas son similares a las de la hormona luteini-  
zante. Posee dos subunidades. La subunidad alfa es -  
idéntica en cada una de las glucoproteínas, mientras  
que las subunidades beta difieren, de tal forma que-  
son éstas las que proporcionan la especialidad hormo-  
nal.

Después de la implantación del blastocito la pro-  
ducción HCG aumenta en forma logarítmica hasta alcan-  
zar una meseta a las 6 a 8 semanas de embarazo. Alre-  
dedor de los 40 a 90 días del embarazo, los valores-  
plasmáticos de HCG varían entre 70,000 y 200,000 UI  
por mililitro. El método más preciso para diagnosti-  
car el embarazo es el descubrimiento de HCG en sue-  
ro o en orina, disponiéndose en la actualidad de -  
pruebas muy sensibles para la subunidad beta de la  
HCG; por RIA o por estimación de radioreceptores -  
RRA para HCG.

Esta hormona es capaz de inducir la ovulación de  
folículos previamente sensibilizados por la FSH, lu-  
teinizar las células foliculares, estimular el cuer-  
po lúteo para la producción de progesterona, estimu-  
lar las células de Leydig, produciendo testosterona.  
Estudios in vitro han demostrado que la HCG inhibe -  
la respuesta linfocitaria a la fitohemaglutinina, de  
lo que se deduce que esta hormona podría ser el meca-  
nismo por virtud del cual no se rechaza el blastoci-  
to implantado. La HCG es de utilidad en el tratamien-  
to de la insuficiencia del cuerpo lúteo, en el pro-  
nóstico de la amenaza de aborto, en el embarazo ectó-  
pico y en el control diagnóstico y tratamiento de la  
enfermedad trofoblástica gestacional.

La HCG humana desaparece lentamente 6 a 8 semanas  
después de evacuado el embarazo molar. Su semidesin-  
tegración es de 32 a 37 horas. Después del parto a -  
término su aclaramiento es prácticamente inmediato.

- 2).- Somatomamotropina coriónica humana.- Anteriormente - se le denominaba Lactógeno placentario humano (hPL) por su acción biológica. Sin embargo, debido a sus propiedades similares a las de la hormona humana del crecimiento, se denominó prolectina coriónica del crecimiento. Es un polipéptido de 19 aminoácidos con un peso de 21,000 daltones. Se produce en el sincitiotrofoblasto normal y también en el tejido tumoral trofoblástico desde la 4a. semana de gestación, la producción es superior a un gramo en 24 horas y tiene una vida media de 30 minutos. Sus acciones son múltiples y poco precisas. Tiene una acción estimulante del crecimiento, aumenta el peso corporal, la retención del nitrógeno y el desarrollo de las epífisis tibiales. Su acción más importante durante el embarazo es la de ahorrar glucosa, también es la responsable de la resistencia materna a la insulina que tiene lugar en la 2a mitad del embarazo, asegurando de esta forma los nutrientes adecuados para el feto. Su concentración plasmática está en relación directa con la masa placentaria y en relación inversa con la concentración de glucosa sanguínea materna. Su producción en 24 hrs en el embarazo normal es de aproximadamente 3 grs. En el embarazo molar, ésta hormona es baja y la HCG alta en comparación con el embarazo normal en que ambas hormonas se encuentran elevadas.
- 3).- Tirotropina coriónica humana (hCT).- Es una glucoproteína de la cual se tienen pocos conocimientos. Tiene acción estimulante sobre el tiroides lo que explicaría las variaciones de la función tiroidea que ocurren durante la gestación. En 1975 Kenimer y cols. demostraron que en la enfermedad trofoblástica gestacional existe un estado hipertiroideo, que no existe hCT y que la única hormona descubierta en estas pacientes es la HCG que tiene tanto acciones de HCG como de TSH.
- 4).- Glucoproteína beta-I específica del embarazo (PSBG).- Se produce en el sincitiotrofoblasto a partir de los 6 ó 7 días de la ovulación. Sus valores guardan relación con el peso y sexo del feto, pues los niveles son mayores cuando el feto es masculino. No guarda relación con el peso de la placenta. En el embarazo molar puede detectarse antes y después de la evacuación, observándose cierto paralelismo con la HCG e incluso en un paciente que posteriormente demostró recidiva se detectó antes la PSBG que la HCG lo que sugiere que podría tener una gran importancia en el

descubrimiento temprano de la recidiva de la enfermedad trofoblástica e incluso de la enfermedad ocular.

- 5).- Hormonas esteroideas. Unidad Feto-placentaria.- El feto y la placenta están involucrados en la síntesis de esteroides durante la gestación, y constituyen una auténtica unidad fetoplacentaria. Su función esteroidogénica se entiende como un sistema de compartimientos funcionales en el que se integran madre, placenta y feto.

El compuesto básico para el inicio de la esteroidogénesis es la síntesis del colesterol a partir del acetato. La sangre materna dona colesterol que es el precursor de la pregnenolona, éste experimenta hidroxilación en las suprarrenales fetales convirtiéndose en dehidroepiandrosterona la cual al pasar por el hígado fetal se convierte en 16 alfa-hidroxi dehidroepiandrosterona que al ser transportada a la placenta y ulteriormente oxidada a 16 alfa hidroxiandrostendiona y a 16 alfa hidroxitestosterona la cual, es aromatizada por todos las enzimas placentarias transformándose en estriol.

Estos mismos cambios pueden efectuarse en el hígado fetal aunque en menor proporción que en la placenta. Por otra parte, la dehidroepiandrosterona elaborada en las suprarrenales fetales, puede ser transportada a la placenta donde es oxidada a androstendiona y aromatizada para formar estrona y estradiol. Estos estrógenos pasan al organismo materno (hígado) que conjuga el estriol con ácido glucurónico en posición 16 y metaboliza a la estrona. De esta forma parte de los estrógenos conjugados, son eliminados por la bilis y el intestino maternos y otra parte vuelve por el sistema portal al hígado eliminándose ulteriormente por el riñón y en consecuencia por la orina materna, siendo el glucurónido de estriol el producto terminal mayor de la dehidroepiandrosterona y de la hidroxidehidroepiandrosterona secretadas por las suprarrenales fetales. Por otra parte la pregnenolona formada en la placenta, puede oxidarse a progesterona en las células del sincitiotrofoblasto y ser fuente de un gran número de metabolitos. Si es hidroxilada en las suprarrenales fetales en los carbonos 17 y 21 forma cortisol; si ocurre en los carbonos 15 y 16 produce la 15 alfa hidroxiprogesterona y la 16 alfa hidroxiprogesterona. En cambio, si la progesterona es reducida en el carbón 20 su metabolismo final dará el pregnandiol.

#### IV.- CONCEPTO Y CLASIFICACION.

El término Enfermedad Trofoblástica designa un conjunto complejo de alteraciones del trofoblasto que plantea diversos problemas de orden morfológico, biológico, clínico y terapéutico.

La clasificación más aceptada en la actualidad es la siguiente:

- 1.- Según su relación con el embarazo, existen dos grupos:
  - Enfermedad Trofoblástica Gestacional que deriva de la existencia previa de un embarazo, e incluye:
    - Mola Hidatidiforme
    - Mola Invasora
    - Coriocarcinoma.
  - Enfermedad Trofoblástica No Gestacional que deriva de tumores del ovario.
- 2.- Según su comportamiento clínico:
  - Enfermedad Trofoblástica Gestacional Benigna:
    - Embarazo molar
    - Mola Transicional.
    - Mola embrionada.
  - Enfermedad Trofoblástica Gestacional Maligna:
    - Sin Metástasis:
      - Mola persistente.
      - Mola invasora.
      - Coriocarcinoma.
    - Con metástasis.
- 3.- Según grado de riesgo:
  - De Bajo riesgo y/o buen pronóstico:
    - Corta duración ( menor a 4 meses )
    - HCG urinaria menor de 100,000 UI/24 hrs. o fracción beta de HCG sérica menor de 40,000 UI/ml.
    - Ausencia de metástasis cerebrales o hepáticas.
    - Sin antecedentes de quimioterapia significativa.
  - De Alto riesgo y/o mal pronóstico:
    - Duración larga (mayor a 4 meses )
    - HCG urinaria mayor de 100,000 UI/24 hrs. o fracción beta de HCG sérica mayor de 40,000 UI/ml

- Metástasis cerebrales o hepáticas.
- Antecedentes de quimioterapia fallida.
- Neoplasia trofoblástica gestacional posterior a embarazo de término.

#### V.- CARACTERISTICAS BIOLOGICAS.

Tanto la mola hidatídica como el coriocarcinoma, tienen hechos biológicos de extraordinaria importancia.

- 1.- Se presentan en mujeres de edad gestacional, mujeres, por tanto, jóvenes.
- 2.- No se trata de formaciones autóctonas sino de procesos degenerativos o tumores de origen fetal injertados en el organismo de la madre. La resistencia que ésta pueda oponer a la invasión corial y el mutuo equilibrio entre estos dos elementos son imposibles de evaluar a priori, y plantean problemas defensivos e inmunitarios de la máxima importancia.
- 3.- Conservan en su desarrollo las propiedades histolíticas, angioclásticas, angiolíticas, anticoagulantes y de penetración en los tejidos normales que posee el trofoblasto joven. Como él, pueden dar origen a "metástasis fisiológicas".
- 4.- Ambos procesos tienen una caprichosa distribución geográfica, según se observa al considerar la frecuencia.
- 5.- Tanto la mola hidatídica como el corioepitelioma, son tumores endócrinos, hecho importante desde el punto de vista biológico, y del que se derivan importantes aplicaciones clínicas.
- 6.- El coriocarcinoma es el único tumor de la economía humana que carece de estroma y, por ello, de vasos; se nutre, como el huevo en la fase histiotrófica, por imbibición. A pesar de ser un tumor epitelial, tiene un marcado carácter hemófilo, que lo semeja al sarcoma. Carácter importante es, también, su extraordinaria malignidad.



## VI.- FRECUENCIA.

Las estadísticas recogidas en los servicios obstétricos no reflejan la verdadera frecuencia de la enfermedad trofoblástica, puesto que, prácticamente, todas estas pacientes se hospitalizan, pero no todas las embarazadas.

### 1).- Frecuencia de la mola.

Su frecuencia es muy variable, existiendo una marcada diferencia geográfica.

