

11217 2/2/

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

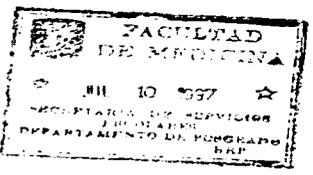
HOSPITAL DE LA MUJER
SECRETARIA DE SALUD

S. S. A.
"HOSPITAL DE LA MUJER"
DEPTO. DE ENSEÑANZA MEDICA

AMB

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL ASOCIADA A PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



PRESENTA:
DRA. LORENA GUADALUPE GONZALEZ VEGA

ASESOR:
DRA. NELLY DEL CARMEN LEON RAMIREZ

MEXICO D.F.

OCTUBRE DE 1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

DEDICATORIA

A MIS PADRES Y HERMANOS

LES DOY GRACIAS POR EL APOYO INMENSO QUE ME HAN BRINDADO Y POR SU COMPRESIÓN Y AMOR EN MIS HORAS MAS OSCURAS.

A MI HIJO DANIEL:

POR SER LA LUZ DE MI VIDA Y EL ALICIENTE PARA CONTINUAR HACIA ARRIBA, PORQUE NUNCA SE HA RENDIDO EN SU LUCHA PARA LOGRARLO.

A MIS MAESTROS:

POR COMPARTIR SIN EGOISMO SUS CONOCIMIENTOS Y EXPERIENCIAS. Y GRACIAS POR LA GRAN PACIENCIA CON QUE NOS GUIARON DURANTE NUESTRA FORMACIÓN COMO ESPECIALISTAS.

A MIS COMPAÑEROS Y PERSONAL DE HOSPITAL DE LA MUJER:

GRACIAS. PORQUE ENTRE ELLOS, ENCONTRE AMISTAD SIN LIMITES.

A LAS PACIENTES:

POR QUE SIN SABERLO, FUERON PIEDRA ANGULAR DE MI FORMACIÓN.

INDICE

Introducción	1
Antecedentes Históricos	3
Definiciones	6
Clasificaciones	9
Factores de Riesgo	14
Etiología y Patogenia	18
Frecuencia	35
Incidencia	36
Cuadro Clínico	37
Diagnóstico	40
Tratamiento	41
Seguimiento	47
Pronóstico	48
Objetivos de la Tesis	50
Material y Métodos	51
Resultados	54
Gráficas	71
Discusión y Comentarios	77
Resumen	80
Conclusiones	87
Bibliografía	89

INTRODUCCIÓN

Dos padecimientos que desde la antigüedad han interesado a la comunidad científica y médica son la ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL y la TOXEMIA DEL EMBARAZO, entidades nosológicas estudiadas en forma profusa por grandes investigadores y durante mucho tiempo, sin que se conozca aún la génesis de cada una de ellas.

La Preeclampsia-eclampsia se ha presentado como la principal causa de mortalidad materna en los países en vías de desarrollo, y en nuestro país sigue ocupando el primer lugar (1,2).

La Preeclampsia-eclampsia es un padecimiento obstétrico en exclusiva, que afecta tanto a la madre y a su hijo, como a la sociedad a la que pertenecen; mientras que la ENFERMEDAD TROFOBLASTICA se puede presentar fuera de la gestación, como una neoplasia trofoblástica desarrollada a partir de células germinales gonadales, tanto femeninas como masculinas (ováricas y testiculares), por lo que es imprescindible, no omitir GESTACIONAL al referimos a la ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL (ETG) (3).

La ETG es un padecimiento fascinante para los que la estudian y tratan de comprenderla, y una pesadilla para quienes la padecieron sobre todo antes del gran avance en su tratamiento alrededor de 1956 (3,4,5). Gracias a la gran cantidad de investigaciones que se han realizado, hoy en día, se han logrado importantes avances para disminuir la mortalidad asociada a cada uno de estos padecimientos.

Se ha considerado conveniente hacer una revisión sobre la relación existente entre la Enfermedad Trofoblástica Gestacional asociada con toxemia por ser poca la información existente en las últimas décadas y en la literatura disponible, sólo se menciona en su mayoría, como una complicación más de la ETG, siendo poco lo conocido de las implicaciones que esta asociación puede tener.

En nuestro país, el último estudio referente al tema es de MacGregor y Castelazo Ayala en 1966 (6), es decir, hace más de 5 lustros, por lo que es prudente hacer algunas reconsideraciones sobre estas.

El término ETG abarca un espectro de patologías específicas del trofoblasto, alteraciones benignas y malignas del crecimiento anormalmente rápido del trofoblasto, incluye a la mola hidatidiforme en sus dos formas: completa y parcial; a la mola invasora, al coriocarcinoma Gestacional así como al tumor trofoblástico del sitio de implantación placentario (TTLP).

Hertz lo resumió en el concepto que dice "La mola hidatidiforme benigna, representa el inicio de una enfermedad continua, donde el coriocarcinoma maligno representa el fin del espectro". (3).

Actualmente se maneja también el concepto de "Enfermedad Trofoblástica Gestacional Persistente" proporcionado por Hertz y su grupo de colaboradores, en la que se incluye algunos tipos de lesiones trofoblásticas potencialmente malignas, no clasificables como coriocarcinoma, pero que si requieren de quimioterapia. Así como el de "Enfermedad Trofoblástica Oculta" en aquellas pacientes en las cuales no se ha podido demostrar por medios histopatológicos la presencia de tejido trofoblástico anormal, pero si a través de la titulación de Hormona Gonadotropina Coriónica humana (HGC) y más específicamente la fracción B (beta) por radioinmunoanálisis (7).

La preeclampsia-eclampsia es la complicación médica más común del embarazo (8), su aparición durante el primer trimestre es excepcional, cuando esto ocurre generalmente, se asocia a la mola hidatidiforme, y aunque son poco comunes los casos con este problema, no deja de ser una sorpresa que este tipo de toxemia temprana no esta incluida en ninguna de las clasificaciones estándar de la toxemia (5)(9).

ANTECEDENTES HISTORICOS

La ETG es conocida desde principios de la humanidad, Hipócrates la describió como causa de aborto en el año 640 a.C. (3,5).

En el siglo VI Aetius de Amida empleó el término "Hidátide" que significa gota del griego (Hydatis); por la semejanza de las vesículas de la mola hidatidiforme con las gotas de agua (3).

AÑO 1276: La conocida referencia anecdótica de Easter, quien atendió, "de parto"; el viernes santo, a la condesa de Henneberg la cual dio a luz a 365 "niños" (vesículas), 182 femeninas bautizados como Isabel, 182 masculinos bautizados como Juan y a "1" se le consideró hermafrodita, siendo sepultada sin bautizo (3,10).

AÑO 1751: Williams Smellie usa el término el término "mola Hidatidiforme" (11).

AÑO 1827: Boisin describe el origen de la Enfermedad Trofoblástica a partir del corión (5).

AÑO 1889: Sanger propone la presencia de un tumor derivado de la decidua del embarazo (12).

AÑO 1889: Hubrecht acuña el termino Trofoblasto (12).

AÑO 1893: Schmore expresa la posibilidad de migración de vellosidades coriales hacia pulmón (3,13).

AÑO 1894: Gottchalk atribuye al tumor trofoblástico un origen sarcomatoso (7).

AÑO 1895: Marchand descubrió el origen epitelial, rebatiendo la teoría anterior, y descubrió la proliferación del trofoblasto, que es la característica fundamental de la enfermedad (3,5).

AÑO 1910: Ewin nombre corioma a la Enfermedad Trofoblástica gestacional llamando coriocarcinoma al proceso maligno (7).

AÑO 1922: Zondek y Ascheim descubrieron una sustancia en la orina de mujeres embarazadas: Hormona Gonadotropina Coriónica de la que su fracción B (beta) es la piedra angular en el seguimiento y diagnóstico oportuno de persistencia (3).

AÑO 1940: Herting establece que la vascularización deficiente de las vellosidades coriónicas condicionan la presencia de la mola (9,5).

AÑO 1956: Li, Hertz y Spencer obtienen la primera curación de coriocarcinoma metastásico con el uso de quimioterapia con metotrexate, en Maryland.

AÑO 1959: Bark describe la hiperplasia trofoblástica (hiperactividad corial), en la enfermedad benigna y maligna (12). Thomas y Cols., así como Douglas y su equipo descubren trofoblasto en sangre venenosa uterina, cada uno en forma independiente (13).

AÑO 1961: Hertz describe la correlación entre mola hidatidiforme, mola invasora y coriocarcinoma (3,5). Attwod y Park descubren tejido trofoblástico deportado en pulmón de mujeres fallecidas por eclampsia (13).

AÑO 1972: Gotterfield describe los aspectos sonográficos de la gestación molar (5).

AÑO 1972: Szulman investiga la ausencia de antígenos del sistema ABO y HLA en el trofoblasto humano explicando parte de la tolerancia inmunológica al embarazo (14).

AÑO 1974: Hilges propone una nueva clasificación para la E.T.G. (15).

AÑO 1976: Vessilakos y Kajji clasifican a la mola hidatadiforme en parcial y completa (3).

AÑO 1977: Kurman describe al Tumor Trofoblástico del sitio placentario (12). Morrow establece criterios de riesgo para desarrollar persistencia en base a la curva de cuantificación de HGC humana (5).

AÑO 1983: La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) clasificó y etapificó anatómicamente a la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (3). Lueck y cols., descubren un organismo semejante a gusanos de la orden de los Helminths, al que llamaron Hidatoxi lualba, en sangre periférica de pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional, preeclampsia y eclampsia; considerándolo como posible agente causal de la toxemia y la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (2,16,17).

AÑO 1986: Aquiles Ayala, médico mexicano evidencia que el organismo llamado Hidatoxi lualba es un artefacto (2,18).

AÑO 1990: Redman describe a la preeclampsia como un proceso trofoblasto-dependiente (13).

DEFINICIONES

El término Enfermedad Trofoblástica Gestacional comprende a la mola hidatidiforme, mola invasora, coriocarcinoma y el tumor trofoblástico del sitio placentario.

MOLA HIDATIDIFORME:

La mola hidatidiforme, se describe como un embarazo generalmente sin feto, en el cual las vellosidades placenteras se caracterizan por edema y pérdida de la vascularidad, mostrando grados variables de proliferación trofoblástica (19).

El embarazo molar se clasifica como completo o parcial basado en aspectos morfológicos, histopatológicos y de cariotipo (20).

En 1976 Vessilakos y Kajji clasificaron a la mola hidatidiforme en dos entidades: Parcial y completa (3).

La mola hidatidiforme completa es la proliferación trofoblástica anormal, benigna, que carece de tejido embrionario o fetal. Se caracteriza por la ausencia o pérdida de la vascularidad de las vellosidades, hiperplasia del trofoblasto y tumefacción hidrópica del corión con potencialidad de aparición para una variedad maligna de la enfermedad y tiene un cariotipo cromosómico 46 XX. Se han reportado 46 XY de contenido exclusivamente androgénico (3,20).

La mola hidatidiforme parcial es la concepción anormal benigna que contiene elementos embrionarios o fetales, en la que la placenta muestra vellosidades anormales, que alternan con área de tumefacción hidrópica focal o hiperplasia trofoblástica. Usualmente son de cariotipo triploide, 69XXY, 69XYY. La potencialidad de aparición de una variedad maligna de la enfermedad esta prácticamente ausente, aunque se ha relacionado con Enfermedad Trofoblástica Persistente y Preeclampsia. (3,14,20).

MOLA INVASORA

Es una variedad maligna de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional, es una mola hidatidiforme que ha invadido el miometrio en diferentes grados de penetración y en extensiones variables desde focal hasta parcial. Puede invadir el pulmón o vagina. Por su proximidad a los vasos sanguíneos uterinos favorece la hemorragia y por la fácil deportación de células trofoblásticas, la metástasis. Conocida anteriormente como coriocarcinoma vellosa o Coriodenoma Destruens (3,5)

CORIOCARCINOMA GESTACIONAL

Como menciona Hertz, "es el fin del espectro de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional", es un tumor epitelial puro derivado de una proliferación incontrolada de elementos citotrofoblásticos sin formación de vellosidades, por eso se le denominó "Coriocarcinoma Avelloso", letalmente maligno sin tratamiento, tiene fácil penetración arterial, lo que origina metástasis en forma rápida a vagina, pulmón, cerebro, riñón, hígado y vulva. El coriocarcinoma gestacional se caracteriza por penetración trofoblástica a vasos sanguíneos, ausencia completa de vellosidades y afección del cito y sincitiotrofoblasto. Deberá sospecharse cuando se encuentre nódulo hemorrágico placentario: feto hidrópico de causa inexplicable; trofoblasto no vellosa sólido postparto: metástasis en pulmón, cerebro o hígado de una embarazada. (3,5).

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO:

Es el originado en el sitio de implantación de la placenta formada por células intermediarias citotrofoblásticas (12).

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL PERSISTENTE

Se considera cuando después de 8 semanas postevacuación molar, la cuantificación de la fracción B (beta) de la HCG se mantiene estable, se eleva o si después de haberse hecho negativa, reaparece, aún con cifras bajas (5).

PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA

La preeclampsia, conocida como toxemia gravídica o también denominada Hipertensión Proteinúrica gestacional, por definición clásica, es un padecimiento obstétrico, donde la aparición de hipertensión arterial con proteinuria, edema o ambos, es inducida por el embarazo después de la vigésima semana de la gestación (21).

Refiriéndose a la preeclampsia, Sibai se expresa así:

"La eclampsia suele caracterizarse por un proceso duradero y gradual que comienza con un cuadro de preeclampsia y culmina en convulsiones generalizadas, coma, o ambos cuadros". (22)

Se manifiesta por hipertensión persistente, proteinuria y edema generalizado, con signos clínicos coexistentes que son: cefalalgia, hiperreflexia, incremento ponderal repentino y excesivo, dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho, alteraciones visuales, coagulopatía de consumo, oliguria, retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y muerte fetal. (17,21,22)

La aparición de la toxemia durante el primer trimestre del embarazo es excepcional, cuando esto aparece, generalmente se asocia a mola hidatidiforme. (5,9).

CLASIFICACIÓN

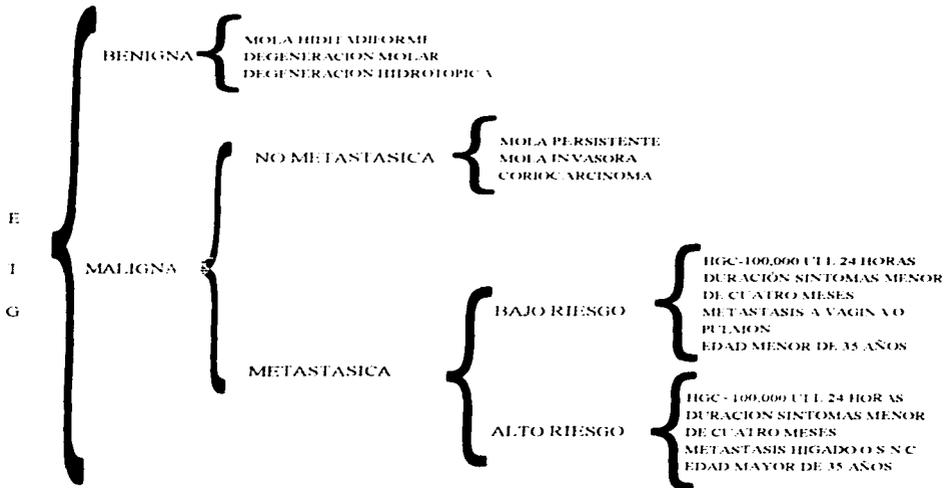
La aparición de toxemia en casos de embarazo molar es poco común, así como los estudios sobre este problema, pero es una sorpresa que este tipo de asociación no esté considerada en ninguna de las clasificaciones estándar de la toxemia (9,21).

La preeclampsia suele clasificarse como leve o grave de acuerdo a la cifra de presión arterial materna, el grado de proteinuria y el de disfunción de diversos órganos. Un aumento anormal de la presión arterial constituye el punto de referencia tradicional para el diagnóstico de preeclampsia, aunque existe controversia en los límites entre lo "normal" y "anormal". Este aumento de la presión arterial, en el pasado se propuso como el incremento de 30mmHg en la presión sistólica o 15mmHg, en la diastólica, en la embarazada para efectuar el diagnóstico. (21). Aunque, la presión arterial no es una cifra absoluta, es un parámetro arbitrario que cambia durante todo el embarazo normal y disminuye en el primer y segundo trimestre para aumentar hacia el término a niveles semejantes a los que tenía en la mujer no embarazada.

La enfermedad suele clasificarse, sobre bases clínicas en leve o grave. Se considera leve si la presión arterial llega en 2 ocasiones a 140/90 mmHg; con una diferencia de 6 horas (con proteinuria o sin ella). (23). La preeclampsia se considera grave cuando aparecen cualquiera de los siguientes criterios: presión arterial de al menos 160/110 mmHg; proteinuria de al menos 5g/24 horas; oliguria (menos de 400 ml/24 hrs.); trombocitopenia (menos de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$); edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales persistentes y dolor persistente epigástrico o del cuadrante superior derecho abdominal. (23,29). El diagnóstico de la eclampsia se hace cuando a la paciente con preeclampsia se agregan crisis convulsivas o estado de coma. (23,24,29).