Así tenemos que:

La frecuencia encontrada en el área de Extremo Oriente es la siguiente:

- Filipinas	1/120	Acosta Sison, 1959
- Fed. Malaya	1/290	Derek, 1965
- Japón	1/232	Hasegawa, 1957
- Taiwan	1/120	Wei y Ouyang, 1973
- Hong-Kong	1/242	Chun y cols., 1964
- Filipinas	1/253	Baja-Panlilio, 1969
- India	1/160	Pai, 1957.
	1/400	

### Frecuencia en los países Latinoamericanos:

- México	1/400	Fernández Doblado, 1958
- México	1/613	Mac Gregor y cols, 1969
- Chile	1/829	Cabrera, 1946
- Chile	1/987	Puga, 1961
- Guatemala	1/670	Aramburu, 1958
- Brasil	1/975	Fernández, 1958

### Frecuencia en Europa occidental y en Norteamérica.

- Reino Unido	1/1.190	Stevenson y cols, 1959
- Holanda	1/1.200	De Snoo, 1946
- Noruega	1/1.300	Kolstad y cols., 1965
- Nueva York	1/1.000	Douglas, 1959
- Los Angeles	1/1.115	Westerhout y cols., 1969
- Rhode Island	1/1.450	Yen y Mac Mahon, 1969
- Boston	1/2.062	Herting y Sheldon, 1947
- Chicago	1/2.093	Brewer y Gerbie, 1967

Se carece de estadísticas fiables para los países de - Africa. Según Teoh (1971), la frecuencia para el Oeste de Africa es muy similar a la de Extremo Oriente.

Frecuencia de algunos países de especiales características raciales o geográficas.

- Rusia	1/333	Karsavina, 1949
- Israel	1/460	Brandes y Peretz, 1965
- Australia	1/710	Beischer y cols., 1970
- Australia	1/820	Coppleson, 1958
- México	1/400	Fernández Doblado, 1958
- España	1/921	Escalante y cols., 1972.

Factores genéticos, raciales, alimentarios y enfermedades crónicas endémicas, han tratado de explicar esta desigual distribución en el mundo, y hay numerosas estadísticas en pro y en contra de estos asertos.

En relación con el aborto, la frecuencia de mola es también bastante elevada, lo cual se demuestra en la siguiente tabla:

- Meyer	2598 abortos	1/261
- Gordon	4500 abortos	1/214
- Logan	7121 abortos	1/99

## 2).- Frecuencia del coriocarcinoma.

En general guarda relación con la de la mola hidatídica. También existen variaciones geográficas.

- Filipinas	1/1.148	Acosta Sison, 1967
- Formosa	1/ 496	Wel y Ouyang, 1963
- Extremo Ote	1/ 250	Joint Project, 1959
	1/3.708	
- EE. UU.	1/40.000	Yen y Mac Mahon, 1968
- Australia	1/32.000	Coppleson, 1958
- Noruega	1/33.000	Kolstad y Hognestad, 1965
- España	1/30.000	Usandizaga y cols., 1973

En el Extremo Oriente la degeneración carcinomatosa a partir de la mola, es la siguiente:

- Filipinas	11%	Joint Project, 1959
- Taiwan	26%	Pao-Chang y Shu-Chao, 1956
- Hong Kong	21.5%	Joint Project, 1959
- EE. UU.	2.3 %	Yen y Mac Mahon, 1968
- Australia	4.3 %	Coppleson, 1958
- Noruega	3.0 %	Kolstad y Hognestad, 1965
- España	3.04%	Usandizaga y cols., 1973

## VII.- ETIOPATOGENIA.

La etiología de la mola permanece aún en el campo de lo desconocido. Para un grupo de autores (Hertig y Edmonds, - 1940; Edmonds, 1952), la alteración principal es una malformación congénita de la placenta consecuencia del fallo en la angiogénesis fetal. La vitalidad del trofoblasto no resulta afectada, ya que, en su mayor parte, depende de la circulación materna. El edema sería consecuencia del paso de líquido y sustancias nutricias a la estroma, que no pueden ser llevados al embrión por falta de vasos. La hipertrofia trofoblástica es consecuencia del estímulo que supone el agrandamiento de la vellosidad.

Para otros autores (Park, 1959), la anormalidad inicial radica en una hiperplasia primitiva del trofoblasto y edema secundario, que terminaría, por presión, atrofiando los vasos vellositarios.

Por uno u otro mecanismo, se llega a la vellosidad molar con sus típicas alteraciones histopatológicas. El crecimiento displásico, hiperplásico y, en último término, neoplásico, darían origen al coriocarcinoma.

Diversos autores han señalado la alta incidencia de mola en determinados países con bajo nivel de vida, en los que las condiciones de alimentación son insuficientes.

Según Acosta Sison (1959), los tumores trofoblásticos son frecuentes entre las mujeres pobres filipinas. Es una enfermedad que afecta a las mujeres de condición humilde de países orientales; se cree que la causa es un gen defectuoso en un cromosoma, basado en una dieta deficiente en el contenido proteínico.

Se ha señalado también la importancia de la raza como factor predisponente en el padecimiento de la mola. Así, se destaca la mayor incidencia en las mujeres orientales, las de raza negra y las de raza judía, americanas.

Ruyk (1951), menciona la importancia de determinados virus en la génesis de la mola.

También se han invocado los fallos en los mecanismos inmunológicos maternos, como causa de la enfermedad trofoblástica. Las alteraciones proliferativas del trofoblasto serían la consecuencia de un trastorno o fallo del mecanismo inmunológico defensivo que normalmente existe por las

diferencias genéticas entre el tejido fetal y el materno. Robin y cols., señalan una elevada tolerancia contra los antígenos paternos. Ello habla en favor de un parecido genético poco común e intensamente manifiesto entre los tejidos maternos y paternos.

Baggish y cols. (1968) informaron respecto al patrón de la cromatina sexual en 90 casos de mola; en el 88% de los cortes estudiados había predominancia de las células cromatina positivas. Trataron de explicar la preponderancia de estas células en la mola y formularon la hipótesis relativa a la existencia de dos líneas celulares: una, representando el resultado de la unión de los promiércoles masculino y femenino; y la otra, consecutiva a la endoreduplicación de las células haploides del segundo corpúsculo polar, siendo esta última la que desarrollará la mola hidatiforme. Según esta teoría, no es necesario postular la muerte fetal o del embrión primario.

Kaji y Ohama (1977), utilizando técnicas especiales para identificación de la procedencia de los cromosomas, han demostrado el origen androgénico de éstos. Esto supone que el huevo se desarrolla por el estímulo de un espermatozoide sin participación del núcleo del óvulo, duplicándose el núcleo del espermatozoide; o también podrá originarse por un espermatozoide diploide. Como una célula tiene que poseer al menos un cromosoma X para sobrevivir, se supone que solo existen molas XX, ya que las YY degenerarían muy precozmente.

También se han estudiado las anomalías cromosómicas que pueden aparecer en la mola, y se ha comprobado que en los casos en que existen alteraciones, como en el de la tetraploidía, puede tratarse de una mola invasora. Makino (1963) es de la misma opinión, al afirmar que las molas destructivas son las que presentan cambios cromosómicos del tipo tetraploidía, y señalan asimismo que todas las molas estudiadas presentan un cariotipo femenino.

## VIII.- ANATOMIA PATOLOGICA.

Para el estudio anatomopatológico, es útil la clasificación preconizada por la Unión Internacional contra el Cáncer de 1967:

- Mola hidatídica.
  - No invasora
  - Invasora.
- Coriocarcinoma
- Diagnóstico morfológico incierto.

### 1.- MOLA HIDATIDICA.

Es la degeneración hidrópica de la vellosidad corial acompañada de un grado variable de hiperplasia y anaplasia.

- Aspecto macroscópico.- El embarazo, que ha sufrido la transformación molar, se presenta, al ser expulsado, como un conglomerado vesiculoso, informe, blanco, cubierto de sangre líquida y coagulada, con un volumen variable, que puede llegar hasta el de una gestación de 5-6 meses. Llama la atención la ausencia del embrión. Las vesículas, de aspecto y contenido seroso, varían de tamaño desde 1 mm a más de 1 cm. El proceso puede afectar a la totalidad del huevo o a una parte (mola parcial) y excepcionalmente coexistir con un embrión (mola embrionada).
- Aspecto microscópico.- El cuadro histopatológico varía mucho según sea el segmento de la masa molar que se estudia y de la forma en que se ha obtenido el material. Es obligatorio el estudio de 5-10 fragmentos de distinta zona de la mola.

Las alteraciones se refieren a los tres elementos constitutivos de la vellosidad: los vasos, la estroma y la cubierta trofoblástica. Los vasos faltan en su totalidad en la mayoría de los casos. En la estroma se aprecia una marcada degeneración de sus elementos conjuntivos y un marcado edema intersticial. En cuanto a la cubierta trofoblástica, el grado de hiperplasia y anaplasia es muy variable y ha sido relacionado por Herting y Sheldon con el grado de malignidad, la cual se muestra en la siguiente tabla:

GRUPO I   .- Mola benigna. No hay hiperplasia trofoblástica, y si la hay debe de ser leve.

- GRUPO II .- Mola probablemente benigna. Leve a moderado grado de hiperplasia trofoblástica
- GRUPO III.- Mola posiblemente benigna. Hiperplasia con leve anaplasia del trofoblasto.
- GRUPO IV .- Mola posiblemente maligna. Grado variable de hiperplasia y moderado de anaplasia trofoblásticas.
- GRUPO V .- Mola probablemente maligna. Grado variable de hiperplasia y marcado de anaplasia trofoblásticas.
- GRUPO VI .- Mola maligna. Hiperplasia exuberante y marcada anaplasia del trofoblasto, que a menudo invade el miometrio.

Esta clasificación ha sido criticada por algunos autores ante la imposibilidad de diferenciar entre lo posible y lo probable; por eso se ha simplificado reduciéndola a solo tres tipos:

- 1.- Mola vesicular aparentemente benigna. Leve hiperplasia trofoblástica.
- 2.- Mola vesicular potencialmente maligna. Moderado grado de hiperplasia y de anaplasia del trofoblasto.
- 3.- Mola vesicular aparentemente maligna. Marcada anaplasia e hiperplasia trofoblásticas.

Las alteraciones trofoblásticas se refieren fundamentalmente a las células de Langhans, que se pluriestratifican y forman verdaderas yemas o mamelones de crecimiento, pero también se observa habitualmente proliferación de las células del sincitio formando masas de citoplasma con núcleos apretados e intensamente teñidos.

En la mola no invasora o intracavitaria, el crecimiento molar no penetra en el miometrio.

En la mola perforante o invasora, caracterizada por la capacidad de invasión del miometrio y de las estructuras vecinas, y en algunas ocasiones, producción de metástasis, el grado de penetración del miometrio puede llegar hasta la serosa uterina o incluso perforarla e irrumpir en la cavidad abdominal. Esta diferenciación sólo puede hacerse en la laparotomía o al efectuar el estudio de la pieza. La invasión se realiza fundamentalmente a través de las venas intramiométricas; por esta vía puede metastatizar en diversos órganos, metástasis que in-

cluse pueden malignizarse y dar origen a un coriocarcinoma primitivo ectópico.

## 2.- CORIOCARCINOMA.

Tumor maligno, constituido exclusivamente por elementos trofoblásticos de la vellosidad.

- Aspecto macroscópico.- Macroscópicamente puede aparecer como un tumor nodular elevado sobre la superficie de la cavidad uterina, circunscrito y de aspecto hemorrágico. Menos a menudo, tiene forma difusa, apenas elevado sobre el endometrio, y en otras ocasiones puede adoptar forma polipoide. Hay que tener presente que a veces el endometrio que lo reviste puede estar intacto aislando el tumor de la cavidad uterina.
- Aspecto microscópico. El cuadro histopatológico ha sido comparado al trofoblasto precoz. Consiste en masa de sincitio y citotrofoblasto, dispuestas en cordones neoplásicos macizos, sin estroma, en los que no queda rastro de arquitectura vellositaria. Como el trofoblasto joven, presenta gran cantidad de alteraciones morfológicas, y con cierta frecuencia, zonas de necrosis, hemorragia e infiltración linfocitaria.

El útero es de tipo posgravídico subinvolucionado, con una cavidad de 8-10 cms de longitud. En su interior se observan masas de aspecto rojizo y de consistencia friable, que se presentan circunscritas o infiltrantes. Los ovarios son de tipo gravídico banal y raras veces se observan los quistes teratoma de la mola.

## 3.- DIAGNOSTICO MORFOLOGICO INCIERTO.

En este grupo se encuentran todos los casos en los que el grado de malignidad es de difícil enjuiciamiento. Ya hemos visto las dificultades histopatológicas para encasillar dentro de un grupo evolutivo ciertos tipos de mola. Morfología y biología están íntimamente hermanadas en la enfermedad trofoblástica, y el patólogo no debe olvidarlo a la hora de hacer un dictamen.

## IX.- ASPECTOS CLINICOS.

### 1.- MOLA HIDATIDICA.

- Sintomatología.- Desde el punto de vista clínico, el embarazo molar se inicia como si fuera normal; nada permite entonces sospechar la degeneración de las vellosidades coriales, y es a partir del segundo mes o más tarde cuando aparecen los signos y síntomas del proceso.

En la anamnesis, la paciente refiere una amenorrea, en general de pocas semanas, acompañadas con frecuencia de manifestaciones acentuadas de sialorrea y vómitos.

El síntoma más frecuente es la hemorragia uterina anormal, generalmente en el primer trimestre y que se presenta en más de 90% de las pacientes con embarazos molares. Tres cuartas partes de las pacientes con hemorragia presentan dicho síntoma antes del término del tercer mes del embarazo. Un tercio de las pacientes presentan hemorragia profusa transvaginal. En más de 80% de los casos la primera prueba de existencia de una mola hidatidiforme es la expulsión de tejido vesicular.

Se ha comunicado que existe náusea y vómito, a menudo excesivos pero en ocasiones difíciles de diferenciar de molestias similares que normalmente ocurren en el embarazo en 14-32% de las pacientes con mola hidatidica. En 10% de las pacientes con embarazos molares se presentan náuseas y vómitos lo suficientemente intensos para ameritar hospitalización.

Se ha dicho que la preeclampsia en el primer trimestre o en fases tempranas del segundo, se presentan en 10-12% de las pacientes.

Ocurre hipertiroidismo por producción de tirotrópina en el tejido molar hasta en 10% de las pacientes con mola. Las manifestaciones desaparecen después de evacuar la mola. Alguna paciente ocasional puede requerir tratamiento antitiroideo por un tiempo corto.

- Signos.- El signo más frecuente de un embarazo molar es un crecimiento uterino desproporcionado. Aproximadamente la mitad de las pacientes tienen un útero de dimensiones excesivas para la edad gestacional, pero en un tercio de ellas el útero es más pequeño de lo esperado.

A pesar de las dimensiones uterinas, no se escuchan ruidos cardíacos fetales, y los rayos X no revelan sombras esqueléticas. A veces es provechoso para las pacientes, extraer grandes o pequeñas masas de tejido vesicular característico.



En la mola de tipo maligno, el proceso puede perforar la pared uterina, dando lugar en ocasiones a una hemorragia intraabdominal grave e incluso mortal. Esta variedad destructiva puede igualmente invadir las vías vasculares pudiendo aparecer metástasis a nivel de vagina, vulva o pulmones, según sucede en el coriocarcinoma, francamente maligno. Sin embargo, el corioadenoma destruye causa invasión local más que general.

- Exámen clínico general.- Existe con frecuencia una anemia acentuada, con disminución de los glóbulos rojos y de la hemoglobina. Dicha anemia guarda relación con la frecuencia e intensidad de las hemorragias, pero puede ser también hemolítica y tóxica y presentar en ocasiones subictericia.

Con relativa frecuencia aparecen signos de toxemia que se inician más precozmente que en los embarazos normales. Chun y cols., de Hong-Kong, los encontraron en el 50% de los casos. Así, es fácil observar edemas, hipertensión, albuminuria y cilindruria, y también, como señalan Talbert y cols., defectos de la coagulación.

- Exploración genital.- El volumen del útero es exagerado con relación a la época de la gestación a que corresponde, y resulta especialmente útil comprobar la rapidez con que se verifica el crecimiento del órgano.

A pesar del gran volumen del útero, no se palpan partes fetales y la detección de los latidos cardiacos fetales con los ultrasonidos resulta negativa, a menos que se trate de una mola embrionada.

Mediante tacto vaginal, se percibe que el segmento inferior se forma tempranamente.

Los quistes de ovario que suelen acompañar a dicha entidad, pueden alcanzar tamaños colosales, determinando incluso grandes síntomas de compresión; otras veces, los ovarios apenas están aumentados, pese a que el exámen microscópico muestra una indudable luteinización. Cuando los ovarios son grandes y poliquísticos, tienden a conservar su forma ovoide de conjunto, aunque la superficie está más o menos lobulada.

## 2.- CORIOCARCINOMA.

La forma maligna de la enfermedad trofoblástica puede derivar de una mola hidatídica en el 50%, de un aborto en el 25-30% o del trofoblasto de un embarazo normal en el 20-25%. Excepcionalmente puede originarse de un embarazo ectópico.

Cuando pueden relacionarse con el padecimiento previo de una mola, los síntomas son llamativos. No así los que surgen después de un aborto y los que aparecen después de un parto normal más o menos lejano.

- Síntomas.- Desde el punto de vista clínico, los síntomas más llamativos son los siguientes:
  - Metrorragia.- Es el síntoma más importante. Es persistente, de cierta intensidad, y de color oscuro, aunque esporádicamente pueda tratarse se sangre roja. Se presenta prácticamente en todos los casos, incluso después de haberse instaurado las menstruaciones.
  - Pérdidas fétidas.- Estas metrorragias alternan con pérdidas fétidas de color café, originadas por la necrosis de las capas superficiales de la neoplasia, que pone en libertad el contenido de los hematomas intramurales.
  - Infección.- Con frecuencia, se asocia un proceso infeccioso, causante de la fetidez y de los accesos febriles.
  - Otros.- A los síntomas locales, dependientes del tumor primitivo, se pueden unir muy precozmente síntomas -- pulmonares, vaginales o cerebrales, que traducen el carácter metastásico de la neoplasia, y la localización de las metástasis. El estado general se afecta en fase tardía.
- Exámen clínico.- A la exploración se aprecia un aumento y reblandecimiento del útero; la permeabilidad cervical puede permitir el tacto de masas friables que sangran. Los quistes teclutefínicos se aprecian solamente en algunos casos con antecedente próximo de una mola.

## X.- DIAGNOSTICO.

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha por los datos anteriormente expuestos, se ha de recurrir a practicar exploraciones complementarias, que a continuación exponemos; Se solicitarán los siguientes exámenes:

## 1.- Dosificaciones hormonales.

Una característica de importancia máxima de las enfermedades trofoblásticas gestacionales es su capacidad de producir gonadotropina coriónica humana (HCG), hormona - que puede detectarse en suero o en orina de virtualmente todas las pacientes con mola hidatiforme o enfermedad - trofoblástica maligna. Es necesaria la vigilancia cuidadosa de las concentraciones de HCG, para el diagnóstico, tratamiento y los cuidados de la evolución de esta enfermedad.

Normalmente durante los días quincuagésimo a octogésimo de un embarazo normal hay un brusco máximo de producción de gonadotropina, de manera que la orina puede tener cantidades de HCG ~~tan~~ elevadas como en muchos casos de mola hidatiforme. Los embarazos gemelares o supermúltiplos pueden ser causa de un título extraordinariamente alto. Un valor en crecimiento constante tiene mayor significación que una sola valoración (más de 100 000 UI). Todas las valoraciones biológicas deben interpretarse según los estándares proporcionados por el laboratorio correspondiente.

La cantidad de HCG que se encuentra en el suero o se excreta en la orina se relaciona íntimamente con el número de células tumorales viables presentes. Diversos estudios indican que una célula tumoral produce aproximadamente  $5 \times 10^{-5}$  -  $5 \times 10^{-4}$  UI de HCG en 24 hrs.

La utilidad de un análisis de gonadotropinas depende de la cifra de titulación de HCG de la paciente y la sensibilidad de la prueba. Se ha encontrado que hasta 25% de las pacientes con enfermedad trofoblástica maligna - tienen concentraciones urinarias de HCG elevadas pero - por abajo de los valores detectables en pruebas urinarias de embarazo. La prueba inmunológica de embarazo más sensible detecta concentraciones de HCG no menores de 200UI /lt. La mayor parte de tales estudios requiere concentraciones de HCG mayores de 500-1000 UI-1t de orina para -- dar un resultado positivo. Las pruebas biológicas de embarazo detectan concentraciones de HCG entre 3000 y 5000 UI. Por lo tanto una prueba de embarazo negativa en la paciente que sufrió una mola no tiene valor para determinar en forma exacta la evolución de la enfermedad. Debe utilizarse una prueba de bioanálisis o radioinmunoanálisis más sensible que detecte concentraciones inferiores a las hipofisiarias basales.

Debido a que la HCG y LH tienen cadenas alfa idénticas, la mayor parte de las pruebas no permite diferenciar entre estas dos hormonas. Por tanto, una titulación de HCG "normal" se encuentra entre 20 y 30 UI (concentración hipofisiaria de LH). Sin embargo, las cadenas beta de las HCG y las LH no son iguales. Se dispone de un análisis específico para la subunidad beta de la HCG que permite determinaciones precisas de HCG hasta una concentración cercana a 0. Con gónadas funcionales una mujer excreta menos de 4 UI de HCG en 24 hrs. Es a nivel de estas cifras pequeñas de excreción de gonadotropinas que el análisis específico para la subunidad beta de la gonadotropina coriónica ha sido más útil, ya que no tiene la acción cruzada con la hormona luteinizante, como sucede si se emplea la HCG total.

En la mayor parte de las veces, las concentraciones de HCG muestran una declinación progresiva hacia la normalidad 14 semanas después de la evacuación de un embarazo molar. Si se detectan metástasis o la titulación de HCG se eleva o mantiene constante, debe concluirse que persiste una masa tumoral viable.

## 2.- Diagnóstico Radiológico.

Las técnicas radiográficas han tenido una vida tan efectiva como fugaz. La histerografía, la amniografía pelviana y la amniografía han quedado superadas con el advenimiento de la ecografía. Otro tanto cabe decir de la ecintigrafía con isótopos.

La Ecografía, es sin duda, el método complementario de más valor, ya que permite, por un lado, descartar un embarazo normal y, en segundo término, la demostración de la típica imagen ecográfica de la mola.

La falta de vitalidad fetal se establece por la ausencia de movimientos cardiacos y por la ausencia de estructuras ovulares.