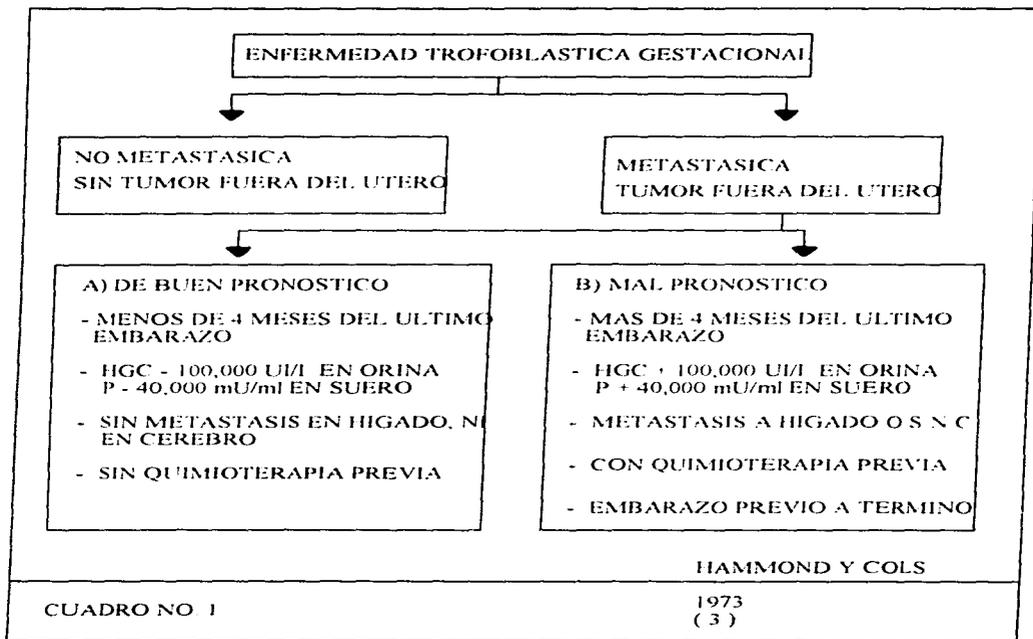
De la enfermedad trofoblástica se han efectuado varias clasificaciones, sin embargo, no todas son de utilidad clínica; por lo que sólo se mencionarán las más difundidas.

En 1974, Hilges estableció una clasificación clínica dividiendo a la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en benigna y maligna, con vigencia aún (3,5,12,15).



Debido a que la variedad benigna es una alteración localizada, que se resuelve mediante evacuación, se hizo necesario una clasificación de las Neoplasias Trofoblásticas Gestacionales, que fuera de mayor utilidad y con valor pronóstico.

En 1973, Hammond y cols. sugieren una nueva clasificación basada en la observación de que las pacientes con factores de alto riesgo requieren un tratamiento agresivo con quimioterapia (4) Cuadro 1



En 1982, la Federación Internacional de Asociaciones de Ginecología y Obstetricia (FIGO) formuló una clasificación por etapas para la variedad maligna basándose en criterios anatómicos (3). Cuadro 2.

CLASIFICACION DE LA FIGO	
ETAPA I	Tumor contenido estrictamente en el cuerpo uterino
ETAPA II	Se extiende a los anexos, fuera del útero, se limita a órganos genitales
ETAPA III	Se extiende hacia los pulmones, con afección de los genitales o sin ella
ETAPA IV	El tumor da metástasis hacia cualquier sitio
1982	(3)

CUADRO NO. 2

LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (O.M.S)

Propuso una clasificación en relación a factores de riesgo para establecer un pronóstico.

FACTORES PRONOSTICOS	PUNTAJÓN			
	0	1	2	4
EDAD	MENOR DE 39	MAYOR DE 39		
EMBARAZO PREVIO	MOLA	ABORTO	TERMINO	
INTERVALO EN MESES	MENOS DE 4 MESES	4-6 MESES	7-12 MESES	12 O MAS
HCC (U. T. EN URINA)	MENOS DE 1000	1.000 A 10.000	10.000 A 100.000	MAYOR DE 100.000
GRUPO ABO (MUJER X VARON)		O X A A X O	B AB	
TUMOR MAYOR DE (CM)		1 - 5	MAYOR 5	
SITIO DE METASTASIS		BAJO RINON	TIPO DIGESTIVO HIGADO	CEREBRO
NUMERO DE METASTASIS		1 - 4	4 - 8	MAS DE 8
QUIMIOTERAPIA PREVIA			UN FARMACO	MAS DE 2 FARMACOS

CLASIFICACIÓN DE LA OMS
CUADRO NO. 3
RIESGO 4 puntos - BAJO
5-7 puntos - MEDIANO
8 o mas - ALTO

(3) 1983

FACTORES DE RIESGO

México sigue ocupando uno de los primeros lugares de incidencia de Enfermedad trofoblástica, junto con países como Japón y Filipinas. Braken reportó en 1987 una muy alta incidencia de ETG en Asia, Africa, Centroamérica, y América del Sur (12,25) relacionandola con el subdesarrollo, en donde influyen factores señalados de riesgo, como edad, nivel socioeconómico, alimentación, raza, factores climáticos, etc.

EDAD:

La mayoría de los autores refieren que pacientes que se embarazan teniendo menos de 20 años de edad o más de 40 años tienen mayor riesgo de presentar la ETG y coinciden que la mayor incidencia es entre los 20 y los 30 años, correspondiendo a la etapa de mayor reproducción. (7,12).

Se encontró que las mujeres con más de 40 años tienen un riesgo de 5 a 10 veces mayor de presentar malignización de misma que las mujeres de menor edad. (3,19,26).

Berkowitz y Cols., reportan una edad media de 27.9 años para la incidencia en la mola parcial. (20).

La edad para la asociación de ETG complicada con eclampsia fue de 29 (-) 5 años según recopilación de Newman y Eddy en una revisión de 133 años. (26).

Para la preeclampsia-eclampsia también. La mayor incidencia se reporta en la segunda década de la vida, probablemente por ser la de mayor reproducción. (2,27).

PARIDAD:

La mola hidatidiforme es más común en primigestas y multigestas de más de 4 embarazos.

Bagashave reportó un aumento de riesgo de ETG en mujeres con paridad mayor de 3.

Para la asociación de Enfermedad Trofoblástica Gestacional con eclampsia se reportó un 64.7% de multigestas y un 35.29% para primigestas (7,25,26).

Nuliparas con historia positiva de abortos espontáneos, tienen factor de riesgo más elevado para ETG así mismo, el antecedente de una gestación molar incrementa el riesgo de otra gestación molar (12).

Sin embargo, Curry y Cols, manifiestan que la paridad no altera el riesgo de aparición de embarazo molar y no influye en el desarrollo de ETG maligna (19).

En comparación para la toxemia, la nuliparas tienen un riesgo global de 5 a 6% en contraste con menos de 1% en las multigestas (28). En nuestro país, para la eclampsia, Martínez Abundis y equipo; encontraron que el 58.69% de sus pacientes eclámpicas fueron primigestas (24); mientras que Panduro Barón y Cols., a su vez informan 41% primigestas; 29.4% secundigestas; 11.7% trigestas y 17.6%, multiparas hasta 1989. (2).

RACIALES:

Las diferencias geográficas en la prevalencia de la ETG pueden ser debido a factores genéticos relacionados con la raza. Y es este el factor de riesgo más ampliamente descrito, ya que la mayor incidencia se tiene en países de Asia, África, Centroamérica y América del Sur. Es más alta en las mujeres japonesas que en las caucásicas, así como en las negras de E.U., en relación con las blancas. (3,12).

Algo similar ocurre con la preeclampsia-eclampsia, hay mayor incidencia de ella en grupos de mujeres jóvenes de raza negra con respecto a las de raza blanca. (28)

NIVEL SOCIOECONÓMICO:

Se ha encontrado la ETG con mayor frecuencia en mujeres de nivel socioeconómico bajo (3,5,12,25). Factor que se ha relacionado con los hábitos dietéticos. Así mismo, el nivel socioeconómico bajo se ha encontrado como factor de riesgo para la toxemia.

NUTRICIONALES:

Berkowitz refiere un menor riesgo de presentar ETG cuando hay un incremento en la ingesta de carotenos en la dieta.

Parazzini encontró que las pacientes con dieta baja en proteínas o micronutrientes tienen mayor riesgo de presentar la ETG (12).

Los factores nutricionales, se han relacionado con el nivel socioeconómico y área geográfica, bajo la hipótesis de que la mala alimentación con predominio de ingesta de hidratos de carbono y lípidos aumenta la probabilidad de presentación de la ETG. También la preeclampsia-eclampsia se asocia con dieta pobre en proteínas. (3).

SUSCEPTIBILIDAD FAMILIAR Y PERSONAL:

Existen estudios señalando embarazos molares repetitivos en varios miembros de una familia, coinciden que a mayor número de gestaciones molares mayor probabilidad de que culmine su espectro en una variedad maligna (3).

Para la preeclampsia hay coincidencia con la predisposición familiar y con la hipótesis, de que se hereda de manera concordante a un gen único, autosómico, recesivo. La frecuencia calculada para la expresión del gen para la preeclampsia se encuentra entre 0.20 y 0.25%.

La frecuencia esperada de preeclampsia en madres y hermanas de personas afectadas es: de 22% en las hijas de mujeres con preeclampsia y 39% en las hermanas.

Para las nulíparas, el riesgo global aumenta casi cuatro veces si hubiera antecedente demostrado de preeclampsia en la madre de la paciente y casi seis veces si hubiese un episodio demostrado de preeclampsia en una hermana del caso prospectivo.

COMPAÑEROS SEXUALES

La incidencia de la preeclampsia aumenta al cambiar de compañero sexual y, en un embarazo posterior después del uso de métodos de control natal que eviten la exposición a espermatozoides (28).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

GENERALIDADES:

Actualmente, la etiología de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional se desconoce, sin embargo, se han considerado factores predisponentes y varias teorías: factores tales como nivel socioeconómico bajo, desnutrición; factores raciales; deficiencias endocrinas; factores climáticos; consanguinidad; aberraciones cromosómicas; infecciones. Algunos factores son individuales y otros comunes tanto a la ETG como a la Toxemia Gravidica.

De las teorías más conocidas está la de Herting, que atribuye la ETG a una circulación fetal inadecuada, donde después de la muerte del embrión sigue el aporte sanguíneo y el trofoblasto sigue reabsorbiendo agua, al no haber circulación, no drena líquido, dando lugar a la degeneración hidrópica.

Las teorías más aceptadas actualmente son las basadas en aspectos inmunocitogenéticos.

Lo que se detecta en ambos padecimientos, es una alteración del tejido placentario, por este motivo se están llevando a cabo múltiples estudios citogenéticos e inmunológicos con el fin de comprender la etiología de ambos procesos morbosos.

La fecundación es un fenómeno por el cual se unen dos células muy especiales, que llevan cromosomas con carga genética única para producir un organismo dentro de la madre. Para que estas células germinativas puedan efectuar dicho proceso biológico adecuadamente se deben realizar una serie de cambios en el núcleo y en el citoplasma antes de su fusión, esto es

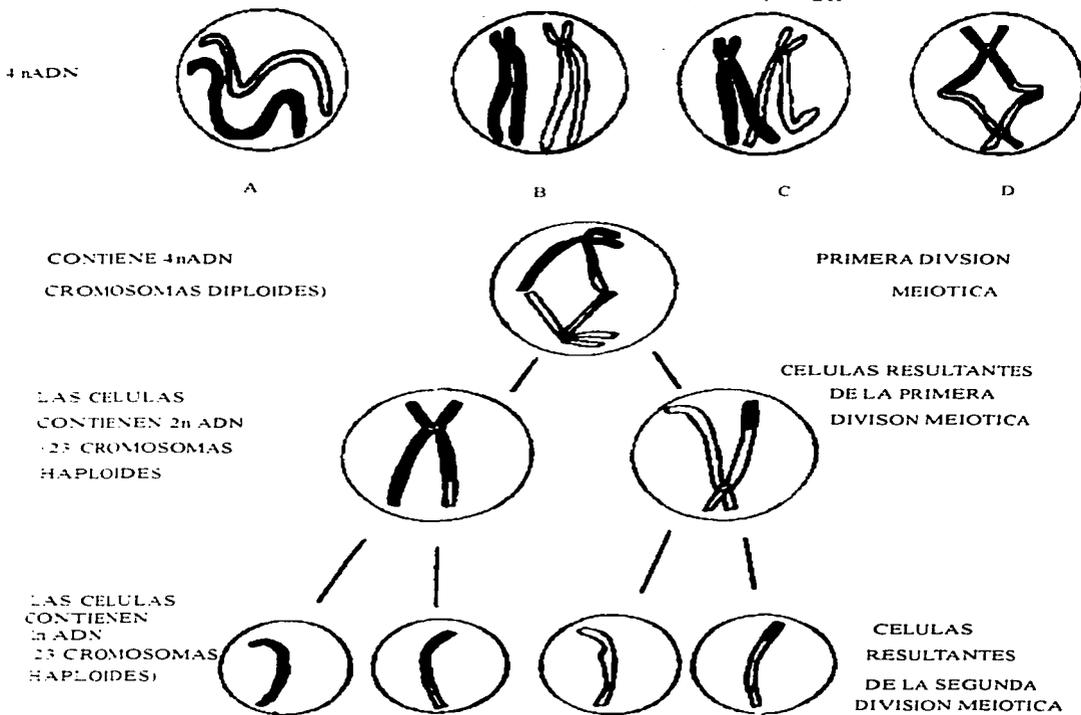
espermatogénesis y ovogénesis según se trate de la célula germinativa masculina o de la femenina respectivamente. La finalidad de estos cambios será disminuir el número de cromosomas a la mitad de lo que presenta la célula somática normal, por medio de dos divisiones meióticas, y quedar así, las células germinativas preparadas para la fecundación (30).

La célula somática humana posee 46 cromosomas (44 cromosomas autosómicos y dos cromosomas sexuales: XX en la mujer y XY en el hombre), corresponden a 23 cromosomas diploides. Las células germinativas requieren disminuir a la mitad el número normal de cromosomas. Así, inicialmente ambas células germinativas requieren disminuir a la mitad el número normal de cromosomas.

Así, inicialmente ambas células germinativas duplican su DNA ($4n$ DNA) e inmediatamente da inicio la primera división meiótica, de la cual se obtienen 23 cromosomas diploides con $2n$ DNA. En esta división los cromosomas de ambos pronúcleos se disponen en el huso; dividiéndose por el centro, ocasionando apareamiento de los cromosomas homólogos e intercambio de material genético.

En la segunda división meiótica se obtienen 23 cromosomas únicos (haploides) que contienen $1n$ DNA (la mitad de los cromosomas de la célula somática humana normal). Esquema No.1. Posteriormente cada una de las células germinativas presentan una serie de cambios morfo-funcionales conocidos como ovogénesis y espermiogénesis, con lo cual se tendrán dos células maduras, el óvulo y el espermatozoide en condiciones para que se realice la fecundación.

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE PRIMERA Y SEGUNDA
DIVISION MEIOTICA



- A. Los cromosomas homólogos se acercan mutuamente.
- B. Los cromosomas homólogos se aparean.
- C. Los cromosomas homólogos intercambian fragmentos de cromátidas.
- D. Los cromosomas se apartan.

En cuanto el espermatozoide ha penetrado al ovocito, éste termina su segunda división meiótica y en estos casos se forman los pronúcleos masculino y femenino idénticos morfológicamente. Antes de la fusión de ambos pronúcleos duplican su DNA y los cromosomas de ambas células se disponen en el huso, dividiéndose y obteniendo dos células con el material genético en cantidad normal ($2n$ DNA). Posteriormente estas células experimentan una serie de divisiones meioticas, denominándose células blastómeras. En el periodo de 12-16 células, el cigoto tiene un grupo de células centrales (masa celular interna) que dará lugar al embrión, denominado embrioblasto, y que la masa celular externa (ectoblasto) dará origen al trofoblasto, siendo precursora de la placenta. Ambos tipos celulares son totipotenciales.

Existen teorías que refieren que posiblemente el trofoblasto proviene del cromosoma sexual paterno y el embrioblasto del materno, con lo cual se ha tratado de explicar la génesis y por lo tanto el origen andrógono de la ETG.

La implantación del blastocisto humano en el útero ocurre aproximadamente al sexto día posterior a la fecundación. Hacia la tercera semana de desarrollo, la masa celular interna está formada por dos capas, se denomina disco germinativo bilaminar, que posteriormente se diferencia en disco germinativo trilaminar (ectodermo, mesodermo y endodermo).

Así conforme se desarrolla la masa celular externa (trofoblasto) se introduce cada vez más en la mucosa uterina ya encontrándose diferenciado al inicio de la tercera semana en dos capas: el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto (teniendo capacidad de dividirse solamente el citotrofoblasto).

Las células sincitiales son la línea fronteriza del tejido fetal invasor, estando estas células sincitiales en contacto con las células maternas y el plasma materno.