La imagen ecográfica típica de mola corresponde a lo que se ha dado en llamar "en torbellino de nieve". Según Donald (1963), este signo, unido a los ya citados, daría a la técnica ecográfica un 96% de seguridad diagnóstica.

## XI.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

En general, la mola hidatídica suele etiquetarse inicialmente como una amenaza de aborto. La persistencia de las hemorragias y la aparición de otros síntomas hacen pensar en ella y solicitar la ayuda del laboratorio y de la ecografía con lo que se consigue un diagnóstico correcto.

Se hace necesario recurrir en algunos casos al diagnóstico diferencial con el embarazo gemelar y con la asociación mola gestación. Excepcionalmente se pueden presentar casos de diagnóstico difícil, por tratarse de una mola parcial o embrionada.

La aparición de un cuadro de irritación peritoneal, con fundamentada hipótesis de mola hidatídica, debe hacer pensar en la posibilidad de una variedad perforante.

## XII.- EVOLUCION.

La tendencia evolutiva de la mola es hacia su expulsión espontánea. La expulsión tiene lugar entre el 3o y 5o mes en 50-70% de los casos.

En la siguiente tabla se muestra, la posibilidad de la transformación de la mola en coriocarcinoma:

Filipinas	11 %	Joint Project 1959
Taiwan	26 %	Pao-Chang y Shu-Chao 1956
Hong-Kong	21.5 %	Joint Project 1959
EE. UU.	2.3 %	Yen y Mac Mahon, 1968
Australia	4.3 %	Coppleson, 1958
Noruega	3.0 %	Kolstad y Hognestad, 1965
España	3.04%	Usandizaga y cols., 1973.

## XIII.- COMPLICACIONES.

La barrera fetomaterna contiene orificios suficientemente grandes para permitir el paso de elementos tisulares y celulares. Son frecuentes las deportaciones trofoblásticas a los pulmones y tienen manifestaciones totalmente impredecibles incluyendo la regresión espontánea. Una complicación espectacular que pone en peligro la vida durante un embarazo molar en pacientes con dimensiones uterinas mayores a las correspondientes para 16 semanas, es un síndrome de insuficiencia pulmonar aguda caracterizado por iniciación súbita de disnea, a menudo con cianosis. Los síntomas se i-

nician a menudo 4-6 horas después de la evacuación. A través del tiempo, se ha atribuido el síndrome a la deportación masiva de trofoblasto hacia la vasculatura muscular, pero la causa más probable puede ser el edema pulmonar secundario a disfunción cardíaca y administración excesiva de líquidos. Sin embargo, puede ocurrir embolización pulmonar masiva mortal por deportación de masas de tejido vellososo según se ha demostrado en estudios de necropsia.

#### XIV.- TRATAMIENTO.

Una vez confirmado el diagnóstico de embarazo molar debe procederse lo antes posible a su evacuación por vía vaginal.

Antes de iniciar el tratamiento, deben corregirse los desequilibrios electrolíticos y compensar la anemia que pudiera existir por las pérdidas de sangre, recurriendo, si es preciso, a la transfusión. Asimismo, se tratarán adecuadamente los estados de toxemia que suelen acompañar a dicha entidad.

El tratamiento depende del momento evolutivo de la mola. Así tenemos que:

- 1.- Mola sospechada por la clínica.- Debe confirmarse el diagnóstico por la determinación cuantitativa de HCG en orina y por la ecografía.
- 2.- Mola diagnosticada pero sin expulsar.- Somos partidarios de verificar activamente su evacuación por las ventajas que supone tener posibilidad de tratar correctamente las eventuales incidencias que se produzcan. El método de elección es el legrado por aspiración, seguro, rápido y efectivo en casi todos los casos. Debe iniciarse la administración endovenosa de oxitocina ajustando la dosis según respuesta, en ocasiones es necesario la dilatación cervical con tallos de hegar o de laminaria previo a la administración de oxitocina. Algunos centros prefieren la administración de prostaglandinas por vía intramuscular o intravenosa. Tan pronto como se ha iniciado la expulsión molar, se completa con aspiración intrauterina seguido por un legrado instrumental con cucharilla cortante enviando el tejido de la decidua basal para estudio histopatológico. Puede practicarse el legrado por aspiración en forma segura inclusive cuando el útero tiene las dimensiones de un embarazo de 28 semanas. Por lo general la pérdida

da hemática es moderada, pero deben tomarse las precauciones debidas para transfusiones cuantiosas. Cuando se evacúa una mola hidatiforme grande por legrado por aspiración, debe tenerse todo preparado para una laparotomía puesto que puede requerirse histerectomía, histerotomía o ligadura bilateral de las arterias ilíacas internas en caso de perforación o hemorragia.

Antes del legrado por aspiración, a menudo se utilizaba la histerectomía en pacientes con dimensiones uterinas mayores a las correspondientes a 12-14 semanas. La histerectomía continúa siendo una opción para pacientes que no desean embarazos futuros o mujeres de mayor edad, ya que tienen mayor probabilidad de presentar secuelas malignas. Si se encuentran quistes tecaluteínicos durante la histerectomía deben dejarse intactos -- los ovarios, puesto que se presenta regresión al tamaño normal conforme disminuye la titulación de HCG. La histerectomía no elimina la necesidad de vigilancia cuidadosa de la evolución y determinaciones de HCG aunque la posibilidad de enfermedad metastásica después de histerectomía por enfermedad trofoblástica gestacional es baja.

- 3.- Mola parcialmente expulsada.- Legrado cuidadoso, tomando la precaución de mantener el útero contraído al máximo mediante la administración de oxitócicos, para evitar la perforación.
- 4.- Mola aparentemente expulsada en su totalidad.- Si la evacuación ha sido espontánea y reciente, es aconsejable obrar como en el caso anterior. Si ha tenido lugar hace más tiempo o si el vaciamiento ha sido quirúrgico hay que mantener en vigilancia a la paciente.

#### TRATAMIENTO PROFILÁCTICO.

El tratamiento profiláctico con Metrotexate (MTX) -- para evitar la degeneración maligna postevacuación de una mola, no está exento de riesgos, ya que puede ocasionar toxicidad o muerte secundaria al tratamiento -- profiláctico. Este surgió debido al difícil control de las molas postevacuación, en determinadas áreas, por ejemplo, es el caso del Extremo Oriente.

Algunos autores, como Baggish, prefieren la actinomicina D durante 5 días consecutivos a dosis de 12 µg/kg/día, como terapéutica profiláctica, pues observaron un menor número de efectos secundarios que en las pa--

cientes que recibían MTX a dosis de 15 mg/día durante 5 días.

El tratamiento de la mola hidatiforme no finaliza con su evacuación. La paciente debe ser sometida posteriormente a una vigilancia cuidadosa y regular, sobre todo de los títulos de las gonadotropinas, las cuales deben negativizarse a las 14 semanas postevacuación molar. Cuando los títulos de las gonadotropinas en su fracción beta crecen o se mantienen en meseta durante el seguimiento, se comienza la quimioterapia inmediatamente.

#### VIGILANCIA DESPUES DE UN EMBARAZO MOLAR

Independientemente del método de evacuación, es indispensable la vigilancia mediante titulaciones seriadas de HCG en todas las pacientes, dada la frecuencia de 15% de enfermedad maligna (10% mola invasora y 5% coriocarcinoma) Hartmann y cols., recomiendan el siguiente esquema:

---

#### Dosificación de HCG

Signos clínicos: (HBEs)

- H. Historia clínica
- B. Hemorragia
- E. Aumento del tamaño del útero
- s. Reblandecimiento del útero.

Radiografía pulmonar

Contracepción oral.

---

La dosificación de HCG debe hacerse semanalmente tras la evacuación durante un mes, y si es negativa, quincenalmente durante el segundo y tercer mes. A las 8 semanas de la evacuación total de la mola, las gonadotropinas deben ser negativas, es decir, por debajo de 5 mUI/ml. Si persiste la negatividad, se darán dosificaciones mensuales hasta los 10-12 meses. Especial importancia tiene la positiva acción después de una época de silencio gonadotropo. Si las gonadotropinas positivas persisten, y mucho más, si aumentan, debe sospecharse con mucha probabilidad la persistencia de actividad biológica del trofoblasto y eventual malignización. No debe olvidarse que cantidades de 80-150 UI por 24 horas de LH son normales en el ciclo sexual, y que de no utilizarse técnicas de radioinmunoanálisis con anticuerpos anti- $\beta$ -HCG pueden producirse reacciones cruzadas con la hormona luteinizante.

Los signos clínicos HBEs establecidos por Acosta-Sison tienen un gran valor si, asimismo, fueron precedidos de -



una aparente involución uterina normal y desaparición de - todo tipo de metrorragias.

La radiografía de tórax permite diagnosticar la evolu -- ción de las metástasis pulmonares en caso de que existieran previamente, o la aparición en el curso evolutivo ulterior.

Estas pacientes deberán recibir anticonceptivos bucales con fines de evitar un embarazo y suprimir la excreción de gonadotropina hipofisiaria permitiendo así la diferenciación entre HCG y LH.

Debe realizarse exploración ginecológica una semana des-- pués de la evacuación del útero, momento en el que se debe tomar sangre para la primera titulación de HCG postevacua-- ción. Debe intentarse precisar las dimensiones uterinas y - las masas anexiales, así como buscar cuidadosamente en vulva, vagina, uretra y cuello uterino, datos de metástasis. A menos que se presenten síntomas, debe repetirse la explora-- ción a intervalos de 4 semanas durante todo el período de - observación.

Una paciente que ha iniciado la remisión espontánea con\_ titulaciones negativas, exploraciones y radiografías de tórax durante un año y que desea embarazarse debe suspender - los medicamentos anticonceptivos.

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROFOBLASTICA PERSISTENTE Y DEL CORIOCARCINOMA.

Quando los títulos de la  $\beta$ -HCG crecen o se mantienen en meseta durante el seguimiento, debe empezarse la monoclímio terapia, previa a la cual deben realizarse las siguientes - exploraciones:

- 1.- Historia clínica y exámen médico
- 2.- Radiografía de tórax
- 3.- Estudio hepático y cerebral.
- 4.- Pielografías
- 5.- Electroencefalograma.
- 6.- Título de  $\beta$ -HCG pretratamiento
- 7.- TAC
- 8.- Ultrasonidos.

Entre los esquemas de tratamiento tenemos:

- I.- MTX: 20-25 mg, IM diarios por 5 días (Repetir cada 7 días si es posible)
- II.- Actinomicina D: 0.5mg IV diarios por 5 días

III.- MTX 5 mg VO cada 24 hrs por 5 días y descansar 5 días

IV.- MTX: 1 mg/kg, IM días 1, 3, 5 y 7  
Acido fólico 0.1 mg/kg IM días 2, 4, 6 y 8  
(repetir cada 7 días si es posible)

Siempre que se administre uno de estos esquemas debe llevarse un control el cual se resume en el siguiente cuadro:

- A.- Repetir el tratamiento a intervalos de 7-10 días dependiendo de la toxicidad.
- B.- Se continúa la administración del fármaco hasta que los títulos de  $\beta$ -HCG sean normales.
- C.- Se cambia la quimioterapia:
  - 1. Si aumentan los títulos de  $\beta$ -HCG
  - 2. Títulos en meseta.
  - 3. Evidencia de nuevas metástasis.
- D.- Control de laboratorio
  - 1. Leucocitos superiores a 3,000
  - 2. Polinucleares superiores a 1,500
  - 3. Plaquetas superiores a 100,000
  - 4. BUN, SGOT, SGPT normales.
- E.- Otros tipos de toxicidad que obligan a posponer la QT
  - 1. Graves ulceraciones en la boca o gastrointestinales
  - 2. Curso febril.
- F.- Se da como remisión de la enfermedad cuando hay 3 títulos semanales consecutivos normales.

De todas formas, antes de la elección del tratamiento es necesario establecer el pronóstico de la enfermedad, que de alguna forma condicionará la pauta terapéutica. Bagshawe encuentra como posibles factores implicados en el pronóstico de la enfermedad a los siguientes. Da a cada uno de ellos una puntuación según su importancia. Se suman las puntuaciones adjudicadas a cada factor, lográndose una cifra total. En términos generales, cuanto más baja es la puntuación mejor es el pronóstico, y cuanto más alta, mayor es el riesgo de un resultado fatal.

Existe bajo riesgo cuando la puntuación es inferior a 55, - riesgo alto cuando la puntuación está por encima de 95, y riesgo medio cuando la puntuación está comprendida entre 55 y 95.

Las pacientes de bajo riesgo reciben una terapéutica no tóxica, mientras que las que tienen un alto riesgo son tratadas más enérgicamente.

PRONOSTICO Y CONDUCTA ADECUADA DESPUES DE UNA MOLA  
HIDATIDIFORME

FACTORES	0	10	20	40
Edad (años)	39	39		
Pariidad	1, 2 > 4	3 6 4		
Antecedentes del embarazo	Mola	Aborto	Término	
Intervalo (desde el parto al inicio de QT en meses)	<4	4 - 7	7-12	>12
HCG (en plasma en UI/ml; en orina UI/día)	$10^3-10^4$	$<10^3$	$10^4-10^5$	$>10^5$
ABO Q x ♂	A x A x B x AB	O x O A x O	B x ABx	
Número de metástasis	Ninguna	1 - 4	4-8	+ de 8
Lugar de metástasis	No detectadas Pulmón Vagina	Bazo Riñón	conducto gastroint. Hígado	Cerebral
Tamaño de tumor	<3 cms	3-5	>5 cms	
Infiltración - linfocitaria	Acentuada	Moderada	Ligera	
Estudio inmunológico	Reactivo		No reactivo	
QT previa	Ninguna		Presente.	

A continuación mencionaremos el Tratamiento adecuado al riesgo según la clasificación antes mencionada:

1.- Pacientes de bajo riesgo.

Metotrexate: 1 mg/kg cada 48 horas x 4 IM

Acido folínico: 6 mg IM o PO, 30 horas después de cada  
MTX

Se repite después de cada 6 días de intervalo.

2.- Pacientes de riesgo medio.

Tanda 1	Actinomicina D	10ug/kg/día	Días 5 a 7 IV
Tanda 2	Vincristina	20ug/kg IV	Días 1, 3 (5)
	Ciclofosfamida	400mg/kg IV	Días 1, 3 (5)
Tanda 3	Hidroxiurea	0.5g 12 hrs x 4	Días 1, 2
	Metotrexato	1mg/kg IM	Días 3, 5, 7 y 9
	Ac. folínico	6mg IM	Días 4, 6, 8y 10
	6-Mercapto- purina	1mg/kg x 3 día PO	Días 3-9

Entre cada tanda se deja un periodo de descanso sin administrar medicamentos, de 7-9 días.

3.- Casos resistentes o de Alto riesgo

Hidroxiurea	500mg c/12 hs x 4	PO días 1, 2
Vincristina	1mg/m <sup>2</sup>	IV día 3
MTX	100mg/m <sup>2</sup> 200mg/m <sup>2</sup> 12 hs infusión	IV día 3 día 3
Ac. folínico	12mg/m <sup>2</sup> IM c-12hs x 4 empezando 12 hs después del MTX	IV días 5, 6, 7
Actinomicina D	10ug/kg	IV días 5, 6, 7
Ciclofosfamida	600mg/m <sup>2</sup>	IV día 5
Adriamicina	30mg/m <sup>2</sup>	IV día 10
Melfalán	6mg/m <sup>2</sup>	IV día 10

Es necesario un intervalo de 9-14 días entre sucesivas tandas.

El total de curación en el Tratamiento de la E.T.G. ahora excede al 90%.

Esto es el resultado de:

- 1.- Uso efectivo de pruebas sensitivas para el marcador tumoral de HCG.
- 2.- La sensibilidad inherente de los tumores trofoblásticos a la quimioterapia.
- 3.- El envío de pacientes a centros de tratamiento especializado.
- 4.- La identificación de factores de alto riesgo, los cuales engrandecen la individualización de la terapia.
- 5.- El uso agresivo de la combinación de quimioterapia, radioterapia y la intervención quirúrgica ocasional en casos de pacientes de alto riesgo.

## CIRUGIA

Aunque la cirugía tiene solamente un papel coadyuvante - en el tratamiento de los tumores trofoblásticos, creemos - que es importante.

Ante una pequeña lesión uterina demostrable, en una mujer múltipara sin metástasis evidentes, la histerectomía, en principio, es aceptable y ocasionalmente curativa, pero es necesario el control ulterior mediante el radioinmunoanálisis de HCG. En caso de lesiones voluminosas o cuando existen metástasis, es preferible diferir la operación hasta - que la remisión sea completa. La histerectomía es aconsejable, sin dilación, cuando se está desarrollando la resistencia a la quimioterapia y cuando la enfermedad residual está aparentemente limitada al útero, o en caso de hemorragias - profusas.

La toracotomía puede resultar beneficiosa en caso de metástasis únicas y resistentes a la quimioterapia. La craneotomía sólo se efectuará para extraer coágulos.

## RADIOTERAPIA.

Cuando hay metástasis cerebrales, hepáticas o en ambos, - dichos órganos pueden irradiarse con un nivel de dosis de 2,000 rads, en un tratamiento que comprenda 10 días consecutivos, efectuándose a diario, pruebas de función hepática.

Los resultados terapéuticos son muy alentadores: curación total para los casos de buen Px y 23% en los de mal Px, según Goldstein; 98% en caso de enfermedad trofoblástica metastásica de buen Px y 47% de malo, para Hammond.

## XV.- MATERIAL Y METODOS.

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes que recibieron atención obstétrica en el Hospital General de Zona #36 de la ciudad de Puebla en el período comprendido de los meses de Enero a Diciembre - de 1988, encontrando que, durante este tiempo, se atendieron 13,913 pacientes embarazadas cuya resolución obstétrica correspondió a 9,766 partos por vía vaginal, 3,334 a cesáreas, 813 abortos entre los cuales se encontraron 33 - por enfermedad trofoblástica gestacional los cuales son objeto de esta revisión. Cabe mencionar que se revisaron los resultados de estudios histopatológicos de 1426 muestras - enviadas en dicho período, de las cuales 613 correspondieron a sangrados disfuncionales y otras causas tanto obstétricas como ginecológicas y que para fines estadísticos se mencionan en este trabajo.

En base a esta selección, se realizó una exhaustiva revisión de los expedientes de las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, tabulando los siguientes datos:

- 1.- Fecha y diagnóstico de Ingreso.
- 2.- Edad de las pacientes.
- 3.- Antecedentes gineco-obstétricos
- 4.- Semanas de amenorrea
- 5.- Sintomatología presentada
- 6.- Método de diagnóstico
- 7.- Determinaciones hormonales (HCG)
- 8.- Tratamiento instituido
- 9.- Corroboración y clasificación histopatológica.
- 10.- Seguimiento subsecuente al vaciamiento
- 11.- Método de Planificación Familiar instituido.

Con estos parámetros se elaboraron cuadros y gráficas explicativas, obteniéndose los respectivos porcentajes en relación al motivo del estudio, como a continuación se detallarán.

Con los resultados obtenidos en la presente revisión, se trata de establecer una relación con los de los de otros trabajos similares de distintos autores de la literatura nacional y mundial, para posteriormente elaborar las conclusiones.

## XVI.- RESULTADOS.

Se encontró que del 100% de pacientes embarazadas, el 70.19% correspondieron a partos, el 23.96% a cesáreas y un 5.84% a abortos.

Del 100% de los abortos, un 4.05% le correspondió a de generación molar, lo que es un 0.237% del total de embarazos registrados que equivale a un embarazo molar por cada 426.6 embarazos normales y uno por cada 24.6 abortos.

En relación al tiempo de presentación en el transcurso del año, durante los meses de Junio y Septiembre se encontró la mayor incidencia de casos, siendo en Mayo y Octubre, los meses de menor incidencia. Gráfica No 1.

De estas 33 pacientes, a su ingreso sólo se efectuó el diagnóstico de certeza en 9, lo que corresponde a un 27.2%, y diagnóstico probable en 4 pacientes, es decir en el 12.1%, sumando un total de 39.3%, lo que manifiesta la dificultad para integrar el diagnóstico inicial de esta entidad patológica. Cuadro No 1.

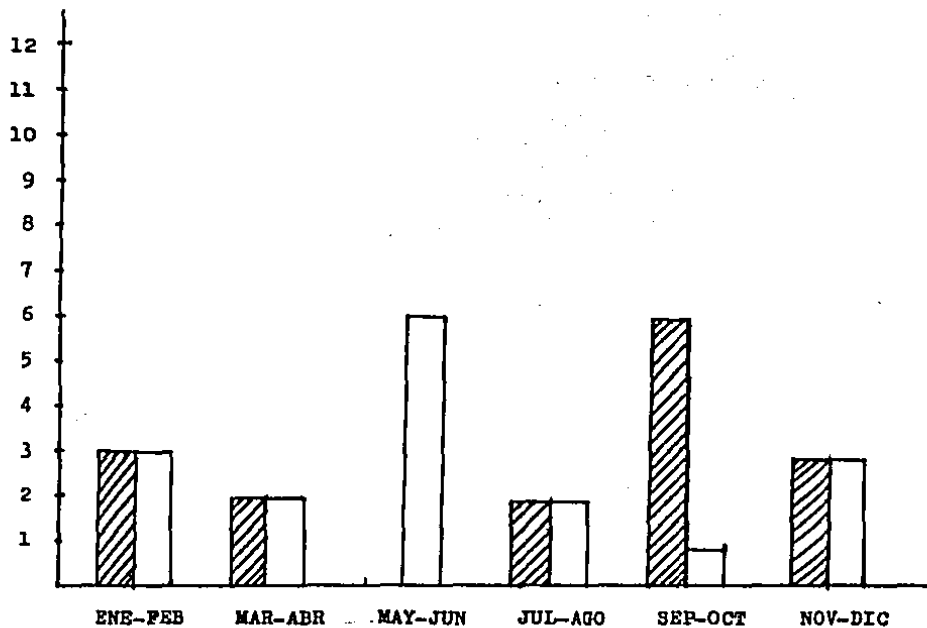
En cuanto a la edad de las pacientes, la de menor edad fué de 16 años, siendo la mayor de 37 años, con un promedio de edad de 26 años. Teniendo la mayor incidencia el grupo de 21-25 años con 12 casos lo que equivale a un 36.3%, y el grupo de 36-40 registró 2 casos o sea un 6 %, no encontrando ninguno en pacientes mayores de 40 años ni en menores de 15. De esto concluimos que es en la plenitud de la vida sexual de la mujer en donde se registra el mayor número de casos, como se demuestra en la Gráfica No 2.