Para el día 19-20 post-fecundación, el embrión está unido a la envoltura trofoblástica (placenta) por el cordón umbilical únicamente. Alrededor de lo 40 días posteriores a la fecundación el trofoblasto invade cerca de 40-60 arteriolas espirales de las cuales 12-15 van a ser las principales y van a dar lugar a los cotiledones (12).

La arteria uterina da origen a las arterias arcuatas que tienen múltiples ramas radiales que después se transforman en las espirales conforme penetran la pared uterina. Durante el embarazo temprano normal, hay cambios histológicos en las arterias espirales (substitución de elementos endoteliales y musculares, por trofoblastos)(31,32). Debido a que el tejido trofoblástico fetal migra en dos fases: La primera "ola" de invasión trofoblástica se observa en los segmentos deciduales entre las 10 y 16 semanas de la gestación, y la segunda se advierte en los segmentos miometriales entre 16 y 22 semanas. Y durante esta segunda migración, los nervios adrenérgicos situados en la base de la arteria espiral desaparecen normalmente o pierden su función durante el embarazo. (21,32) Las arterias espirales son transformadas en vasos dilatados de baja resistencia para facilitar el intercambio máximo de nutrientes y gases. Lo cual se logra mediante la desintegración de la lámina elastica interna para que se mantenga una delgada membrana basal entre el endotelio y el músculo liso. A continuación, el trofoblasto penetra las arterias espirales y la capa media es substituida por la matriz que contiene el citotrofoblasto y haces de fibrina.

Se cree que estos cambios se limitan a la decidua en el primer trimestre y se extienden a la parte miometral en etapas tempranas del segundo trimestre.

Alrededor de la semana 19 de la gestación, el enrollamiento de las arterias espirales desaparece, tal vez porque la forma del útero cambia de esferoide a cilíndrica (31).

Las células endoteliales están unidas a la pared del vaso sanguíneo por medio de colágena y diversos glucosaminoglucanos incluyendo fibronectina.

El endotelio (células epiteliales planas) está en contacto con la sangre, lo cual constituye una posición estratégica para participar en ajustes homeostáticos: como barrera física y metabólica regula el transporte capilar, el contenido de líquidos plasmáticos, participa en el proceso de la hemostasia y regula la reactividad del músculo liso vascular, como reacción a estímulos vasoactivos.

La prostaciclina (PGI₂) y el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) son los mediadores más importantes de vasodilatación. La PGI₂ es un eicosanoide vasodilatador potente e inhibe la agregación plaquetaria, mientras que el EDRF es el óxido nítrico (NO) derivado de L-ARGININA.

La generación y secreción del anión superóxido por células endoteliales vasculares lesionadas y macrófagos causa el acumulo de EDRF.

Las contracciones dependientes del endotelio, inducidas por ácido araquidónico, tal vez estén determinadas por TROMBOXANO A₂ y prostaglandina H₂ (PGH₂). (33).

Todo lo anterior es de importancia para comprender los fenómenos que se originan en la ETG asociada a preeclampsia-eclampsia.

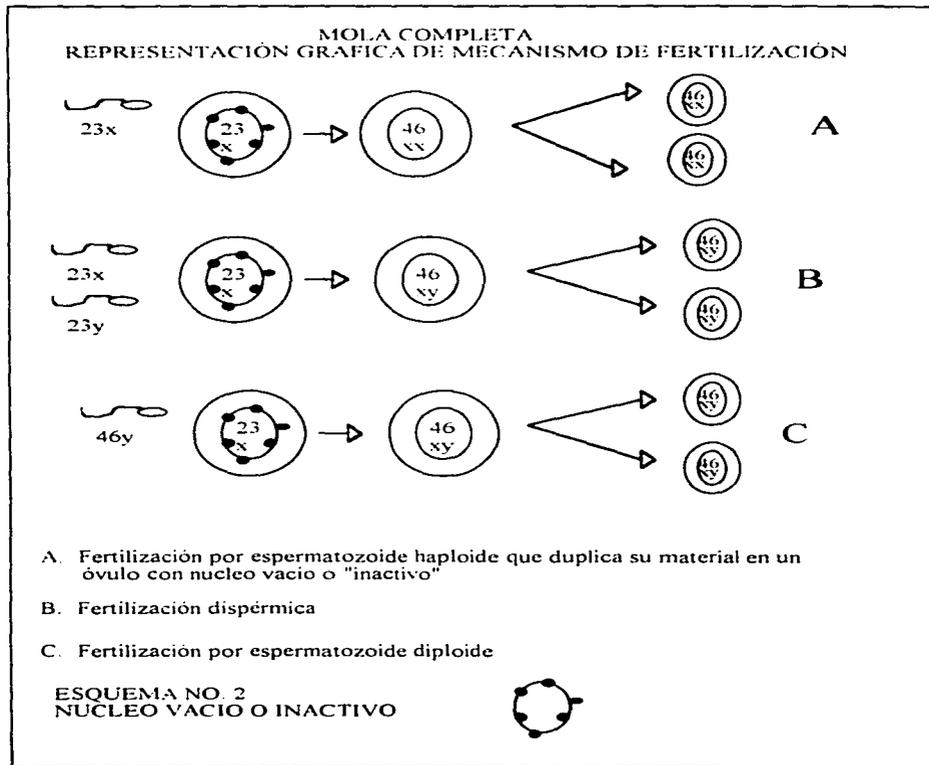
La mola completa como se mencionó anteriormente, consta de un cariotipo de 46XX, de origen paterno exclusivo, donde por una razón desconocida se pierde el material cromosómico materno, y el espermatozoide con el material genético haploide (1n) se introduce en un óvulo vacío o "inactivo" donde duplica la información genética (2n) antes de la división celular, dando patrón 46XX, ya que el cariotipo 46YY es incompatible con el desarrollo del cigoto desde etapas muy tempranas (3,15,20), siendo este material de origen homocigoto, androgénico y monospermico.

Hay tres mecanismos descritos para la fecundación de un óvulo anucleado que son: Fertilización por dispermia; fertilización por un espermatozoide diploide y la fertilización por un espermatozoide haploide que replica su material nuclear en el óvulo vacío o inactivo.

La fertilización por dispermia es aquella donde en un óvulo vacío penetran 2 espermatozoides haploides, ya sean XY o XX, el material será androgénico (procedente del padre), heterocigoto y dispérmico.

Otro mecanismo propuesto para la concepción de la mola completa es la fertilización de un óvulo anucleado (sin material genético) por un espermatozoide

diploide (2nDNA) que por alguna razón no culminó su división meiótica.
Esquema No. 2



En las mujeres que han presentado mola parcial, se han encontrado translocaciones de cromosomas, lo cual puede ser causa de interferencia en la meiosis y así aumentar la producción de óvulos sin núcleo o con este inactivado, en las molas parciales se han encontrado fetos con cariotipo diploide, tetraploide, trisomías dobles, tetraploidias y malformaciones congénitas múltiples (15). La triploidia es una anomalía congénita común, la cual ocurre en una proporción del 2% de todas las gestaciones humanas reconocidas y en un 20% de los abortos espontáneos con un cariotipo anormal.

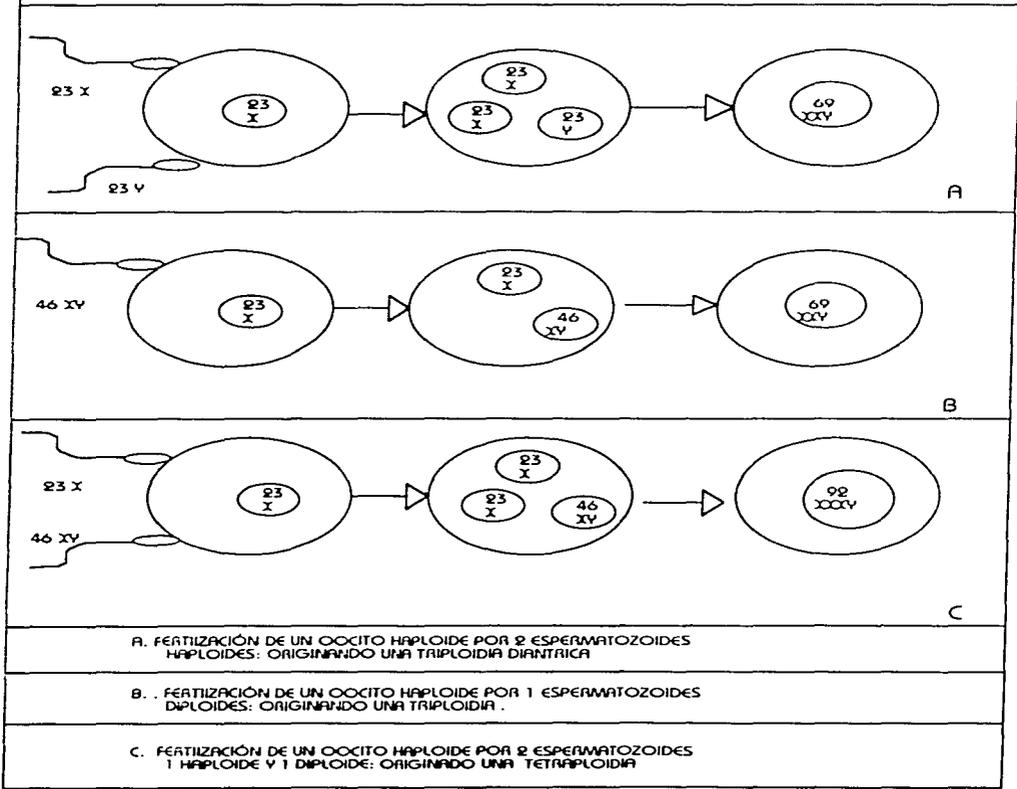
Szulman y Cols., han reportado que en el 86% de las concepciones triploides se encuentran criterios histológicos de mola hidatidiforme parcial (20), el mecanismo es la fertilización de un ovocito haploide -ln- por dos espermatozoides haploides, dando lugar a una triploidia diantrica (por proceder del padre dos líneas celulares) donde el material será heterocigoto y dispérmico, o bien por dos espermatozoides, uno diploide y otro haploide, originando una tetraploidia (3,15,20) Esquema No. 3

La causa principal de preeclampsia-eclampsia es aún desconocida, sin embargo, esta condición parece surgir de la placenta, ya que el transtorno es siempre curado por el vaciamiento uterino, y puede también desarrollarse sin un feto a partir de mola hidatidiforme. (34).

Acosta-Sisson sugirió que la toxemia con mola hidatidiforme es el resultado del crecimiento exagerado del útero, el aumento en la producción de gonadotropinas coriónicas y la retención de agua. (9,35)

MOLA PARCIAL

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE MECANISMO DE FERTILIZACIÓN



ESQUEMA No. 3

(12)

El sincitiotrofoblasto cubre las vellosidades coriónicas haciendo mayor superficie de contacto directo entre la placenta y la sangre materna (34). La invasión de arterias espirales uterinas por extravellosidades trofoblásticas tienen el efecto de proporcionar los cambios fisiológicos requeridos para aumentar el flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria. Por lo tanto el control de la invasión trofoblástica puede depender de propiedades intrínsecas, tales como la producción de enzimas proteolíticas y la expresión de un antígeno no clásico, así como de células maternas.

Los leucocitos forman el componente mayor del endometrio decidualizado humano y en el primer trimestre son linfocitos granulados, macrófagos y leucocitos T. Se sugiere que los leucocitos decidualizados tienen actividad de células asesinas, secreción de oxitocina, expresión antigénica y función de inmunosupresión. (39).

La unión del trofoblasto fetal con el tejido materno en el lecho vascular uteroplacentario puede llevar a un aumento de radicales libres de oxígeno; los radicales libres de oxígeno y los peróxidos lipídicos pueden formar el vínculo entre la mala adaptación inmunológica hipotética y el daño celular endotelial que se conoce ocurre durante la preeclampsia. (8).

Se han acumulado datos que demuestran signos morfológicos, funcionales y bioquímicos del daño endotelial en la preeclampsia.

Los cambios morfológicos señalados en los riñones, arterias espirales, hígado u arterias umbilicales sugieren lesión subyacente de endotelio o en la pared vascular en la preeclampsia.

En la aterosclerosis aguda, hay un daño de la pared muscular y oclusión de la arteria espiral por agregados de fibrina, plaquetas y macrófagos llenos de lípidos (lipofagos); es lesión característica de la preeclampsia, pero no específica; y pudiera contribuir a la disminución del flujo uteroplacentario.

El signo patológico renal más característico de la preeclampsia es la llamada "endoteliosis capilar glomerular".

La implantación del blastocisto en el endometrio y su continuo crecimiento sin rechazo, se opone a muchos conceptos de condiciones de vida para injertos o trasplantes. El blastocisto originándose de dos juegos de antígenos de histocompatibilidad llega a ser un injerto dentro de la capa superficial del endometrio, y por definición, se conoce como "Aloinjerto".

Szulman en 1972 investigó la ausencia del antígeno al sistema ABO; en el trofoblasto humano, explicando lo que lo hace inmune al rechazo materno.

Kaliss y Dagg sugirieron la "tolerancia inmunológica" del tejido placentario, este es el mecanismo por el cual se ha tratado de explicar el porqué el organismo materno no reacciona contra si mismo o contra el feto (36), ya que si la acción supresiva inmunológica no existiera, el éxito de cualquier embarazo pudiera ser peligroso, por los antígenos externos del feto que continuamente se relacionan con la circulación materna.

El sistema HLA, es un sistema de antígenos de superficie celular, codificado por locus genéticos dentro del complejo mayor de histocompatibilidad humana. HLA significa Histocompatibilidad Humana, L. leucocito y A antígeno. Este sistema se encuentra localizado en el cromosoma autosómico 6 y contiene más de 1,000 genes, aunque se han identificado pocos. Existen cuatro locus ligados a esta región; A, B, C, y D, con varios alelos cada uno. Los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C se encuentran en plaquetas, células de tejidos y reticulocitos, no se han demostrado en eritrocitos maduros, ni en forma soluble en suero o calostro. El Antígeno HLA-D sólo se ha encontrado en linfocitos B y en monocitos. La incompatibilidad HLA entre lapareja parece influir en el pronóstico de tumores trofoblásticos. (39).

La antigenidad del trofoblasto se considera que está dirigida por una serie de factores que operan como barreras entre la superficie materna y fetal, formada por una cobertura fibrinoide y glucoprotéica (sialomucina) que es electronegativa y esta relacionada con la alfa-fetoproteína que bloquea la estimulación mitógena de los linfocitos normales (21,32,38).

Caracterizada por que los glomerulos estan agrandados y muestran turgencia y vaciolicación de las células endoteliales, con obstrucción parcial o completa del interior del capilar. Friedman y Cols., encontraron que algunos autores afirman que los depósitos de fibrina observados en plano subendotelial son signos de coagulación diseminada, en tanto otros afirman que tales depósitos (que también pudieran contener IgG, IgM y C3), son raros y representan atrapamiento inespecifico que es consecuencia de obstrucción del interior del vaso por las células endoteliales hinchadas y dañadas.

Los nervios adrenérgicos se denervan en forma incompleta por lo que las arterias espirales son capaces aún de vasoconstricción, lo cual es dado porque al fallar la segunda migración trofoblástica, la arterias siguen siendo musculares. sin dilatación y capaz de vasoconstricción (21,32) (40,41).

Los cambios bioquímicos incluyen un incremento de TXA2 y una disminución de PG12, (ya que la fuente principal de prostaciclina la constituyen las células endoteliales); así como mayores niveles plasmáticos de substancias situadas normalmente en la membrana de la célula endotelial, en particular el antígeno del factor VIII, la fibronectina y una mayor actividad mitógena en la sangre. (32,40).

En la preeclampsia la invasión citotrofoblástica es limitada a la decidua superficial y pocas arteriolas se abren (38) porque la expresión molecular de la adhesión celular por el citotrofoblasto es interrumpida por invasión citotrofoblástica anormal; y esto sugiere que una subpoblación de células trofoblásticas falla en su diferenciación temprana dando como resultado posible que se altere el delicado balance de la interacción adhesiva que normalmente permite la invasión citotrofoblástica, en favor de aquéllas que frenan este proceso, lo cual produce una invasión uterina superficial, según lo hallado en el estudio de Zhou y Cols., esto quizá apoya que desordenes de embarazo como la preeclampsia y el RCIU pueden ser ocasionados por una estrecha relación entre células materno fetales anormales dentro de la placenta que causan una inadecuada invasión de arterias espirales y aterosclerosis aguda. Estudios inmunohistoquímicos de la subinvolución de las arterias uteroplacentarias sugieren también una relación maternofetal anormal en el lecho placentario (39).

Se pudiera explicar la disminución del flujo uteroplacentario por el defecto observado en la preeclampsia de la falta de invasión de los trofoblastos en las arterias espirales o la invasión incompleta de ellas (21,32). Esta lesión es básica en el lecho placentario y se inicia en el momento de la implantación, por lo que Zuspan lo propone como un defecto "congénito" adquirido. (21).

Claude Bernard en 1895, y otros autores posteriormente han confirmado, la acumulación de glucógeno en embarazos normales, limitado en gran parte por el temprano desarrollo del trofoblasto en el primer trimestre. El aumento en el contenido del glucógeno esta asociado a una elevación 16 veces mayor de sintetasa de glucógeno y a un aumento 3 veces mayor de la actividad de la fosfolipasa del glucógeno.