No se encontró ningún caso fuera de la gestación, todas fueron catalogadas como enfermedad trofoblástica gestacional. Así tenemos que ocurrieron 10 casos en primigestas correspondiéndole un 30.3%, 17 casos en G II-IV, es decir un 51.5% y 6 casos en G V-VII que equivale a un 18.1%. Es un hecho de llamar la atención, que en ninguna de las pacientes consideradas como grandes multíparas (gesta mayor a VII) se haya presentado la degeneración molar. Gráfica No. III.

GRAFICA No. I

RELACION DE LA FRECUENCIA DE CASOS OCURRIDOS POR MES.

No. de casos





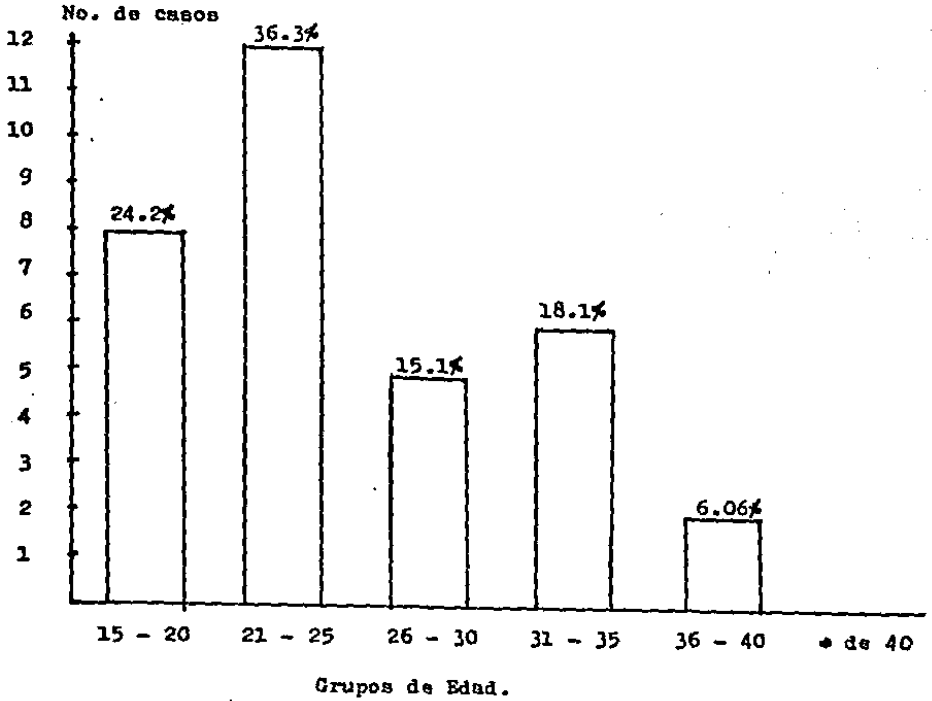
CUADRO No I.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO.

DIAGNOSTICO	No DE CASOS
Huevo muerto y retenido	3
Embarazo molar (Cereteza)	9
Probable Embarazo molar	4
Amenaza de Aborto	4
Aborto Inevitable	3
Aborto Incompleto	3
Amenaza de parto con producto inmaduro	2
Obito	2
Placenta previa	1
Mioma abscedado más embarazo	1
Sangrado uterino disfuncional	1
<b>TOTAL</b>	<b>33 casos</b>

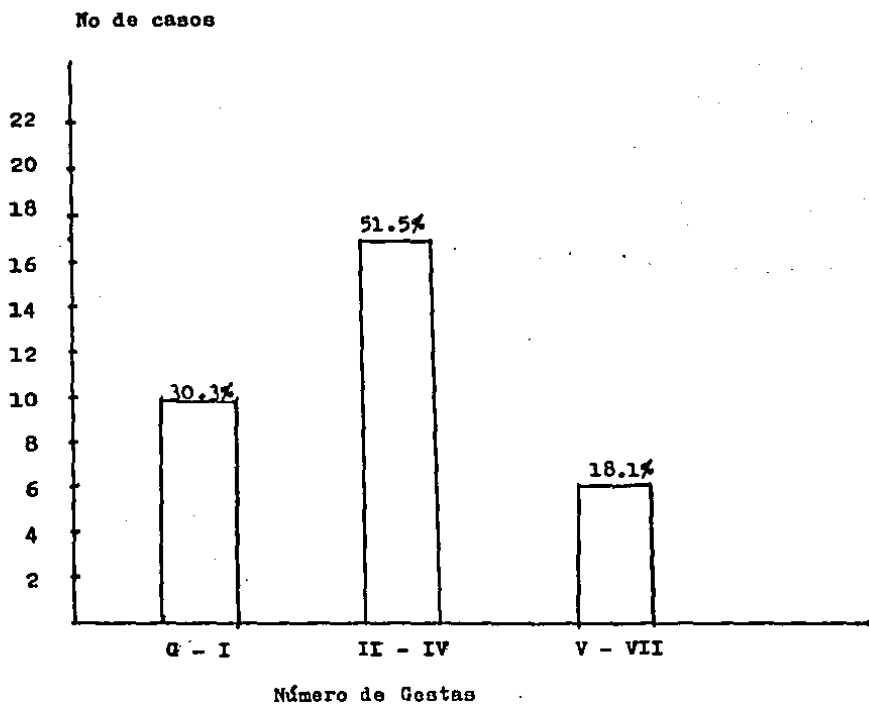
GRAFICA No II

EDAD DE APARICION DE LA ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL



GRAFICA No III

FRECUENCIA DE LA E.T.G. EN RELACION AL NUMERO DE GESTAS



E.T.G. Enfermedad Trofoblástica Gestacional.

El tiempo de amenorrea fluctuó entre 0 a 13 semanas, - encontrándose que, 13 de las pacientes cursaron con amenorrea de 11-15 semanas lo que equivale a un 39.3% y sólo 2 pacientes, o sea un 6.06%, cursaron con amenorrea de más de 30 semanas, lo que nos demuestra que es al finalizar - el primer trimestre de gestación, en donde aparecen con - mayor frecuencia las manifestaciones de la enfermedad trofoblástica gestacional. Gráfica No. IV.

En cuanto a la sintomatología presentada, todas las pa- cientes cursaron con dolor y sangrado transvaginal de du- ración variable, desde 2 días hasta dos meses; 6 pacien- tes cursaron con amenaza de aborto (18.1%) previo al diag- nóstico de certeza; sólo en 9 pacientes se encontró útero mayor a la amenorrea, lo que equivale a un 27.2%, cifra - que se repitió en cuanto a las manifestaciones de hiper- emesis gravídica; sólo dos pacientes cursaron con útero - menor a la amenorrea lo que representa un 6.06% en con- - traste con lo que reporta la literatura mundial. En una - paciente se encontró galactorrea; en relación a los datos de toxemia asociados, en 12 pacientes (36.3%), se encon- - traron cifras tensionales elevadas, con variaciones en la presión diastólica desde 90 hasta 120 mm de Hg, siendo en 21 pacientes (63.6%), sus cifras tensionales dentro de la normalidad. Sólo una paciente tenía el antecedente de hi- pertensión arterial crónica.

En 3 pacientes, 9.09%, se reportó la presencia de quistes tecalutefínicos.

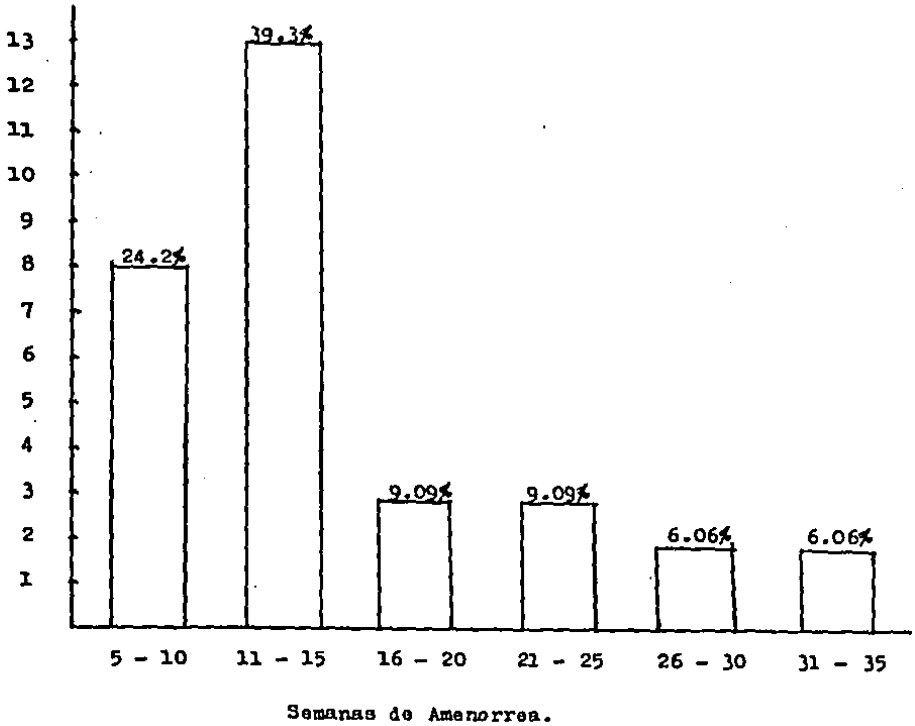
De las 33 pacientes estudiadas, sólo en 10, lo que equi- vale a un 30.3% se efectuaron determinaciones de HCG pre- vio al vaciamiento uterino, con cifras que fluctuaron des- de 1000 UI de HCG en orina de 24 horas, hasta 256,000 UI. En el resto de las pacientes (23) o sea, en un 69.6%, no se efectuaron dichas determinaciones. Tales cifras se - registran en el cuadro No II.

El diagnóstico de certeza se efectuó en el 54.5% de - las pacientes (18), por medio del ultrasonido pélvico, en el 33.3% (11), se llegó al diagnóstico por medio de la - clínica al observar la expulsión de las vesículas típicas y sólo en 4 pacientes (12.1%), el diagnóstico fue hecho - mediante el estudio histopatológico del tejido obtenido - mediante el legrado uterino instrumental. De aquí la im- portancia de enviar a estudio histopatológico todo el ma- terial obtenido de los legrados efectuados, por muy obvio que sea nuestro diagnóstico. Gráfica No V.