En la mayor parte de tipos celulares, un aumento en el contenido de glucógeno es asociado con inmadurez celular, o transformación maligna. La principal excepción es la diferenciación de hepatocitos y miocitos, que también expresan gran cantidad de glucógeno.

En las primigrávidas con preeclampsia proteinúrica se encontró exceso de productos de degradación de glucógeno hasta un aumento 10 veces mayor comparado con los controles a la misma edad gestacional, cambios similares se encontraron en las microvesículas trofoblásticas derivadas de la mola hidatidiforme

La acumulación de glucógeno en las vellosidades sincitiotrofoblásticas pueden ser un marcador metabólico de la inmadurez de estas células, las cuales son incapaces de dividirse, las implicaciones de estos hallazgos en la patogenia de la preeclampsia se encuentran en discusión. (34).

Los residuos de galactosa alfa 1-3 galactosa han sido descritos en la superficie celular de los tumores trofoblásticos, Cristiane y Cols., examinaron su expresión celular en trofoblasto humano en diferentes estados de implantación placentaria, usando métodos inmunohistoquímicos, y demostraron que hay galactosa alfa 1-3 galactosa en el trofoblasto intersticial y vascular durante el embarazo (42). El trofoblasto molar acumula exceso de glucógeno, pero las

células del coriocarcinoma contienen mayor cantidad (0.4mg glucógeno/mg proteína) (34). lo cual concuerda con los hallazgos de Cristiane de que la concentración de galactosa alfa 1-3 galactosa está muy elevada en el trofoblasto invasor, mola y coriocarcinoma; y muy disminuída en los especímenes pobremente invasivos como aborto espontáneo y monosomías XO (42).

La similitud entre los hallazgos en el sincitiotrofoblasto de preeclampsia y de la mola hidatidiforme; así como el aumento de glucógeno en el sincitiotrofoblasto en preeclámpticas puede indicar una regresión para un fenotipo de trofoblasto más inmaduro según Arkwright y Cols.

Si el metabolismo del glucógeno trofoblástico, es un marcador de estimación del trofoblasto en movimiento, entonces también puede ser correlacionado con el grado en que el trofoblasto deportado puede perturbar la circulación materna (34). En la preeclampsia hay un aumento en la proliferación del citotrofoblasto de las vellosidades, la intensidad de los cambios son relacionados con la severidad y duración del desorden, así como también aumenta la pérdida de vellosidades trofoblásticas. Chua y colaboradores han confirmado que esas células son derramadas en cantidad elevada en la circulación materna (13,34).

El antígeno Ca es expresado por una variedad de tejidos normales, así como por varias neoplasias malignas, incluye vellosidades placentarias sincitiotrofoblásticas que aparecen primeramente como brotes sincitiales a las 20 semanas de gestación y progresan paulatinamente en tamaño y grosor en la superficie del trofoblasto (43). Bishop y Morris en su serie publicada de 22 casos de pacientes con preeclampsia encontraron la expresión intensa y prematura del antígeno Ca evaluado con un marcador de madurez del arbol veloso, lo que sugiere que la expresión prematura del antígeno Ca en las vellosidades trofoblásticas en la preeclampsia es debida a una modificación externa y temporal, relacionada a un gen de activación. (43).

Los cambios estructurales de la morfología de las vellosidades trofoblásticas no son específicas para preeclampsia e isquemia; también pueden

observarse con mola hidatidiforme, diabetes, ambos a veces asociados con preeclampsia, y además en tejido normal temprano del primer trimestre (34).

Page hace más de 50 años sugirió que la anomalía en el rápido crecimiento de las vellosidades de las vesículas placentarias requiere más sangre que aquellas placentas normales en la misma edad gestacional, lo cual produce un relativo grado de isquemia, y también propuso que la circulación no es suficiente para aportar el incremento en la demanda, una substancia presora es formada en la placenta como resultado de la isquemia de los tejidos coriónicos (9,44). Kurman y equipo experimentalmente demostraron que la isquemia placentaria se determina por un factor humoral responsable del aumento persistente de la presión sanguínea.(9).

El grupo de Sánchez-Torres observó hace ya casi 30 años que ni la presencia del feto, ni el líquido amniótico son necesarios para la aparición de manifestaciones clínicas de preeclampsia y eclampsia; así mismo que la placenta es el tejido que produce la substancia o substancias que son responsables de manifestaciones clínicas e histopatológicas de la toxemia en el embarazo molar y en el embarazo tardío, con la condición de que el tejido placentario este bajo un proceso previo de isquemia. También ellos demostraron que las pacientes con mola hidatidiforme y manifestaciones clínicas de toxemia siempre tienen una lesión renal. (glomeruloendoteliosis), la cual es exactamente igual a las descritas en casos de toxemia tardía, cambios patogonómicos de la enfermedad. (9).

Arkwright y colaboradores mencionan a su vez, la isquemia placentaria como factor en la patogénesis de la preeclampsia, basados en los cambios histológicos similares encontrados en vellosidades coriónicas de placentas cultivadas bajo condiciones hipóxicas, lo cual es apoyado por la elevada incidencia de infartos placentarios encontrados en pacientes preeclámpicas. (isquemia local en la placenta). (34).

La HGC es producida por el citotrofoblasto y tumores de origen corial. Aparece a las dos semanas de la amenorrea secundaria por embarazo. Alcanzando sus máximos niveles a las 12 semanas; y disminuye en meseta hacia

el final del embarazo. En la mayoría de las mujeres a las 48 horas postparto desaparece del suero (45). (CUADRO NO. 4)

0	Negativo (No hay embarazo).
1,000 a 2,500	Marcada hipoactividad coriónica.
2,500 a 3,000	Ligera hipoactividad coriónica.
3,500 a 50,000	En el primer trimestre: Embarazo normal
Más de 100,000	Niveles máximos del 60 al 70 día de amenorrea Hiperactividad coriónica, compatible con mola hidatidiforme, mola invasora o coriocarcinoma. Embarazo gemelar.

CUADRO NO. 4
(45)

Osanthanondh expone que la ausencia de un hipertiroidismo franco en estas pacientes se explica por varias razones:

- 1) La falta de un incremento claro en el nivel sérico de Triyodotironina libre (FT3) en pacientes con ETG cuando hay elevación franca de tiroxina libre (FT4) y
- 2) La falta de hipertiroidismo clínico se puede deber a una pobre conversión periférica de tiroxina total (T4) a triyodotironina (T3), explicado por un aumento selectivo en la ETG del nivel de metabolización de (T3) en relación con (T4), aunque esto parece incierto:

3) Puede explicarse también por una disminución de sensibilidad de los órganos blanco a las hormonas tiroideas en las enfermas, sin embargo, no hay evidencia que excluya o este a favor de estas posibilidades.

No se puede distinguir o predecir en la ETG la presencia o ausencia de tirotoxicosis en base a la prueba de función tiroidea, según Osathanondh y colaboradores . (46).

FRECUENCIA

La aparición de toxemia en casos de embarazo molar es poco común, por lo que estudios sobre este tema son escasos (26,35,47,48,49,50,51,52,53,54,55).

Page reportó 10 casos de toxemia en 30 pacientes con mola hidatidiforme en 1939 (9,52)

Chelsey, Cosgrove y Preece encontraron 35 casos de eclampsia asociada con mola, o degeneración molar de la placenta en una revisión de la literatura desde 1866 a 1946. (26,48,51).

Acosta-Sison observó que de 85 pacientes con mola hidatidiforme, 31, 36.47%) tuvieron hipertensión y de estas, 10 (11.76%) cursaron con hipertensión, albuminuria, cilindruria y hematuria en 1956. (9,35).

Stanley Post reporta la asociación en un 10 a 40% en 1959. (48).

La frecuencia de embarazo mola complicado con preeclampsia reportada por MacGregor y Cols., en la Clínica de Ginecología No. 1 de IMSS en 1966 fue de 8.27%. Y hace alusión a que Márquez y Alfaro de la Vega manifiestan que la tercera parte de sus pacientes con ETG tuvieron toxemia, en el Hospital General de México perteneciente a SSA en 1966. (6).

De la serie de Curry Cols., en 1975, un 12% presentó preeclampsia complicando a la ETG. (19).

En una serie de 81 pacientes con diagnóstico de mola parcial realizado por Berkowitz, Goldstein y Bernstein en el Centro de Enfermedad Trofoblástica de Nueva Inglaterra, se encontró la relación mola parcial y toxemia en 2.5%, publicado en 1985. (20).

Matus Cosiles y Pérez Segura en 1989 reportan la asociación entre 12 y 27%. (5).

INCIDENCIA:

La incidencia para la E.T.G. varia dependiendo del Hospital en que se realice el estudio, en México, se encuentra de 1:144 embarazos a 1:681 embarazos. Cuadro No. 5.

La incidencia de molas en relación al número de abortos es de 1:42 abortos (12,25).

La incidencia de la eclampsia se reporta de 0.02 a 0.5% de todos los egresos obstetricos. En nuestro Hospital en un periodo de 4 años (1988 a 1992) se encontró 0.26%, y corresponde a 1:385 embarazos. La única mención en nuestro Hospital que se hace de la incidencia de la ETG con eclampsia es la de Garcia Flores, la cual fue del 0.5% (1 en 190 eclámpticas). (56).

FRECUENCIA DE ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL REPORTADA EN MÉXICO

INSTITUCIÓN	AUTOR	AÑO	FRECUENCIA MOLA: EMBARAZO
HOSPITAL GENERAL	FERNANDEZ D	1958	1:400
HOSPITAL G-O No 1 IMSS	CASTELAZO	1962	1:395
HOSPITAL GENERAL MEX. SSA.	MARQUEZ M	1963	1:200
HOSPITAL G-O No 1 IMSS	MCGREGOR	1965	1:613
HOSPITAL G-O No 3 IMSS	ZETINA F.	1967	1:625
HOSPITAL NEZAHUALCOYOTL SSA	URBIETA	1967	1:188
HOSPITAL DE LA MUJER SSA	TORRES T	1970	1:312
HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE	MARTINEZ P	1970	1:552
HOSPITAL DE LA MUJER SSA	PEREZ A	1982	1:340
HOSPITAL UNIV PUEBLA	ZARAIN	1984	1:144
INST. NACIOAL PERINATOLOGIA	FERNANDEZ A.	1986	1:370
CENT. MED. IMSS TORREÓN, COAH.	WALSS	1989	1:680
HOSPITAL DE LA MUJER SSA	PEREZ A.	1989	1:346
HOSPITAL DE LA MUJER SSA	AYALA B	1991	1:379

CUADRO No. 5

(3,12,25)

CUADRO CLÍNICO

La toxemia que se asocia con mola hidatidiforme se manifiesta en forma precoz, la eclampsia que complica la gestación molar está generalmente precedida por sintomatología preecláptica. (9,56).

Datos clínicos considerados de una probable degeneración molar son: sangrado transvaginal prolongado, aumento desproporcionado en el tamaño uterino en relación con la amenorrea, acentuación de las manifestaciones vagosimpáticas (las cuales muchas veces acompañan el embarazo normal), así como presencia de signos clínicos de toxemia, como hipertensión, edema de grado variable, signos neurológicos, albuminuria (9,20,35,55).

Los signos y síntomas clásicos de un embarazo molar completo incluyen, aparte de lo ya mencionado:

- Quistes Tecaluteínicos
- Niveles de HGC marcadamente elevados.
- Hiperemésis gravídica que puede o no asociarse con toxemia y/o hipertiroidismo.

Mientras en la mola parcial, el signo y síntoma más frecuente son el sangrado vaginal y la ausencia de latido cardíaco fetal, en un 72.8% respectivamente y el cuadro clínico no es distinguible del aborto incompleto no molar. (20). La sintomatología presente para la mola completa fue sangrado uterino anormal en 89%, náusea y vómito excesivo 40%, preeclampsia 12%; dolor hipogástrico 10%; e hipertiroidismo en el 1 al 10%. (7,12,19,25).

Desde 1940 se ha notificado el hipertiroidismo clínico en asociación con ETG, probablemente como resultado de la elaboración de un estimulador tiroideo por el tejido trofoblástico. (46).

Los quistes tecaluteínicos después de la evacuación uterina de mola hidatidiforme parcial se encuentran en un 13.6%, mientras que en la mola

completa se encuentra un crecimiento ovárico significativo de 8 cm o más en el 14%. (19).

Así mismo se han encontrado en el 67% de las pacientes que desarrollaron ETG persistente posterior a una eclampsia complicando el embarazo molar. (26).

Correlacionando el tamaño uterino excesivo y niveles elevados del HGC con la presencia de preeclampsia; se encontró tamaño uterino mayor para la edad gestacional en las pacientes con mola hidatidiforme o utero mayor de 20 semanas de gestación, con mayor aparición de sintomatología preclámptica en asociación con ETG. (19,26,35,53).

El 100% de los casos de ETG complicado con eclampsia se encuentra hipertensión; proteinuria, edema y sangrado vaginal en la mayoría de los casos.

Las manifestaciones neurológicas están presentes antes de la primera convulsión, los signos neurológicos incluyen:

- Hemiplejía
- Parestesias
- Amnesia
- Afasia

Los síntomas neurológicos incluyen cefales, ansiedad, inquietud, letargia, desorientación, vértigo, alucinaciones y estupor (55). La inconsistencia prolongada es la manifestación neurológica más común. Las alteraciones visuales comunes son: fotofobia, diplopía, escotomas o visión borrosa; la amaurosis (o ceguera cortical) es rara (22,55).

La HGC se detecta en suero u orina de todas las pacientes como mola hidatidiforme o ETG maligna (19).

Los niveles de HGC se miden por el método de la subunidad B (beta) por radioinmunoanálisis (RIA), descrito originalmente por Vaitukaitis y Cols., porque

las pruebas de embarazo requieren una concentración urinaria de HGC de aproximadamente 1000UI/L para obtener resultados positivos y en el seguimiento de la enfermedad, el 25% de las pacientes con ETG maligna se les detectó concentraciones urinarias de HGC menor de 1000UI/L, por lo que se ha considerado que en si, las pruebas de embarazo son útiles cuando son positivas, pero no tienen ningún valor para el seguimiento de la ETG (19,20).

En mujeres con asociación de ETG con preeclampsia se reportan niveles de HGC fracción B de 993,600 UI/L. (53), y a su vez para esta asociación se manifiestan niveles séricos de hasta 1,280,000 mU/ml preevacuación de la mola; 24 horas después del procedimiento quirúrgico (legrado) la fracción B se ha llegado a reportar en títulos de 70,340 mU/ml en las pacientes con eclampsia. (26).

Niveles inusualmente altos de HGC se pueden encontrar en embarazos normales; y una sola determinación de HGC no puede ser diagnóstica de gestación molar, aunque los valores sean muy altos (19).

En las pacientes con eclampsia y mola, un 50% presenta síntomas pulmonares después de la evacuación molar (26), y esto ha sido relacionado con un incremento en la incidencia de ETG persistente.

En pacientes con embarazo molar y datos de preeclampsia, fallecidas sin evidencia de convulsiones, se ha encontrado en sus autopsias glomeruloendoteliosis, como en las eclámpicas y hemorragia cerebral. (35).

La retención severa de nitrógeno en la toxemia tardía, puede ocurrir cuando hay oliguria marcada o anuria, aunque con poca frecuencia por lo que también es ocasional este fenómeno en los casos de gestación molar y preeclampsia. (9).

DIAGNOSTICO

Inicialmente es la sospecha clínica en base a los signos y síntomas de la enfermedad, y auxiliándonos con estudios de gabinete y laboratorio; entre los que destacan el ultrasonograma (USG), estudios radiológicos: teletorax; tomografía axial computarizada y resonancia Magnética nuclear.

De los estudios de laboratorio, la cuantificación de HGC en orina y la subunidad Beta sérica, son imprescindibles, así como el estudio histopatológico para diferenciar tipo de mola: completa, parcial, o enfermedad maligna; sin restar importancia al estudio cromosómico para confirmar el diagnóstico

El diagnóstico de ETG persistente se hace cuando los niveles de HGC vuelven a elevarse o permanecen en meseta por un periodo mínimo de 3 semanas (20) y por ello, la determinación de la fracción B es la piedra angular en el seguimiento y diagnóstico oportuno de persistencia, o ETG maligna u oculta. (3).

TRATAMIENTO

El tratamiento es quirúrgico, con o sin quimioterapia.

I) QUIRURGICOS:

Tenemos cirugía conservadora de la función reproductiva y la no conservadora de ella.

A) VACIAMIENTO UTERINO:

Las técnicas para la evacuación del embarazo molar pueden ser la aspiración endouterina con dilatación y legrado, método rápido, seguro y efectivo para la evacuación del útero en todas las pacientes, con una pérdida hemática mínima previa inducción de la madurez cervical con prostaglandinas, cuando no se ha iniciado el trabajo de aborto (10,19).

Otro procedimiento es el Legrado Uterino Instrumental cuando no se cuenta con los recursos para la aspiración; con utilización de oxitocina durante el acto quirúrgico como profilaxis contra la perforación uterina accidental.

B) HISTERECTOMIA:

La histerectomía como tratamiento inicial para el embarazo molar podría reducir significativamente el riesgo de ETG persistente, aunque ha sido poco usada en los años recientes para la evacuación del embarazo molar y es generalmente reservada para pacientes con sangrado transvaginal profuso o incoercible; o con sospecha clínica de perforación o ruptura por invasión (19,26,35).

La histerectomía primaria se selecciona como procedimiento si la paciente tiene su paridad satisfecha y es mayor de 35 años o bien, cuando persiste con hemorragia vaginal después de quimioterapia sin enfermedad fuera del útero.

La histerectomía no excluye las pruebas continuas de HGC (4,10,25).

II) QUIMIOTERAPIA:

Es coadyuvante al tratamiento quirúrgico. La ETG maligna (coriocarcinoma metastásico) fue la primer neoplasia maligna curada con quimioterapia en 1956 por Li Hertz y Spencer, realizada con Metotrexate.

El Metotrexate es el agente quimioterapéutico de elección como terapia inicial en paciente con ETG persistente en el Centro de Enfermedades Trofoblásticas de Nueva Inglaterra (3.5.20).

Si se detectan metastásis o los niveles séricos de HGC permanecen en meseta o se elevan después de 60 días de la evacuación, debe tratarse con quimioterapia. (19).

La Actinomicina D es muy eficaz en la profilaxis de secuelas malignas del embarazo molar; se ha restringido a pacientes con crecimiento uterino y ovárico bilateral, por el alto potencia de desarrollar ETG maligna, aproximadamente existe un 20% de posibilidad de que se produzcan. (19).

Se utilizan varios agentes quimioterapéuticos en la ETG maligna de bajo y alto riesgo: Metotrexate, Acido Folinico, actinomicina D, Etopósido, 5-fluoracilo, ya sean solos o combinados, con resultados satisfactorios. Generalmente se trata con la administración de dos medicamentos:

- 1) Methotrexate 0.4 mg/kg/5 días
- 2) Actinomicina D 10 mcg./kg/5 días

Y como terapia de rescate:

Ácido folinico 0.1 mg/kg/5 días. Algunos autores indican este medicamento asociado al methotrexate como agente único, usándolo en días alternos.

TRATAMIENTO DE LA PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA

1) ANTIHIPERTENSIVOS::

Hay controversia en cuanto a su uso: si debe o no usarse en la preeclampsia leve; en aquellas pacientes que tiene un incremento de 30/20 mmHg de la presión arterial en cualquier nivel pueden ser indicativos de su uso. Otros, lo recomiendan cuando la TA diastólica es igual o mayor de 110 mmHg.

1) HIDRALACINA:

Es el antihipertensivo mas mencionado para el tratamiento de la toxemia, se han diseñado dos esquemas de uso:

- Dosis: 5-10 mg IV con intervalos de 15-20 minutos hasta obtener una respuesta satisfactoria de TA 140/90.
- Dosis 2-5 mgrs., IV en bolos que pueden repetirse a los 20 minutos. Su único inconveniente, es que en nuestro hospital no cuenta con la presentación IV, solo VO.

2) NIFEDIPINA:

- Es el ideal para disminuir en forma rápida la hipertensión, mediante la administración sublingual de 10mg, con intervalos de 10-15 minutos hasta obtener una TA control. Previa reposición de líquidos.
- Nifedipina en dosis de 20-40 mgr. VO, cada 24 Hrs.

3) ALFAMETILDOPA:

- Dosis de 500 a 2000 mgrs en VO. en 24 horas.

4) METOPROLOL:

- Dosis: 100 a 200 mgrs. en 24 hrs. VO.

II) ANTICONVULSIVOS:

Se utilizan en la eclampsia y en la preeclampsia severa, cuando hay signos y síntomas de alarma para la inminencia de eclampsia, o agravación de la toxemia; como son: taquicardia, presión arterial diastólica mayor de 110mmHg taquipnea y/o disnea, oliguria, hematuria, proteinuria mayor de 3g/l, edema generalizado o por el contrario, datos de deshidratación y hemoconcentración severa, dolor epigástrico.

Los síntomas premonitorios más frecuentes de convulsiones son: Cefalea persistente (90%), trastornos visuales (40%) y dolor epigástrico. Alteraciones neurológicas manifestadas por irritabilidad, reflejos osterotendinosos aumentados, fasciculaciones, clonos. El propósito del tratamiento es conservar las funciones vitales en la embarazada; control de las convulsiones y prevención de su recurrencia; corrección de la hipoxemia y acidemia; control de la hipertensión intensa; y control de la hipertensión intracraneal.

Se emplean:

1) SULFATO DE MAGNESIO:

Es el recomendado. Existen varios esquemas de administración, en nuestro Hospital utilizamos los recomendados por Zuspan o Sibai.

- Régimen Intramuscular de Pritchard; Dosis de inicio 4 grs. IV administrado en 3 a 5 minutos + 10 grs, IM. Como dosis de saturación seguidos de 5 grs, IM como dosis de sostén cada 4 hrs.
- Régimen intravenoso de ZUSPAN: Se administran 4 grs IV en 10 minutos, dosis de saturación y posteriormente de 1 a 2 grs, cada hora como sostén.
- Régimen Intravenoso de Sibai: Se administran 6 grs IV en 10 minutos dosis de saturación y posteriormente 2 a 3 grs cada hora como sostén.

Cualquiera de los 3 esquemas se mantienen por 12-24 posterior a la presentación de la última convulsión.

2) DIFENILHIDANTOINA (DFH):

Anticonvulsivo y estabilizador de membrana. Se desconoce su mecanismo de acción.

Dosis de saturación: 7-15 mg/kg peso. IV DOSIS UNICA.
Mantenimiento 7 mg/kg dividido en 3 dosis diarias por 48 hrs.

3) DIACEPAN:

Su dosis es de 5-10 mg IV directos para yugular la crisis.

III) TRATAMIENTO ANTIEDEMA CEREBRAL:

1) MANITOL:

Diurético osmótico. Se utiliza ya que se repuso volumen. Dosis: 0.5 gr/kg de peso IV c/12 hrs.

2) CORTICOIDES:

Acción antiinflamatoria, antiedema y estabilizador de membrana.

- Dexametasona: Dosis inicial: 0.2 mg/kg IV
- Mantenimiento: 0.1 mg/kg cada 6 hrs. IV
- Metilprednisolona: Dosis inicial: 0.5 mg/kg de peso IV.
Dosis Sostén: 0.1 mg/kg de peso IV.

Se mantiene el tratamiento durante 48 horas, junto con la DFH.

D) PROTOCOLO DE PITTSBURGH:

Cuando a pesar del manejo previo, las pacientes persisten con convulsiones hacen necesario el empleo de barbitúricos y miorelajantes. Requiriendo intubación y asistencia ventilatoria mecánica.

Para ellos se administran 2 gr de tiopental diluido en 500 cc de sol glucosada al 5%: 1 ampula de pavulón (1 a 2 mg/ml) IV c/4-6 hrs., y se infunde a dosis respuesta, manteniendo este coma barbitúrico por 48 hrs., aproximadamente.

Para la reposición del volumen se recomiendan soluciones glucosadas o soluciones de Ringer Lactato con 5% de glucosada a razón de 60-150 ml/hrs.

En casos de trombocitopenia y alteración de los mecanismos de coagulación, con manifestaciones de destrucción anormal de los eritrocitos (hemólisis microangiopática) o sin ella, un tratamiento con heparina, fracciones de sangre fresca, plasma fresco congelado, albúmina, plaquetas, fibrinógeno y los factores específicos de la coagulación que sean necesarios se deben utilizar.

Todo lo anterior se utiliza como monitoreo de electrocardiograma (ECG), electroencefalograma (EEG), Electrólitos séricos y PVC. Una vez estabilizada hemodinámica y neurológicamente la paciente, se procede a dar tratamiento de la ETG: Evacuación uterina o histerectomía.

SEGUIMIENTO

La cuantificación de la subunidad B (beta) de HGC es la llave para el seguimiento adecuado. (3,19).

La mayoría de los autores recomiendan:

- 1) Exámen médico pélvico con un intervalo de 1 semana en las primeras 4 semanas para evaluación continua de la regresión uterina y ovárica, así como el USG pélvico.
- 2) R.I.A. sérico de Fracción B de HGC a intervalos de 1 semana. Las primeras 4 semanas y posteriormente c/2 semanas hasta las 12 semanas, a partir del cual será cada mes hasta el 6° mes y después cada seis meses hasta completar los 2 años.
- 3) Pruebas de Funcionamiento Hepático periódicos cada mes los primeros 3 meses.
- 4) Tele de torax a intervalos de 4 semanas, los primeros 3 meses; y trimestral los siguientes 9 meses. Se deben incluir pacientes tratadas con histerectomía.
- 5) El control de la fertilidad es indispensable aunque existe discrepancia en cuanto al tiempo de este, la cual dependerá de la edad, deseo de fertilidad y evolución de la enfermedad.

El seguimiento continuo hasta que aparece la regresión espontánea (Valores de HGC sérica no medibles o menores de 5 mUI/ml; o 3 pruebas consecutivas negativas) con intervalo de 1 semana. O bien, se decide instituir quimioterapia ante la evidencia de ETG maligna (19).

* No existe un criterio conforme en el manejo del control de fertilidad en la paciente con ETG.

PRONOSTICO

Se espera que después de la evacuación de un embarazo molar completo, entre el 15 a 25 % de las pacientes desarrollen ETG persistente; mientras que para la mola parcial es de 9.9% según lo encontrado por Berkowitz difieren un poco sobre la incidencia de ETG Persistente después de mola hidatidiforme parcial, ellos reportan en 1994 un 4% (menor a lo encontrado en 1985 por ellos mismos) y concuerdan con un 20% para la mola completa. (57)

El crecimiento ovárico bilateral y el mayor tamaño uterino proporcionan un incremento potencial para desarrollar secuelas malignas. Acosta-Sison y otros investigadores después, notaron un tamaño uterino mayor en las pacientes con mola hidatidiforme y preeclampsia, así mismo Newman y Eddy para la asociación de mola hidatidiforme y preeclampsia -eclampsia (19,26,35,55).

La persistencia de quistes tekaluténicos de 8 o más centímetros en un 49% coincidieron con secuelas malignas de ETG (19), en tanto que el 67 % de pacientes que presentaron ETG persistente posterior a la eclampsia complicando un embarazo molar tuvieron quistes tekaluteínicos.

El desarrollo de sintomatología pulmonar aguda después de la evacuación de la mola, ha sido asociada con un incremento en la incidencia de ETG persistente. De las pacientes con eclampsia y mola, un 50% lo presentan después de la evacuación molar (26).

Se ha comprobado que en la mola hidatidiforme primaria se observan 3 diferentes comportamientos:

1°) Pacientes con remisión espontánea después de la evacuación uterina de mola hidatidiforme: 80%;

2°) Pacientes con ETG persistente, sin evidencia de metastásis, tratadas con quimioterapia: 16%;

3°) Pacientes con enfermedad molar demostrada después de embarazo molar primario: 4% (19).

La enfermedad trofoblástica de repetición varía en su incidencia, de 2.5% a 15% observándose un incremento en años recientes, según se puede ver en el cuadro No. 6. Se ha reportado que en la ETG de repetición hay hasta un 44.4% de presentación de preeclampsia. "A mayor número de embarazos molares menos oportunidades de embarazo normal". (7,11,12).

FRECUENCIA DE MOLA DE REPETICIÓN REPORTADA EN MEXICO

INSTITUCION	AUTOR	AÑO	FRECUENCIA
HOSPITAL DE LA MUJER	SANDOVAL	1980	1:33 molas 6.0%
HOSPITAL DE LA MUJER	PEREZ A.	1982	1:16 molas 3.0%
HOSPITAL G-O No. 4 IMSS	DOMINGUEZ G.	1988	12.30%
HOSPITAL DE LA MUJER	PINEDA P.	1992	1:7 molas 15.5%

CUADRO No. 6

(7,11,12)

OBJETIVOS

- 1) **Actualizar la información existente en nuestro país sobre esta asociación.**
- 2) **Conocer la incidencia de la asociación de ETG complicada con Preeclampsia-eclampsia.**
- 3) **Averiguar si hay implicaciones derivadas de esta asociación.**
- 4) **Determinar el grupo de edad en que se presenta con mas frecuencia esta patología.**
- 5) **Identificar factores epidemiológicos de riesgo para ETG complicada con preeclampsia- eclampsia.**
- 6) **Estimar los días de estancia hospitalaria**
- 7) **Conocer la mortalidad.**
- 8) **Determinar los factores que dificultan el seguimiento.**
- 9) **Promover la creación de centros de registro para el control de ETG en los principales núcleos de población.**

BENEFICIOS

- 1) **Conocer las complicaciones de esta asociación para dar mayor calidad de atención.**
- 2) **Detección oportuna de los factores de riesgo para diagnóstico y tratamiento oportuno.**
- 3) **Diminuir la morbi-mortalidad que conllevan.**

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio retrospectivo, longitudinal, de tipo descriptivo, de pacientes que presentaron. ETG asociada con Preeclampsia-eclampsia y que acudieron al HOSPITAL DE LA MUJER, DE LA SECRETARIA DE SALUD en el periodo comprendido del 1º de marzo de 1991 al 28 de febrero de 1994.

Se revisaron 232 expedientes clinicos con diagnóstico de ETG y se estudiaron 17 casos, utilizando como criterio de inclusión el diagnóstico definitivo de ETG complicado con preeclampsia.eclampsia documentado por clínica, laboratorio, y/o reporte histopatológico.

En este lapso de 3 años, hubo en el Hospital de la Mujer un total de 39,755 egresos obstétricos, reportándose una relación mola/embarazo 1: 171 y mola aborto 1:21, al mismo tiempo se encontró una relación preeclampsia/embarazo de 1:11 y eclampsia/embarazo de 1:361.

Nosotros encontramos un 7.33% de ETG complicada con Preeclampsia, con una relación de 1:13 gestaciones molares y de estas, un 23.5% fue en mola de repetición, con una relación mola de repetición / mola 1:23; y relación embarazo molar con preeclampsia de 1:205.

Tomando las siguientes variables de la historia clinica:

- 1) Edad
- 2) Estado civil
- 3) Escolaridad
- 4) Ocupación
- 5) Nivel socioeconómico
- 6) Numero de gestaciones
- 7) Antecedentes de la ETG previa
- 8) Edad gestacional
- 9) Altura del fondo uterino.
- 10) Presencia o ausencia de quistes tecalutcinicos

- 11) **Cuantificación del sangrado -mínimo, moderado, abundante.**
- 12) **Se tomaron en cuenta los síntomas y signos de preclampsia-eclampsia:**
 - * Acufenos
 - * Fosfenos.
 - * Cefalea.
 - * Hiperreflexia
 - * Crisis convulsivas
- 13) **Hiperemesis gravídica**
- 14) **De los resultados de gabinete y laboratorio se recabaron los resultados de:**
 - **Biometría Hemática;**
 - **Química Sanguínea;**
 - **EGO;**
 - **Ultrasonido (USG) pélvico y abdominal;**
 - **Telerradiografía de torax**
 - **Grupo y Rh de la paciente y su pareja;**
 - **Determinaciones de Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC) en orina de 24 horas preevacuación.**
 - **Determinación de subunidad B (beta) de HGC en sangre, preevacuación.**
 - **Pruebas de funcionamiento hepático.**
 - **Cuantificación de albúmina en orina de 24 horas.**
 - **Reporte histopatológico de mola parcial o completa y su grado de hiperplasia.**
- 15) **Terapéutica previa a la resolución.**
- 16) **Vía de resolución de la ETG**
 - **LUI**
 - **LUI más aspiración.**
 - **Histerectomía**
- 17) **Días de estancia hospitalaria: puerperio fisiológico, terapia intermedia, terapia intensiva.**
- 18) **Tiempo de seguimiento.**

SEGUIMIENTO DE LA TOXEMIA:

En las consultas de seguimiento se mantuvieron 9 pacientes; con cifras tensionales diastólicas de 80 mmHg 7(77.8%); de 70 mmHg 1 (11.11%); y de 60 mmHg 1 (11.11%).

QUIMIOTERAPIA:

Se aplicó a las 3 (33.33%) que desarrollaron ETG persistente: 3 ciclos a 2 (22.22%) y 1 (11.11%) apenas había concluido el primer ciclo con methotrexate más Acido Fólico, esta última aún continuaba en control al cierre del presente estudio.

Presentaron efectos adversos a la quimioterapia: náuseas 2 (22.2%) y neutropenia 2 (22.2%).

CONTROL DE FERTILIDAD:

Se realizaron como método de control de fertilidad Salpingoclasia bilateral tipo Pomeroy en 5 (29.41%); colocación de DIU en 2 (11.76%); se recomendó uso de métodos de Barrera en 8 (47.06%); y se efectuó histerectomía en 2 (11.76%) como tratamiento quirúrgico de la ETG. CUADRO No. 30. GRAFICA No. 11.