GRAFICA No IV.

SEMANAS DE AMENORRSEA EN RELACION AL DIAGNOSTICO

No. de casos



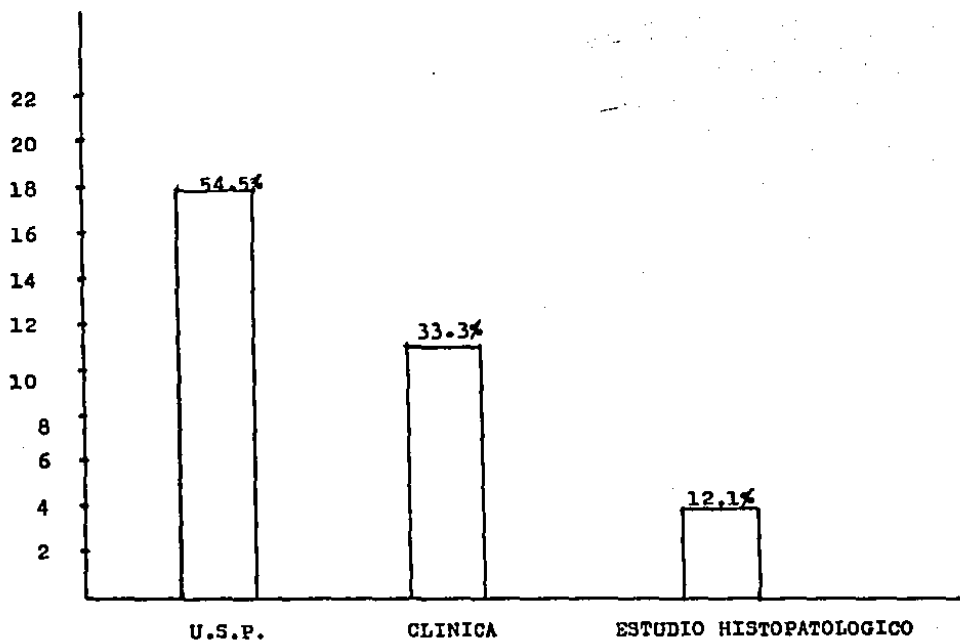
CUADRO No II.

DETERMINACIONES DE HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA EN  
ORINA DE 24 HORAS.

TITULACIONES	No. DE CASOS
1,000 - 5,000 UI	2
6,000 - 50,000 UI	2
50,000 - 100,000 UI	2
100,000 - 150,000 UI	2
250,000 ó más UI	2
TOTAL	10

GRAFICA No V.  
METODO DE DIAGNOSTICO .

No de casos



U.S.P. Ultrasonido pélvico.

En relación al tratamiento instituido, las 33 pacientes fueron sometidas a legrado uterino instrumental, de las cuales 20 (60.6%) requirieron inducto-conducción de trabajo de aborto, con dosis de ocitocina que variaron desde 20-80 UI con respuesta dentro de las primeras 24 a 48 horas. En las 13 pacientes restantes (39.4%), el uso de ocitocina se limitó al momento de realizar el legrado uterino instrumental, ya que su diagnóstico de ingreso fué de aborto incompleto, aborto en evolución o aborto inminente

En el 100% se envió el tejido a Anatomía Patológica, - con los reportes mencionados en el cuadro No III.

Podemos observar en él, que en el 48.4% (16 pacientes) se reportó Mola Hidatiforme Grado I, en el 27.2% (9 pacientes) Mola Hidatiforme Grado II, no reportándose ninguna Mola hidatiforme Grado III (aparentemente maligna), encontrando sólo un caso de Coriocarcinoma (3.03%).

Así mismo se encontraron 2 casos de mola embrionada (6.06%), un caso de mola parcial (3.03%) y 4 casos de mola completa (12.2%). Esta clasificación se tomó en base a los reportes del estudio histopatológico de las muestras enviadas al departamento de Anatomía patológica, encontradas en los expedientes de dichas pacientes, clasificación basada quizá, en que cuando la totalidad del tejido enviado presentaba degeneración molar, se trataba de una mola completa, siendo parcial, cuando sólo parte del tejido analizado mostraba la degeneración hidrópica, encontrando tejido trofoblástico normal.

3 de estas 33 pacientes (9.09%) cursaron con Enfermedad Trofoblástica persistente, con una evolución clínica tórpida, manifestada por la persistencia del sangrado transvaginal y titulaciones de HCG en meseta, ameritando legrado uterino en tres ocasiones, cuyos reportes de histopatología confirmaron el diagnóstico, reportando presencia de vellosidades con degeneración hidrópica e hiperplasia del trofoblasto.

La evolución en dos de ellas fué hacia la remisión, - siendo en la tercera su evolución hacia un coriocarcinoma, que ameritó un mes y medio después, tratamiento quirúrgico (histerectomía total abdominal sin salpingo-ooferectomía bilateral) con quimioterapia posterior por el -



CUADRO No III.

RESULTADOS DE HISTOPATOLOGIA

REPORTE	No DE CAJOS	%
Mola Hidatiforme Grado I <sup>+</sup>	16	48.4
Mola Hidatiforme Grado II <sup>+</sup>	9	27.2
Mola Hidatiforme Grado III <sup>+</sup>	0	0
Mola Hidatiforme Completa	4	12.2
Mola Hidatiforme Parcial	1	3.03
Mola Embrionada	2	6.06
Coriocarcinoma	1	3.03
TOTAL	33	

<sup>+</sup> Clasificación de Herting y Sheldon simplificada.

servicio de Oncología.

Cabe mencionar que en la revisión de laminillas de esta última paciente, hecha en el servicio de oncología, se determinó que se trataba de una mola invasora y no de un coriocarcinoma, y cuyo seguimiento se manifiesta hacia la remisión, ya que las titulaciones de la fracción beta de la HCG se han mantenido negativas.

El seguimiento efectuado en estas pacientes fué llevado a cabo en el 72.7%, ya que el 27.3% no asistieron a su control a pesar de habérseles dado cita a la consulta externa de ginecología a su egreso hospitalario.

La paciente que con menor frecuencia acudió fué a una consulta y a 7 la que a mayor número de consultas acudió.

En todas las pacientes sus titulaciones de HCG posterior al vaciamiento uterino, fueron negativas y las radiografías de tórax dentro de la normalidad. Ninguna presentó evidencia de metástasis a otro nivel.

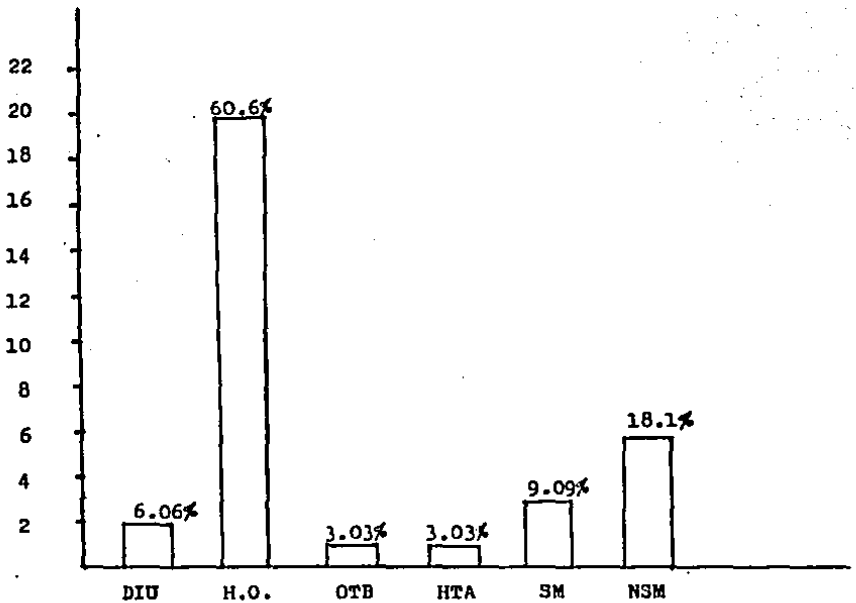
Sólo una paciente presentó un embarazo con curso aparentemente normal, posterior a la negativización de 4 titulaciones de HCG. Actualmente cursando con un embarazo de 10 semanas de gestación corroborado por ultrasonido pélvico (feb 89).

24 pacientes (72.7%) llevaron un método de planificación familiar subsecuente y un 27.2% (9 pacientes) fueron egresadas sin método, cifra que habla de un alto porcentaje de pacientes que no llevaron adecuado seguimiento, como ya se mencionó anteriormente. Gráfica No VI.

GRAFICA No VI.

METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR UTILIZADO

No. de casos



DIU Dispositivo Intrauterino  
H.O. Hormonales orales  
OTB Oclusión tubaria bilateral.  
HTA Histerectomía total abdominal  
SM Sin método  
NSM No se menciona .

## XVII.- CONCLUSIONES.

Comparando la frecuencia con la que se presentó la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en el Hospital General de Zona # 36 de la ciudad de Puebla, Pue, en el año de 1988, lo cual fué motivo de este trabajo, se encontró que en términos generales, estamos acordes con otros autores a nivel nacional como son Fernández del Castillo en 1979 en el Hospital de la Mujer de la S.S.A. México D.F., que reportaba 1 embarazo molar por cada 420 gestaciones; MacGregor, de la Escuela Mexicana de Ginecología y Obstetricia, en 1969, reporta una frecuencia de uno por cada 613 y Fernández Doblado en 1958 uno por cada 400 embarazos.

En publicaciones más recientes, como son el Hospital - Regional de Monterrey N.L., se encontró un embarazo molar por cada 700 embarazos normales; el el Hospital Universitario Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, uno por cada 500, ambos reportes en 1981, haciendo mención que en otras estadísticas a nivel Nacional la cifra promedio es de un embarazo normal por cada 650 normales con variaciones geográficas importantes, siendo las zonas más altas en frecuencia las del suroeste del país, Veracruz y Oaxaca, uno por cada 200 embarazos y las de menor, las del noroeste, Nuevo León, Coahuila y Sonora, hasta de uno por cada 700 embarazos.

En un estudio practicado en esta misma ciudad en el año de 1984, en el Hospital Universitario, sí se encontró unas cifras discordantes, ya que se menciona un embarazo molar por cada 144 normales, siendo esta frecuencia una de las más altas publicadas hasta este momento.

A nivel continental, nos seguimos manteniendo dentro de lo publicado, muy por debajo de países desarrollados como en Estados Unidos y Canadá, en los que se mencionan estadísticas de un molar por 2,500 normales (Novak y Hertig) y Canadá uno por cada 2,000, y por arriba de países subdesarrollados como Guatemala y Belice en que se presentó con una frecuencia de uno por cada 300 y Costa Rica y Salvador en que se presentó un embarazo molar por cada 150 normales (Population Reports, Serie M, No 12, 1986), lo que confirma una vez más, que la Enfermedad Trofoblástica sigue siendo una enfermedad de países pobres del tercer mundo.