METODOS DE CONTROL DE FERTILIDAD

METODO	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
<i>SCB</i>	5	29.41%
<i>DIU</i>	2	11.76%
<i>Barrera</i>	8	47.06%
<i>Otro</i>	2	11.76%
TOTAL	17	100%

* Se realizó histerectomía como tratamiento quirúrgico de la ETG

CUADRO No. 30

RESULTADOS

EDAD:

La edad de las pacientes fluctuó entre 17 a 47 años, distribuidas en menores de 20 años: 4 pacientes (23.52%); de 20 a 30 años: 7 (41.6%); de 30 a 40 años (23.52%), y mayores de 40 años, 2 (11.76%). CUADRO No. 7. GRAFICA No. 1

CUADRO No.7

GRUPO DE EDAD	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
15 a 18	2	11.76%
19 a 20	2	11.76%
21 a 25	4	23.52%
26 a 30	3	17.64%
31 a 35	3	17.64%
36 a 40	1	5.88%
Mas de 40	2	11.76%
TOTAL DE PACIENTES	17	100%

ESTADO CIVIL:

De las pacientes atendidas 7 (41.17%) estuvieron casadas; 2 (11.76%) solteras y 8 (47.05%) viven en unión libre. GRAFICA No. 2

ESCOLARIDAD:

Su escolaridad fue nula en 1 (5.8%); con primaria incompleta 4 (23.5%); primaria completa 5 (29.4%); con educación secundaria 5(29.4%) y con estudios de preparatoria o más: 2 (11.7%). CUADRO No. 8. GRAFICA No.3

ESCOLARIDAD

NIVEL ACADÉMICO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Analfabetas</i>	1	5 80%
<i>Primaria incompleta</i>	4	23 52%
<i>Primaria completa</i>	5	29 41%
<i>Secundaria</i>	5	29 41%
<i>Profesional</i>	2	11 70%

NIVEL SOCIOECONÓMICO:

En 14 (82.35%) fue bajo, en 3 (17.65%) medio, ninguna tuvo nivel socioeconómico alto. GRAFICA NO. 4

GESTACIONES:

Entre los antecedentes ginecoobstétricos que se investigaron fueron: A) Numero de gestaciones. B) Características de la terminación de estas. Un 17.6% (3) fue primigesta; 23.5% (4) secundigesta; 11.7% (2) trigesta y 47.05% (8) multigesta, dentro de ellas, una gran multigesta con 16 embarazos.

CUADRO NO. 9 GRAFICA No. 5

NÚMERO DE GESTACIONES						
Número de gestación	1	2	3	4-5	6-7	Más de 10
<i>Numero de pacientes</i>	3	4	2	4	3	1
<i>Porcentaje</i>	17.6	23.5	11.7	23.5	17.6	5.8

CUADRO No.9

GESTACIONES MOLARES PREVIAS

De las 17 pacientes, (100%), 4 (23.52%) tuvieron una gestación molar previa. Cuadro No. 10

ANTECEDENTES OBSTETRICOS					
CASO	No. DE GESTACIONES	PARTOS	CESAREAS	ABORTO	MOLA PREVIA
1	II	0	(OBITO)	0	0
2	VI	IV	0	I	I
3	VI	IV	0	I	I
4	I	0	0	0	0
5	II	0	0	I	I
6	II	I	0	0	0
7	I	0	0	0	0
8	I	0	0	0	0
9	IV	II	0	I	I
10	XVI	XVI	0	I	0
11	II	I	0	0	0
12	X	IX	0	0	0
13	V	III	0	I	0
14	IV	III	0	0	0
15	III	I	I	0	0
16	IV	III	0	0	0
17	III	0	II	0	0

CUADRO No. 10

ESTANCIA HOSPITALARIA:

Fue de 5 a 18 días; pacientes con duración menor de 7 días 5 (29.41%); con hospitalización de 8 a 14 días 10 (58.82%); con más de 14 días 2(11.76%). CUADRO No. 11 y 12.. GRAFICA No. 6

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA				
DIAS	5-7	8-10	11-13	14-18
<i>Numero de pacientes</i>	5	4	5	3
<i>Porcentaje</i>	29.41	23.53	29.41	17.64

CUADRO 11

DIAS DE ESTANCIA POR SERVICIO

CASO No.	TOTAL DIAS	OBSTETRICIA	TERAPIA	
			INTENSIVA	INTERMEDIA
1	12	7	5	0
2	18	13	5	0
3	7	7	0	0
4	8	8	0	0
5	12	5	3	4
6	12	12	0	0
7	7	5	1	1
8	8	8	0	0
9	16	5	0	11
10	14	9	5	0
11	5	5	0	0
12	11	11	0	0
13	7	5	1	1
14	8	8	0	0
15	7	3	2	2
16	11	11	0	0
17	8	8	0	0

CUADRO No. 12

OCUPACIÓN DE SERVICIOS:

Ameritaron ingreso al servicio de terapia intensiva 8 pacientes (47.06%); a terapia intermedia 5(29.41%); hospitalizadas en piso de obstetricia 9 (52.94%).
CUADRO No. 13.

OCUPACION DE SERVICIOS EN DIAS			
TOTAL DIAS HOSPITALIZACION	OBSTETRICIA	TERAPIA	
		INTENSIVA	INTERMEDIA
12	7	5	0
18	13	5	0
12	5	3	4
7	5	1	1
16	5	0	11
14	9	5	0
7	5	1	1
7	3	2	2

EL RESTO DE LAS PACIENTES NO REQUIRIÓ HOSPITALIZACION EN TERAPIA INTENSIVA O INTERMEDIA Y PERMANECIO EN PISO DE OBSTETRICIA

CUADRO No. 13

SIGNOS Y SINTOMAS QUE MOTIVARON LA CONSULTA:

La razón de buscar asistencia médica por parte de estas pacientes fueron uno o varios de los siguientes:

- 1) Sangrado intermitente en 14 pacientes (82.35%), de las cuales presentaron sangrado en cantidad escasa 13 (76.47%); y abundantes 1 (5.88%).
- 2) Amenorrea secundaria 11 pacientes (64.71%).
- 3) Hiperemesis 3 pacientes (17.65%).
- 4) Dolor tipo cólico en hipogastrio 2 pacientes (11.76%).
- 5) Edema 2 pacientes (11.76%) de los cuales fue moderado en 1 (5.88% y severo en otro (5.88%).
- 6) Expulsión de vesículas en su domicilio 1 pacientes (5.88%).
- 7) Acufenos 1 paciente (5.88%)
- 8) Hallazgo ultrasonográfico en control prenatal 2 pacientes (11.76%) una de la cuales tenía antecedente de una gestación molar.
- 9) Remitida por médico particular por persistir con niveles elevados de HGC posterior a la evacuación de mola 1 paciente (5.88%). CUADRO No. 14 y 15.

SIGNOS Y SINTOMAS AL INGRESO A URGENCIAS

SIGNOS Y SINTOMAS	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
<i>SANGRADO INTERMITENTE</i>	14	82.35%
<i>Amenorrea Secundaria</i>	11	64.71%
<i>Hiperemesis</i>	3	17.65%
<i>Dolor en Hipogastrio</i>	2	11.76%
<i>Edema</i>	2	11.76%
<i>Expulsión de vesículas</i>	1	5.88%
<i>Acufenos</i>	1	5.88%
<i>Hallazgo Ultrasonográfico</i>	2	11.76%
<i>Remitida por Medico Particular</i>	1	5.88%

CUADRO No. 14

SIGNOS Y SINTOMAS QUE MOTIVARON LA CONSULTA

CASO No.	SANGRADO			AMENORREA 2*	HIPEREMESIS	DOLOR	EDEMA		EXPULSION	ACUFENOS VESICULAS	USG ***
	*L	*M	*S				M	S			
1	X			X		X					
2	X			X							
3	X			HALLAZGO USG EN CONTROL PRENATAL							X
4	X			X							
5	X			X			X				
6	X			X							
7	X			X					X		
8	X			X				X		X	
9	ASINTOMATICA REMITIDA POR MEDICO PARTICULAR POR HGC ELEVADOS POSTLUI										
10	X			X	X						
11	X		X	X							
12	X			X							
13	X			X							
14	HALLAZGO USG EN CONTROL PRENATAL										
15	X			X							X
16	X			X							
17	X			X		X					
TOTAL	13	0	1	11	3	2	1	1	1	1	2

*** USG ULTRASONOGRAFIA
 *L LEVE
 *M MODERADO
 *S SEVERO
 HGC ELEVADOS DESPUES DE 6 SEMANAS POSTLUI POR EMBARAZO MOLAR

CUADRO No. 15

DIAGNOSTICO DE INGRESO:

El diagnóstico de ingreso en el servicio de urgencia y admisión del hospital fueron:

- 1) ETG en 8 (47.06%).
- 2) ETG más hiperemesis gravidica en 2 (11.76%).
- 3) ETG con PREECLAMPSIA EN 3 (17.65%). (uno (5.88%) ingresó con diagnóstico ambiguo entre placenta previa sangrante + obito + toxemia leve versus ETG con preeclampsia).
- 4) ETG de repetición en 1 (5.88%).
- 5) Amenaza de aborto en 1 (5.88%).
- 6) Aborto incompleto del II trimestre en (5.88%)
- 7) ETG persistente 1 paciente (5.88%) CUADRO No. 16. GRAFICA No.7

DIAGNOSTICO DE INGRESO		
DIAGNÓSTICO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
<i>ETG con Preeclampsia</i>	3	17.65%
<i>ETG sin Preeclampsia</i>	8	47.06%
<i>ETG con Hiperemesis</i>	2	11.76%
<i>ETG persistente</i>	1	5.88%
<i>ETG de repetición</i>	1	5.88%
<i>Aborto Incompleto II Trimestre</i>	1	5.88%
<i>Amenaza de aborto</i>	1	5.88%
TOTAL	17	100%
* 1 (5.88%) ingresó con diagnóstico ambiguo entre placenta previa sangrante+Obito+Preeclampsia leve versus ETG con preeclampsia		

CUADRO No. 16

EDAD GESTACIONAL:

La edad gestacional a su ingreso al Hospital varió de 8 a 23 semanas, distribuidas en menos de 13 semanas 3(17.65%); de 14 a 20 semanas 9(52.94%); más de más semanas 2 (11.76%); y en 3 pacientes se desconoce la edad gestacional porque 1(5.88%) se encontraba en amenorrea por lactancia, otra (5.88%) perimenopáutica y la otra ETG era persistente. CUADRO No. 17.

TAMAÑO UTERINO:

El tamaño uterino se tomó del procedimiento quirúrgico. CUADRO No.
EDAD GESTACIONAL Y ALTURA DEL FONDO UTERINO

CASO No.	EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	ALTURA UTERINA EN CENTIMETROS
1	17	28
2	22	24
3	13	20
4	16	18
5	19	25
6	8.3	15
7	18	20
8	16	18
9	¿ ? +	10
10	¿ ? ++	23
11	19	14
12	23	12
13	19	18
14	16.6	15
15	18	15
16	12	16
17	¿ ? +++	14

+ ETG PERSISTENTE, SEIS SEMANAS POSTLUI
++ PERIMENOPAUSICA
+++ LACTANDO

17. CUADRO 17

QUISTES TECALUTEINICOS:

Se reportaron quistes tecluteinicos en 6(35.29) pacientes, siendo unilateral en 3 y bilateral en otras 3(17.65%) pacientes. CUADRO No. 18. No se consiguio tamaños en expedientes.

QUISTES TECALUTEINICOS

NO		SI		UNILATERAL		BILATERAL	
NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%
11	64.7	6	35.2	3	17.6	3	17.6

CUADRO No. 18

TRATAMIENTO MÉDICO PREEVACUACIÓN:

Se emplearon soluciones parenterales hipertónicas en 13 pacientes (76.47%); antihipertensores en 9 (52.94%); se les hemotransfundieron paquetes globulares a 12 (70.59%); a 7 pacientes (41.18%) de 1 a dos unidades; a 5 (29.41%) de 3 a 5.

Se usó plasma fresco congelado en 7 mujeres (41.18%); en 1 (5.88%) 2 unidades; en 2 (11.76%) de 3 a 5; en 3 pacientes (17.65%) de 6 a 10 unidades; y en 1 (5.88%) fueron necesarios 11 unidades. CUADRO No. 19.

SOLUCIONES UTILIZADAS	NO	SI	UNIDADES UTILIZADAS			
			1 a 2	3 a 5	6 a 10	Mas de 10
<i>Sol Parenteral</i>	4	13				
<i>Antihipertensores</i>	8	9				
<i>Paquetes Globulares</i>	5	12	7	5	0	0
<i>P.F.C</i>	10	7	1	2	3	1

CUADRO No. 19

GRUPO SANGUINEO:

El grupo "O" Rh positivo se encontró en 11(64.71%); el grupo "A" Rh positivo en 3 (17.65%); el "A" Rh negativo en 1 (5.88%); el grupo "B" Rh positivo en 1 (5.88%); y se ignora en 1 (5.88%). El grupo y RH de la pareja sexual se ignora en 8 (47.6%); se indentificó el "O" Rh positivo en 7 (41.18%); el "A" Rh positivo en 1 (5.88%) y "B" Rh positivo en 1 (5.88%). CUADRO No. 20.

GRUPO Y Rh		
CASO No.	ELLA	PAREJA
1	ORh +	SE IGNORA
2	ARh +	SE IGNORA
3	ORh +	SE IGNORA
4	ARh +	SE IGNORA
5	BRh +	ORh +
6	ORh +	ORh +
7	ARh -	SE IGNORA
8	SE IGNORA	SE IGNORA
9	ORh +	ORh +
10	ORh +	ORh +
11	ARh +	ARh +
12	ORh +	SE IGNORA
13	ORh +	ORh +
14	ORh +	ORh +
15	ORh +	SE IGNORA
16	ORh +	BRh +
17	ORh +	ORh +

CUADRO No. 20

NIVELES DE HGC EN ORINA PREEVACUACIÓN:

Se determinó la HGC en orina de 24 hrs. en 12 (70.59%); no se realizaron en 5 (29.41%); por tener fracción B en 2 (11.76%), de ellas , y, no se localizaron los reportes en 3 (17.65%) (ni de HGC en orina de 24 hrs., ni fracción B).

Se encontraron valores máximos de +500,000 UI/L. en 7 (41.18%); +250,000 y menos de 500,000 UI/L. en 2 (11.76%); +10,000 y menos de 25,000 UI/L en 1 (5.88%); +1000 UI/L en 2 (11.76%). CUADRO No. 21.

PREEVACUACION	
HGC EN ORINA 24 HORAS	
CASO No.	NIVELES HGC UI/L
1	+ 500,000
2	NO REALIZO
3	+ 500,000
4	+ 500,000
5	NO REALIZO
6	+250,000 PERO - 500,000
7	NO REALIZO
8	+ 500,000
9	+ 1,000 PERO - 10,000
10	+10,000 PERO - 25,000
11	NO REALIZO
12	+250,000 PERO - 500,000
13	NO REALIZO
14	+ 500,000
15	+ 1,000 PERO - 10,000
16	+ 500,000
17	+ 500,000

CUADRO No. 21

NIVELES DE FRACCIÓN B SERICA PREEVACUACIÓN:

La cuantificación sérica de subunidad B fue de 25,929,810 mU/ml la máxima y la mínima de 12 346 mU/ml. CUADRO No. 22

CUANTIFICACION DE SUBUNIDAD BETA PREEVACUACIÓN

CASO No.	FRACCIÓN B (BETA) mU/ml
1	2782575
2	NO SE REALIZO
3	96320
4	5943227
5	120000
6	NO SE REALIZO
7	NO SE REALIZO
8	NO SE REALIZO
9	51456
10	102400
11	NO SE REALIZO
12	4263393
13	25929810
14	2941451
15	12346
16	NO SE REALIZO
17	NO SE REALIZO

CUADRO No. 22

PRESION ARTERIAL AL INGRESO AL HOSPITAL:

Tuvieron valores de 110/70 mm/Hg: 3 (17.65%); de 110/80 mmHg: 2 (11.76%); 130/80 mmHg: 1(5.88%); 130/90 mmHg: 3(17.65%); 140/90 mmHg: 1(5.88%); 150/90 mmHg: 1 (5.88%); 140/100mmHg: 1 (5.88%); 150/100 mmHg: 2 (11.76%); 160/110 mmHg: 1 (5.88%); 170/120 mmHg: 1 (5.88%); y 190/120 mmHg: 1 (5.88%). CUADRO 23.

PRESION ARTERIAL:

Tuvieron 120/100 mmHg: 1 que equivale a 5.88%; 140/100 mmHg: 1 (5.88%); 150/100 mmHg: 3 (17.65%); 160/100 mmHg: 1(5.88%); 170/100 mmHg: 1 (5.88%); 200/130 mmHg: 1 (5.88%); las restantes 9 (52.94%) no ameritaron cuidados intensivos. CUADRO No. 23.

PRESION ARTERIAL EN mmHg

CASO No.	INGRESO A URGENCIAS	INGRESO A UCI*
1	110/80	200/130
2	130/80	150/100
3	150/100	NO REQUIRIO
4	110/70	NO REQUIRIO
5	190/120	170/100
6	130/90	150/100
7	110/70	160/100
8	140/90	NO REQUIRIO
9	150/90	120/100
10	110/80	150/100
11	140/100	NO REQUIRIO
12	160/110	NO REQUIRIO
13	110/70	NO REQUIRIO
14	130/90	NO REQUIRIO
15	170/120	140/100
16	150/100	NO REQUIRIO
17	130/90	NO REQUIRIO

* Ingreso a Terapia Intensiva y/o a Terapia Intermedia

CUADRO No. 23

SINTOMAS Y SIGNOS: DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA.