En relación a la edad, no hubo grandes variaciones, ya que aunque no en todas las publicaciones se toma en cuenta este parámetro, Novak reporta mayor incidencia en los

grupos de 20-30 años, así como Castelazo Ayala en 1971 y Castro Carbajal en la cd de Puebla en 1986, hasta un 80% en este mismo grupo, nosotros en 1988 encontramos un 60% manifestando que es en la plenitud de la vida sexual de la mujer cuando más frecuentemente aparece esta enfermedad, deshechando de esta forma las antiguas teorías que afirmaban que la aparición de esta patología era favorecida por la presencia de oocitos inmaduros o predispuestos que se encuentran en mujeres mayores de 35 años de edad o menores de 15 años.

La paridad en nuestro estudio no fué un factor determinante en la aparición de la enfermedad y más bien estuvo en relación a las bajas gestaciones, encontrando mayor porcentaje en aquellas pacientes con gesta menor a 3 (51.5%) estando en relación a la baja edad de las pacientes y al notable incremento en los métodos de planificación familiar y en contraste con países orientales en donde la relación es inversa, ya que a mayor edad y gestación, mayores son las posibilidades de enfermedad trofoblástica.

En cuanto a la clasificación es preciso mencionar que en nuestro Hospital aún no hay un criterio bien definido al respecto, ya que en varios casos fueron calificadas como Molas completas y parciales, tal vez refiriéndose al hecho de que en unas se encontraba tejido trofoblástico normal, asociado a la degeneración hidrópica de las vellosidades y en los otros, ausencia total de vellosidades, sin embargo existe ya la tendencia a la clasificación tradicional de Hertig y Sheldon en Grados I, II y III en relación a su malignidad, encontrando que el mayor porcentaje ocurrió en el grado I, 70%, y 27% grado II, incluyendo como benignas a las parciales y potencialmente malignas a las completas. Estas cifras corresponde a lo publicado en otras revisiones.

Respecto al diagnóstico oportuno de la enfermedad, podemos considerarnos un tanto resagados tal vez asociado a la falta de sintomatología florida en las primeras semanas de gestación que presentaron nuestras pacientes, a la carencia natural de recursos, mismos que nos llevan a cometer errores graves, como el lamentable caso de una paciente de 17 años, primigesta, catalogada como coriocarcinoma, y que en la revisión de laminillas, posterior a la histerectomía total abdominal, se determinó que se trataba de una mola invasora, sin embargo, el tratamiento médi

co subsecuente y la evolución de la paciente, pueden considerarse satisfactorios dentro de lo que cabe.

En lo que se refiere al seguimiento subsecuente de nuestras pacientes, adolecemos de algunas fallas, incrementadas por la idiosincracia de nuestra gente, a la falta de una adecuada información de la gravedad de la enfermedad y sus complicaciones, así como de los beneficios que aporta una adecuada vigilancia postevacuación; pero en las que se sometieron a un control posterior, en todas la evolución fué favorable, incluyendo a una paciente que se barazó después de 4 determinaciones de HCG negativas, sin haber recibido quimioterapia, y que actualmente cursa con un embarazo de 10 semanas de gestación, aparentemente normal, corroborado por ultrasonido pélvico en el mes de febrero de 1989.

Por último, para concluir, creo que en términos generales estamos acordes a las publicaciones internacionales al respecto, si bien mi intención no fué añadir nada nuevo, si es de esperar que el presente trabajo, sirva de estímulo a las nuevas generaciones para poner mayor interés tanto en el diagnóstico, tratamiento, y sobre todo el seguimiento de estas pacientes, cuya enfermedad de la que aún desconocemos gran parte, no nos haga declinar en nuestro esfuerzo de vencerla, ya que ello retribuirá en nuestro propio beneficio y sobre todo, y más importante aún, en la salud de nuestro prójimo.

## XVIII.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Dres. Martínez Cárdenas, S. de la Garza, A. Sánchez G. Uriegas, R. Peña Garza, R. Jauregui. Tumores Coriales. Monografías del Hospital Universitario Dr. J.E. González. Monterrey N.L. 1959. Pp 3-15
- 2.- Dres Zárate Canales, Macgregor, Castelazo Ayala. En docrinología del embarazo. Endocrinología Ginecológica y del embarazo. Segunda Edición. 1983. Pp 131-143.
- 3.- Dres Barrios Pérez, Enríquez Arellano, Fecundación, Nidación, desarrollo del huevo y de la placenta. A.M.H.G.O. No 3 IMSS. Ginecología y Obstetricia 3a. Edición. Pp 31-38. 1986
- 4.- Dr. Hernández Escorza. La placenta humana. A.M.H.G.O. No 3 IMSS Ginecología y Obstetricia. 3a Edición. Pp39-59. 1986
- 5.- Dres. E. Núñez Machel, Barrios Pérez. Enfermedades del Trofoblasto. A.M.H.G.O. No 3 IMSS Ginecología y Obstetricia 3a. Edición. Pp 255-266 1986.
- 6.- Jack A Pritchard, Paul C Macdonald. Enfermedades y Anormalidades de la placenta y de las membranas-fetales. Williams Obstetricia . 2a. Edición. 1983 Pp 445-473.
- 7.- Raphael B. Durfee, April Gale O'Quinn y D. Barnard. Enfermedades del Trofoblasto. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos. R. C. Benson. 3a. Edición. 1983. Pp 700-710.
- 8.- J. R. del Sol y J. Jejarcegui. Enfermedad Trofoblástica. Obstetricia de Glez Merlo. 2a Edición 1985 Pp 305-319.
- 9.- J. R. del Sol. Enfermedad Trofoblástica. Ginecología de Glez Merlo. 2a Edición 1985. Pp 407-412.
- 10.- Dr. Luis Castelazo Ayala. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Procedimientos en Obstetricia IMSS 1985. Pp 71-85.
- 11.- Lurain J.R., Brewer, Torok and Halpern. Gestational Trophoblastic disease. Treatment results at the Brewer Center. Obstet Gynaecol 60 (3) 1982 Pp 354
- 12.- Surwit and Hammond. Treatment of poor prognosis metastatic T.D. Obstet Gynaecol 55,1980. Pp265-270
- 13.- Ma, H.K., and Wong. Gestational Trophoblastic Disease in Hong Kong. Semin Oncol 9 (2) 1982. Pp 224.
- 14.- Weed, Barnard, Currie, Clayton and Hammond. Chemotherapy with the modified Bagshawe protocol for poor prognosis metastatic. Obstet Gynaecol 59(3) 1982 . Pp 377-379.

- 15.- Zarain García, Ivanhoe Gamboa, Glez, Aquiles Ayala. Frecuencia y control terapéutico de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Ginecología y Obstetricia de México. Vol 54. Ene 1986 Pp 8-11.
- 16.- José A Sereno, M. Trigueros V, Corioadenoma Destruens. Ginec y Obst de Méx Vol 56 Feb 88. Pp 47-50
- 17.- Fuchs F, Endocrine factors in normal and abnormal labor. Inter J. Gynaecol Obstet 8:600. 1970.
- 18.- Bennet J.P. Transporte del óvulo y fertilización - Endocrinología de la Reproducción. J. Mtz Manau tou. 1970. Pp 140.
- 19.- Gitler M Rolan, Macgregor C. Recurrent hydatiform mole. Inter J. Gynaec Obstet 9: 98. 1971.
- 20.- Hilgers, and Lewis. Gestational trophoblastic neoplasms. Gynecol Oncol 2: 460. 1974.
- 21.- Llewellyn-Jones. Management of benign trophoblastic tumours. Am J. Obstet Gynaecol, 110, 1971. Pp 457
- 22.- Bagshawe KD, Treatment of high-risk choriocarcinoma J. Reprod Med. 1984. 29:13.
- 23.- Berkowitz R S y col. Oral contraceptives and post-molar trophoblastic disease. Obstet Gynaecol 1981 58:474.
- 24.- Hammond CB, Weed JC Jr, Currie J.L. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. Am J. Obstet Gynaecol 1980. 136:844.
- 25.- Vargas L.E. y cols. Enfermedad Trofoblástica Maligna Manejo y evolución. Ginec y Obst de Méx. 1980. 47 (287). 328-337.
- 26.- Villalobos M. Neoplasia Trofoblástica Gestacional. A.M.G.O. Memorias del curso sobre actualidades en endocrinología ginecoobstétrica. Agosto 1983
- 27.- Wong Choo and Ma. Modified Bagshawe's regimen in high-risk Gestational trophoblastic disease. Mult agent chemotherapy . Gynecol Oncol Vol 23 No 1 Jan 1986 Pp 87-93.
- 28.- Lawrence C Bandy, Clarke-Pearson and Hammond. Malignant potential of G.T.D. at the extreme ages of reproductive. Obstetric and Gynecology Vol 64 No 3 Sep 84. Pp 395-398.
- 29.- Newlands ES, Bagshawe KD, Begent et al. Development in chemotherapy for medium and high risk patient with G.T.D.. Br. J. Obstet Gynaecol. 93:63 1986.
- 30.- Kim CM, Wong LC, Ma HK. Clinical trial of bleomycin in the treatment of gestational trophoblastic disease. Gynaecol Oncol 8: 296, Pp 197-8



- 31.- Gordon AN, Kavanagh JJ, Gershenson DM et al. Cis--  
platin, Vinblastine, and bleomycin combination  
therapy in resistant GTD. Cancer 58. 1986. 1407
- 32.- Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura et al. GTD in wo  
men aged 50 or more. Gynaecol Oncol 20:53.1985
- 33.- Bunnag T Bachman. Chorionepithelioma of the fallo-  
pian tube. Am J. Obstet and Gynecol 1982. 27:276
- 34.- Dehener LP. Gestational and no gestational tropho-  
blastic neoplasm. Am J. Surg Pathol 1980. 4:43.
- 35.- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year  
experience with methotrexate and folinic acid as  
primary therapy for GTD. Gynaecol Oncol 23:69  
1986.
- 36.- Surwit EA, Alberts DS, Christian CC, et al. Poor -  
prognosis gestational trophoblastic disease. An  
update. Obstet Gynaecol 64:21. 1984.
- 37.- Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide -  
therapy in gestational trophoblastic disease.  
Cancer 58:14, 1986.
- 38.- Oralia Barboza Q, Alvaro Barboza Q., Nora Glez, H.  
López Padilla. Coriocarcinoma Primario de la trom  
pa de Falopio. Ginecología y Obstetricia de Méx  
Vol 55 Dic 1987. Pp 315-317.
- 39.- Willemse, Alders MD, J Bouma and Sleyfer MD. Chemo  
therapy-resistant gestational trophoblastic neo  
plasm treated sucessfully with cisplatin, etopo  
side and bleomicin. Vol 71 No.3 part 2 Mar 1988  
Pp 438-440.
- 40.- Jonh B. Schlaerth, Paul Morrow, Amodeao DePettrillo  
Sustained remission of choriocarcinoma with cis  
platinum, vinblastine and bleomycin after fail-  
ure of conventional combination drug therapy.  
Vol 136 NO 8 Abril 1980. Pp 983-85.
- 41.- Dr Jaime González Garza. Tratamiento quimioterápi-  
co de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional.  
Ginecología y Obstetricia de México Vol 55 1980