- Síntomas de vasoespasmos:
Acúfenos en 4(23.53%) fosfenos 3 (17.65%); Cefales 11 (64.71%).
CUADRO No. 24
- Alteraciones visuales:
Estuvieron ausentes en 16 (94.12%); se manifestó como visión borrosa en 1 (5.88%). CUADRO No. 24.
- Hiperemesis:
Se manifestó en 8 (47.06%); ausente en 9 (52.94%).
CUADRO No. 24
- Asintomáticas:
Sin síntomas de vaso espasmo, alteraciones visuales, ni hiperemesis 3 (17.65%)

REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS PROFUNDOS:

Reportado como normales en 7 (41.18%) aumentado (+): 4 (23.53%); aumentados (++) : 5 (29.41%); aumentados (+++) : 1 (5.88%). CUADRO No. 24 y 25.

SIGNOS Y SINTOMAS		
SINTOMAS Y SIGNOS	SI	NO
<i>Acufenos</i>	4 (23.53%)	13 (76.47%)
<i>Fosfenos</i>	3 (17.65%)	14 (82.35%)
<i>Cefales</i>	11(64.71%)	6 (35.29%)
<i>Alteraciones Visuales</i>	1 (5.88%)	16(94.12%)
<i>Hiperemesis</i>	8(47.06%)	9 (52.94%)
<i>Alteración de Reflejos Osteotendinosos</i>	10 (58.82%)	7 (41.18%)

CUADRO No. 24

HIPERREFLEXIA OSTEOTENDINOSA PROFUNDA

CARACTERÍSTICAS	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Aumentados (·)</i>	4	23.53%
<i>Aumentados (· ·)</i>	5	29.41%
<i>Aumentados (· · ·)</i>	1	5.88%
TOTAL	10	59%

CUADRO No. 25

CORRELACIÓN ULTRASONOGRAFICA:

USG Compatible con ETG en 15 (88.24%); en 2 (11.76%) no se realizó.

RX TORAX PREEVACUACIÓN:

Reportadas normales 15 (88.24%); en 2 (11.76%) no se realizaron.

VIA DE RESOLUCIÓN:

Se utilizó aspiración endouterina y/o legrado instrumental en 15 (88.23%); Histerectomía en 2 (11.76%).

HISTOPATOLOGÍA:

El informe histopatológico reportó mola completa en 12 (70.59%); mola parcial en 3 (17.65%); se ignora en 2 (11.76%) (1 (5.88%) por LUI extrahospitalario y 1 (5.88%) por "material inadecuado", diagnóstico morfológico), CUADRO No. 26. GRAFICA No. 8

TIPO DE EMBARAZO MOLAR POR HISTOPATOLOGIA

	No. PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Mola Completa</i>	12	70.59%
<i>Mola Parcial</i>	3	17.65%
<i>Se ignora</i>	2*	11.76%
TOTAL	17	100%

* Se ignora en 1 por Lui Extrahospitalario y en otro por "material inadecuado" diagnóstico morfológico.

CUADRO No. 26

GRADO DE HIPERPLASIA:

Se reportó hiperplasia leve en 4 (23.53%); hiperplasia moderada en 11 (64.11%); e hiperplasia grave en ninguna. Se ignora en 2 (11.76%) CUADRO No. 27. GRAFICA No. 9

GRADO DE HIPERPLASIA

<i>Leve</i>	4	23.53%
<i>Moderada</i>	11	64.71%
<i>Grave</i>	0	0
<i>Se ignora</i>	2*	11.50%

* Se ignora en 1 por Lui Extrahospitalario y en otro por "Materia inadecuado" Diagnóstico Morfológico

CUADRO No. 27

EXAMENES DE LABORATORIO:

- Pruebas de Funcionamiento Hepático:

Reportadas como normales 12 (70.59%); y Alteradas 5 (29.41%)(elevadas la fosfatasa y bilirrubinas).

ALBUMINURIA:

- Positiva en 14 (82.35%), negativa en 3 (17.65%).

CUADRO No. 28

EXAMENES DE LABORATORIO DURANTE ESTANCIA HOSPITALARIA

EXAMEN	NORMAL	ALTERADOS
<i>Pruebas funcionamiento hepático</i>	12 (70.59%)	5 (29.41%)
<i>Albuminuria</i>	negativa 3 (17.65%)	positiva 14 (82.35%)

CUADRO No. 28

SEGUIMIENTO:

Hasta marzo de 1994 estaban aún en seguimiento de la evolución tras la resolución quirúrgica 9 (52.94%); habían abandonado 8 (47.06%), de las cuales 3 (17.65%) lo hicieron posterior a la primera determinación de HGC (fracción Beta) negativa; y las otras 5 (29.41%) desertaron postevacuación.

La primera titulación negativa ocurrió a los 14 días postevacuación en 1 (5.88%); a los 30 días en 3 (17.65%); a los 60 días en 3 (17.65%); a los 120 días en 1 (5.88%); a los 180 días en 1 (5.88%); a los 180 días en 1 (5.88%).
CUADRO No. 29. GRAFICA No. 10.

NEGATIVIZACIÓN DE FRACCIÓN B EN HGC POSTEVACUACION

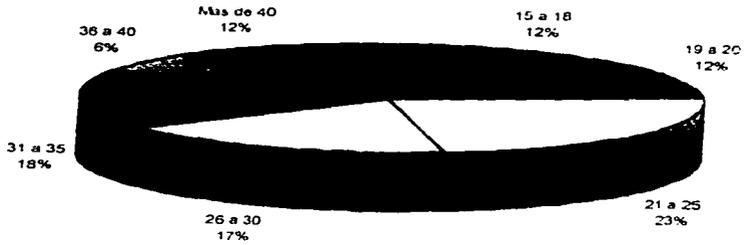
TIEMPO (DIAS)	No. PACIENTES	PORCENTAJE
14	1	5.88
30	3	17.65
60	3	17.65
120	1	5.88
180	1	5.88
TOTAL	9	52.94%

CUADRO No. 29

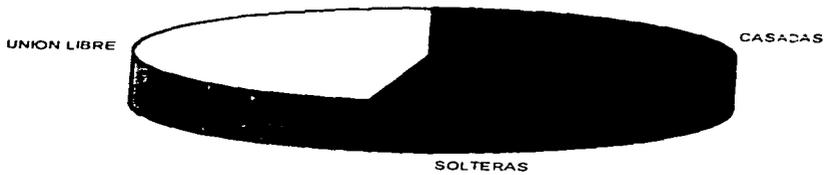
Se negativizaron los valores de HGC en 9 pacientes que equivale a 52.94% y no se negativizaron en 3 (17.65%).

De las que permanecieron positivas, desarrollaron ETG persistente 3 (33.33%); y una de ellas evolucionó a ETG metastásica de bajo riesgo por metastásis de bajo riesgo por mestastásis a vagina.

**GRAFICA No. 1
EDAD**

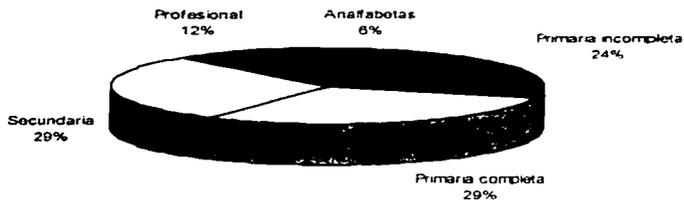


**GRAFICA 2
ESTADO CIVIL**

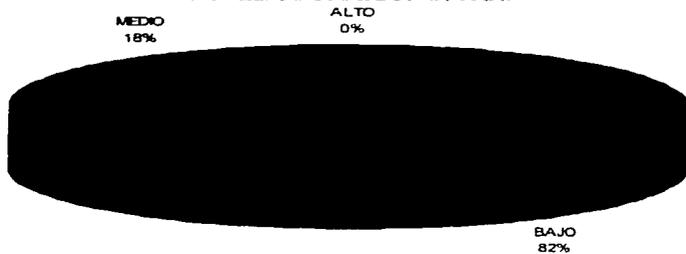


UNION LIBRE 47%
CASADA: 41%
SOLTERAS: 11.7%

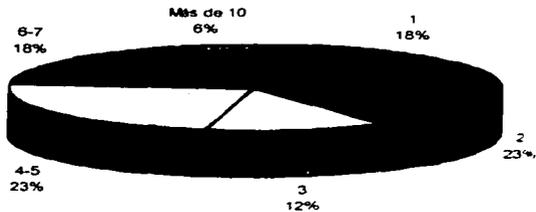
**GRAFICA No. 3
ESCOLARIDAD**



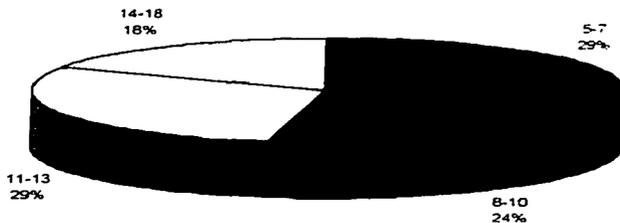
**GRAFICA No. 4
NIVEL SOCIOECONOMICO**



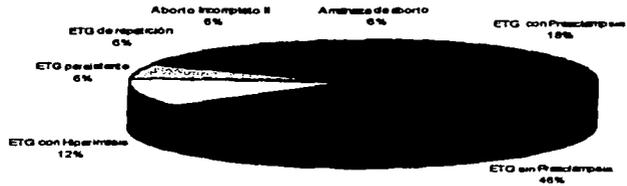
GRAFICA No. 5
NUMERO DE GESTACIONES



GRAFICA No. 6
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA



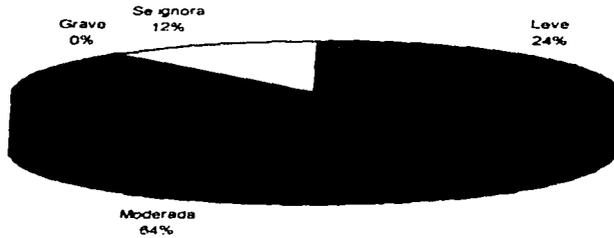
**GRAFICA No. 7
DIAGNOSTICO DE INGRESO**



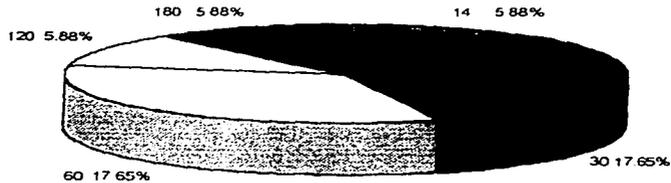
**GRAFICA No. 8
TIPO DE EMBARAZO MOLAR POR
Se ignora HISTOPATOLOGIA**



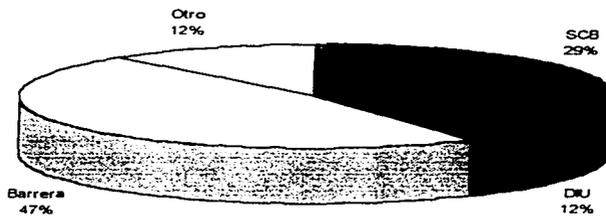
GRAFICA No. 9
GRADO DE HIPERPLASIA



GRAFICA No.10
NEGATIVIZACION DE FRACCIÓN B EN
HGC POSTEVACUACIÓN



GRAFICA No. 11
METODOS DE CONTROL DE FERTILIDAD



DISCUSION Y COMENTARIOS

En el trabajo realizado por nosotros, encontramos que a pesar de la cercanía el siglo XXI y los grandes logros en el campo de la medicina, aun nos es imposible la erradicación de la ETG y la preeclampsia, eclampsia, enfermedades conocidas desde principios de la humanidad; sin embargo, se espera que el avance que se tiene en la inmonocitogenética permita la prevención de ellas, en un futuro próximo. esto es basándose en lo expuesto anteriormente, ya que las similitudes de tejido trofoblástico en ambos padecimientos, permite inferir la presencia de uno o varios genes de activación para su manifestación ya sea como:

- Alteración en la división meiotica, dando lugar a células inactivas, diploides, tetraploides, etc.
- Ineficaz, invasión trofoblástica de la 2º migración con sus consecuentes efectos.
- Inmadurez del árbol trofoblástico, la cual puede ser valorada por acumulo de glucégeno, expresión prematura del antígeno Ca (21,32,34,42).

Asi mismo, los cambios bioquimicos e inmunológicos que pueden estar o no asociados al factor genético, aún se encuentra en el campo de la investigación.

La frecuencia de la ETG asociada a toxemia en esta tesis fue de 7.33% la cual esta relación con lo reportado en la literatura nacional disponible que es de 8 l (6). pero es menor al 12% de la literatura extranjera (g, lg).

La presencia de ETG en pacientes preeclámpticas fue de 0.49% la cual es muy similar al 0.5% reportado por García Flores de eclampsia con mola, en nuestro hospital, la cual, hasta el momento, no es posible comparar con otras casuísticas a nivel nacional ya que no existen (56).

La edad de presentación de la ETG corresponde a la edad reproductiva de la mujer, siendo mas frecuente en la tercera década de la vida correspondiendo a este grupo el 41.5% de nuestros pacientes (7, 12, 20, 26), coincidimos con los factores predisponentes conocidos, con los encontrados.

La gestación molar de repetición puede predisponer a la aparición molar, sin embargo, no hay consenso uniforme sobre ello, ya que en pacientes con embarazos molares de repetición no siempre se ha presentado esta complicación.(11)

La ETG asociada a toxemia se sugiere puede considerarse como factor de riesgo independiente para la evolución a ETG maligna (26), de nuestra casuística un 33.3% progreso a ETG persistente, asi mismo, la presencia de quistes tealuteinicos, se puede asociar a la aportación de ETG persistente.

Coincidimos con la potencialidad de aparición para una variedad maligna de la ETG mayor en la mola completa que en la parcial (3). Sin embargo en este estudio, se relaciona a la mola completa con la aparición de toxemia, mas que a la mola parcial, a diferencia de lo que ocurre en reportes de otros países (14). Quizas en nuestro medio esto pudiera estar ocurriendo ya que en nuestro país, a diferencia de naciones como Inglaterra y E. U. no se cuenta con información disponible al respecto, y muchos de los casos de ETG no son reportados a un Centro de Registro Estadístico, además que son pocas las Instituciones que empiezan a referir esta patología a centros de concentración como es el Hospital de la Mujer.

Y como comentarios finales, hacer hincapie en que en toda paciente con datos de preeclampsia-eclampsia antes de la semana 20 se debe sospechar ETG; y que en aquellas pacientes con ETG y datos de toxemia, tenemos la obligación de buscar quistes tealuteinicos, registrando las dimensiones, ya que en las pacientes estudiadas faltó este dato pronostico tan importante. Asi mismo, el seguimiento de HGC sérica (fracción B); y recabar el reporte histopatológico y genético para su clasificación adecuada.

En toda paciente con ETG complicada con preeclampsia que reúne uno o varios factores de mal pronóstico, debemos vigilar con más ahínco la aparición temprana de ETG maligna.

Todo lo anterior puede lograrse con un control prenatal óptimo y oportuno.

Y no olvidar la importancia de un método anticonceptivo durante el seguimiento para evitar errores diagnósticos que pueden ser muy lamentables para nuestra paciente en su salud general y reproductiva en particular, desgraciadamente, existe aún controversia en cuanto al método anticonceptivo ideal en aquellas que desean futuro reproductivo.

En cuanto a lo referente a morbilidad no hubo complicaciones severas no se presentaron trastornos renales, ni neurológicos permanentes; y en aquellos pacientes donde se utilizó quimioterapia sólo se presentaron náuseas y neutropenia; lo anterior puede ser explicado por el tamaño reducido de la muestra y el alto abandono del seguimiento, ignorándose que evolución tuvieron.

Es muy importante comentar que no se tuvo ningún caso de ETG con eclampsia en esta serie, lo cual puede ser atribuido a una adecuada atención médica al detectar oportunamente la preeclampsia y dar manejo específico para evitar su progresión.

RESUMEN

En nuestra tesis encontramos un 7.33% de ETG complicada con preeclampsia, con una relación de 1:13 gestaciones molares, y de estas, un 23.5% fue en mola de repetición, con una relación de mola de repetición/mola 1:23.

La relación de pacientes de embarazo molar con preeclampsia fue de 1:205 y con un índice de frecuencia de 0.49%.

En esta serie no hubo pacientes de ETG complicada con eclampsia.

EDAD:

La edad media correspondió a 28.6 años (con la menor de 17 y la mayor de 47 años, lo cual coincide con la edad reproductiva reportada de mayor incidencia tanto para la ETG como para la preeclampsia).

ESTADO CIVIL:

Los pacientes tuvieron vida sexual activa en unión libre 8 que equivale a 47%, casadas 7 (41%). El número de conyuges nunca se consigno en el expediente.

ESCOLARIDAD

Tuvieron escolaridad primaria completa o menor en un 58.89%, escolaridad media 35.29%, superior 5.88% lo que refleja el nivel socioeconomico débil.

ACTIVIDAD

Dedicados al hogar o labores afines (empleadas domesticas) en un 94.1%. Lo cual concuerda con los reportados en la literatura de que es mas frecuente en amas del hogar.

NIVEL SOCIOECONOMICO

El nivel socioeconómico bajo es casi el común denominador de todas las pacientes. y a su vez es un reflejo de todo lo anterior lo cual concuerde con lo que ya se sabe al respecto.

EDAD GESTACIONAL:

La edad gestacional en promedio fue de 17 semanas. con una minima de 8 y máxima de 23 semanas, de acuerdo con la literatura, ya que la gestación molar avanzada es la que tiene mayor oportunidad de cursar con preeclampsia-eclampsia.

ALTURA UTERINA:

Fue el promedio de 18 cm., cuyos valores extremos fueron de 10 y 28 cm. Correspondió a la edad gestacional en 7 (41%); lo que pudiera justificar la dificultad del diagnóstico cuando no se cuenta con USG mayor a la edad gestacional en 5 (29.4%); menor a lo esperado para la edad gestacional en 2(11.7%); y se ignora en 3 (17.6%) por desconocer la edad gestacional.

QUISTES TECALUTEINICOS:

Se reportaron en 6 pacientes (35%) de los cuales fueron bilaterales en 3 (17.6%) y unilaterales en 3 (17.6%). Y de las 3 pacientes que evolucionaron a ETG persistente, 2 fueron bilaterales y 1 unilateral. Desgraciadamente no se

consignaron medidas en los expedientes. Esto esta de acuerdo en que los quistes recaluteimicos son factor de pronóstico.

GRUPO SANGUINEO:

Se encontró el "0" en 11 (64.7%); el "A" en 4 (23.5%); el "B" en 1 (5.88%) y se ignora en 1(5.85) por que no se consignó en el expediente. De las pacientes que evolucionaron tórpidamente a ETG persistente -3 (17.6%)- una es grupo "A" y el de su pareja se ignora; las otras 2 son grupos "0" y su parejas respectivas son "B" y "0". No podemos concluir sobre el riesgo del grupo por ser muy pequeña la muestra.

HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA PREEVACUACION

En orina de 24 horas, los valores máximos encontrados fueron de mas de 500,000 UI/L y los mínimos de mas de 1000 pero menos de 10,000 UI/L, mientras que los niveles sericos de fracción beta los maximos fueron de 25.929,810 Mu/ml y los mínimos de 12 346 mU/ml.

De las pacientes con ETG persistente, solo hay reportes preevacuación de HGC en orina de 24 horas en 2 (66.6%) y fue de mas de 500,000 UI/L; en la otras (33.3%) no se encontro reporte en el expediente clinico de HGC en orina, ni de fracción betasérica, solo consignado como "elevada" en los reportes diarios todo lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura.

PRESION ARTERIAL

Al ingreso la TA promedio encontrada fue de 130/90 mm Hg, con cifras minimas de 110/70y máximas de 190/120 mmHg.

De las 8(47% que requirieron del servicio de terapia intermedia o intensiva, la TA media de ingreso a UCI fue de 150/100mm, con valores mínimos de 120/100 y máximos de 200/130 mmHg.

SINTOMAS Y SIGNOS EN RELACION A TA:

Los agrupamos en 4 bloques de acuerdo a las cifras tensionales arteriales a su ingreso a urgencias:

- 1°. Con cifras arteriales consideradas como fisiológicas adecuadas (110/70 a 130 80 mmHg), formado por 6 pacientes (35.2%), de las cuales manifestaban sintomatología vasoespasmódica desde cefalea hasta acufenos y/o fosfenos: 5(29.41%); asintomática estuvo 1(5.88%) y presentaron albuminuria 5(29.41%).
- 2°. Con cifras diastólicas de 90 mmHg, se encontraron 5(29.4%) de las que estuvieron sintomáticas con acufenos, fosfeno y cefalea pulsátil 2 (11.7%), y asintomáticas las restantes 3 (17.6%), todas las pacientes de este grupo tuvieron albuminuria.
- 3°. Se tomaron aquellas pacientes que presentaron TA diastólica de 100 mmHg; las cuales fueron 3 (17.6%), sintomática con acufenos, fosfenos y cefalea 1 (5.8%), y asintomáticas las otras 2 (11.7%); albuminuria sólo 1 (5.8%).
- 4°. Se incluyeron las pacientes con cifras diastólica de 110 mmHg y mas; 3 (17.6%), las cuales, sin excepción, solo manifestaron cefalea como unico dato de vasoespasmo, y las 3 tuvieron albuminuria.

La sintomatología encontrada, no concordó en ocasiones con la gravedad de la toxemia, y es de llamar la atención que el edema sólo se presentó en un caso.

El sintoma mas comunmente referido durante la estancia hospitalaria fue cefalea tipo pulsatil, localizada a nivel bitemporal, frontal y occipital 11(64.7%); le siguieron hiperemesis 8(47%); y sintomas de vasoespasmo 8(47%).

Se encontro alteración de reflejos osteotendinosos en los pacientes (58.8%), lo que le equivale a mas de la mitad de los casos.

PARIDAD:

Un 17% fueron primigestas contra un 47.05% de multigestas lo que concuerda con lo encontrado en la literatura en cuanto a que la incidencia de ETG asociada con toxemia es mayor en multigestas.

Tuvieron antecedentes de embarazos a termino, sin ningún aborto previo 8(47%); antecedentes de embarazo a termino con abortos previos 5(29%); 4 (23.5%) de las cuales ya habian presentado una gestación molar, y una de ellas progreso a ETG persistente y despues a ETG metastásica de bajo riesgo, lo que concuerda con los reportes internacionales.

ESTANCIA HOSPITALARIA:

En promedio, fue de 10 dias, teniendo como mínimo 5 y máximo 18 dias. Para la preeclampsia-eclampsia se reportan en la literatura nacional promedio de 5.7 dias con limites de 4-18, y en nuestro hospital 53.7% permaneció de 5 a 8 dias. No se tiene comparación para la ETG en la literatura disponible internacional. Requirieron ingreso a terapia intensiva y/o intermedia 8(47.06%).

CUADRO CLINICO:

El signo clinico mas frecuente que motivo la consulta fue sangrado transvaginal intermitente 14(82.35%), y en minima cantidad lo que concuerda con lo descrito por la mayoría de los autores.

CORRELACION ULTRASONICA:

Se corroboró la gran eficacia en la detección de ETG por este medio, ya que en las 15 pacientes (88.2%) en quienes se realizó, en las 15 se realizo diagnostico ultrasonográfico de ETG (100%).

HISTOPATOLOGIA:

El tipo de embarazo molar que predominó por histopatología fue el completo en 12 (70.15%) contra 3(17.6%) del parcial, y se ignora en 2(11.7%) (por material inadecuado no se envió completo el espécimen y el otro fue LUI extrahospitalario).

De las que evolucionaron a ETG maligna, el 22.2% fue parcial con hiperplasia leve, y el 66.6% completa, con hiperplasia moderada. La mola parcial anterior evolucionó a ETG metastásica de bajo riesgo, lo cual es raro según la literatura internacional, mientras que se confirma que existe mayor riesgo de evolución a ETG maligna cuando es un embarazo molar completo, que cuando es parcial.

SEGUIMIENTO:

Dentro de seguimiento, a pesar de explicar a cada una de estas pacientes lo importante que significa este para su salud, se encontro un elevado indice de abandono, quizá debido al nivel socioeconomico y cultural bajo de nuestras enfermas.

De las que siguieron en observación 9 (52.9%) remitieron 6 (66.6%), y las restantes, progresaron a ETG persistente 3 (33.3%).

El tiempo promedio en que se negativizaron los niveles de HGC sérica fracción B es de 60 días, con un período mínimo de 14 y un máximo de 180 días.

Las pacientes que evolucionaron tórpidamente, no tuvieron negativas, sino que persistieron con niveles séricos positivos de HGC (fracción B). Tratadas con quimioterapia; el 66.6% remitió, y el restante 33.3% continuaba en tratamiento.

METODO ANTICONCEPTIVO:

En las pacientes que se mantuvieron en seguimiento, el que predominó fue el de Barrera en un 44.4%, la salpingoclasia bilateral en 33.3% y el dispositivo intrauterino (DIU) en un 22.2%. Las 2 pacientes a quienes se les realizó histerectomía en bloque abandonaron el seguimiento.

CONCLUSIONES

Después de lo anterior se concluye de acuerdo a los objetivos de este trabajo que:

- 1). Se actualizó la información existente haciendo una revisión de la literatura disponible desde 1966.
- 2). Del 1° de marzo de 1991 al 28 febrero de 1994 la incidencia de ETG complicada con preclampsia es de 1:13 embarazo molares y el índice de frecuencia 0.49% de todas las preclampsias. La relación mola/embarazo es de 1:176 y mola/aborto 1:21, lo cual es una alta incidencia en comparación a reportes previos de nuestra institución; es importante recordar que es un centro de concentración a donde acude un gran número de pacientes no afiliadas a sistema alguno de seguridad social.
- 3). De las implicaciones derivadas de esta asociación, de nuestra casuística, se complicó con ETG persistente el 17.6%, consideramos la asociación ETG preclampsia factor predisponente para la evolución a una forma maligna ya sea ETG metastásica y/o persistente.
- 4). Siendo el grupo de edad en que se presentó con más frecuencia el de 20 a 30 años en un 41.16%, con edad media de 28.6 años.
- 5). Los factores predisponentes para la aparición de ETG complicada con toxemia, encontrados en este estudio son:
 - A) Nivel socioeconómico bajo, con sus repercusiones en dieta pobre nutrientes y escolaridad baja.
 - B) El tamaño uterino mayor asociado a embarazos del II trimestre (tiempo gestacional prolongado).
 - C) Quistes tecaluteínicos uni o bilaterales.

D) Antecedentes de gestación molar de repetición

E) Multigestas de mas de 3 embarazos.

- 6) La estancia hospitalaria fue de 5.8 días en las pacientes con ETG complicada con preeclampsia-eclampsia, requiriendo asistencia en terapia intermedia y/o intensiva el 47%.
- 7) En el presente trabajo no se presentó ninguna defunción dentro del grupo estudiado, lo que nos da una mortalidad nula.
- 8) Se encontró un 48% de abandono en el seguimiento y control de estas mujeres, lo cual se ha atribuido al bajo nivel sociocultural de nuestras pacientes, aunado a la falta de grupos de apoyo multidisciplinarios como los existentes para pacientes diabéticos, oncológicos, hipertensos, etc.
- 9) En base a lo ya expuesto, proponer, como ya lo han hecho otros, la creación de un centro de registro estadístico de ETG en nuestro país dada la creciente incidencia de este padecimiento en nuestro medio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- García Herrera A. La prevención de la toxemia ¿una realidad actual? *Ginecol Obstet Mex* 1990 mayo; 58:117-118.
- 2.- Panduro BJ; Guzmán Sanchez A; Orozco Ibarra LG; Medina Velarde J. Manejo de la eclampsia en el complejo Médico Hospital Civil de Guadalajara. *Ginecol Obstet Mex* 1989- Agosto; 57:223-225.
- 3.- Fernandez Alba J. Enfermedad trofoblastica Gestacional. *Epidemiologia. Memorias del X Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales de Ginecología y Obstetricia* 1991 Oct: 47-53.
- 4.- Gomez Pedroso Rj. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. *Enfermedad Trofoblástica Maligna. Memorias del X Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales de Ginecología y Obstetricia* 1991 oct. 58-63.
- 5.- Matus Cosils J; Pérez Segura J. *Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Rev Perinatología* 1989; 4(2):30-37.
- 6.- MacGregor C; Castelazo Ayala L; Canales Pérez E; Ontiveros Cerda E; Maquero Topete M. Asociación de Toxemia gravidica con mola Hidatidiforme. *Ginecol Obstet Mex* 1996 Sep-Oct Vol. XXI. 839-841.
- 7.- Sandoval Andrade EV. Tesis recepcional para ginecología y obstetricia. México D. F. (Hospital de la Mujer) 1987.
- 8.- Zeeman GG; Dekker GA; Van Geijn HP; Kraayenbrink AA. Endothelial function in normal and pre-eclamptic pregnancy; a Hypothesis. *Eur J Obstet Gyneco. Reprod Biol* 1992 Jan 31; 43 (2); 113-22.
- 9.- Sanchez-Torres F; Santamaria A; Rocha H; Gómez J. Renal Changes in hydatidiform mole with toxemia. *Am J Obstec Gynec* 1965 june 15,92 (4):498-505.

- 10.-Schalaerth J; Morrow P; d' Ablain G. Initial manegament of hydatidyform mole. Am J Obstect Gyncecol 1988; jun 158: 1299-1306.
- 11.-Pineda Pineda R. Tesis Recepcional para ginecologia y obstetricia "ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL RECURRENTE". 1992 (Hospital de la Mujer).
- 12.-Ayala Barragan J. Tesis Recepcional para Ginecologia y Obstetricia "ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL" ESTADO ACTUAL. 1992. (Hospital de la Mujer).
- 13.-Chua S; Wilkins T; Sarget I. Redman C. Trophoblast deportation in pre-eclamtic pregnancy. Br J Obstet Ginecol 1991 Oct. 98(10): 973-9.
- 14.-Szulman A. E. Enfermedad Trofoblastica: Patologia, Clinica de las molas hidatidiformes, Ginecologia y Obstetricia. Temas Actuales, Madrid Interamericana 1988 (3): 439-452.
- 15.-Fernandez Alba J. Enfermedad Trofoblastica Gestacional Revista de Perinatologia 1986, 19-22.
- 16.-Lueck J; Brewer J; Aladjem S; Novothy M. Observation of an organism found in patiets with toxemia of pregnancy. Am J. Obstec Gynecol 1983 Jan ; 1 (145): 15-26.
- 17.-Aladjem S; Lueck J; Brewer J. Experimental induction of a toxemia-like syndrome in the pregnant beagle. Am J Obstet Gynecol 1983 Jan; 145: 27-38.
- 18.-Ayala AR; Rodriguez De la Fuente F; Diaz Loya F; González E; Kunhardt J. Evidence that a toxemia.related organism (hidatoxilualba) Is an Artefact. Obstet Gynecol, 1986 - Jan: 67(1): 47-50.

- 19.-Curry S; Hammond C; Tyrey L; Creasman WT; Parker RT. Hydatidiform Mole Diagnosis, Management and Long-Term followup of 347 patients. *Obstet Gynecol* 1975 January; 45 (1):
- 20.-Berkowitz F; Goldstein PD; Bernstein M. Natural History of partial Molar Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985 Nov; 66(5): 677-681.
- 21.-Zuspan FP. Nuevos conceptos en el conocimiento de las enfermedades hipertensivas durante el embarazo. *Panorama Actual. Clinicas de Perinatología* 1991, 4:637-43.
- 22.-Barton JR; Sibai BM Alteraciones cerebrales en la eclampsia. *Clinicas de Perinatología* 1991, 4:867-885.
- 23.-Sibai EM. Tratamiento de la preeclampsia. *Clinicas de Perinatología* 1991, 4:773-88.
- 24.-Martinez Abundis E; Angulo Vazquez J; Vargas Gonzalez A; Gonzalez Ortig M. Alteraciones de Coagulación en la paciente eclámpica. *Gynecol Obstet Mex.* 1990 Agosto, 58:211-15.
- 25.-Pérez Alvarado A; Sandoval Andrade E. Enfermedad Trofoblástica Gestacional Benigna. *Rev. Med Hos Muj* 1989; 1(1) jul-sep: 19-28.
- 26.-Newman R; Edey G. Eclampsia as a Possible Risk Factor for Persistent trophoblastic. Disease. *Gynecologic Oncology* 1989; 34:212-215.
- 27.-Silva Mendoza J; García Velasco L; Saucedo Gonzalez L; Perales Aguilera P; Morales Ramirez J, Ahued R. Resultado preliminar de un estudio de las exactitudes predictivas positivas y negativas en la aparición de hipertensión provocada por el embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1990 Agosto; 58:216-220.
- 28.-O'Brien WF. Pronostico de la preeclampsia. *Clinicas obstetricas y Ginecologicas* 1992; 2; 341-352.

- 29.-Sibai BM. Tratamiento y Asesoramiento de pacientes con preeclampsia mucho antes del término. *Clinicas Obstetricas y Ginecologicas* 1992; 1992: 2:413-422.
- 30.-Langman J. Gametogenesis *Embriologia Médica*. Ed. Interamericana. 1985; 3-17.
- 31.-Farmakides G; Schulman H; Schneider E. Vigilancia de la hipertensa embarazada mediante velocimetria de flujo sistema Doppler. *Clinicas Obstetricas y Ginecológicas*. México. Nueva Editorial Interamericana 1992; 2:373-379.
- 32.-Friedman SA; Taylor RN; Robert J. Fisiopatología de la preeclampsia. *Clinicas de Perinatología* 1991; 4:645-665.
- 33.-Zeeman G. F.; Dekker G. A. Patogenia de la preeclampsia: una hipótesis. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas*
- 34.-Arkwright PD; Rademacher TW; Dwek RA; Redman CW. Preeclampsia is associated with an increase in trophoblast glycogen content and glycogen synthase activity, similar to that found in hidatidiform moles. *J. Clin Invest* 1993 Jun; 91 (6): 2744-53.
- 35.-Acosta-Sison H. The relationship of hydatidiform mole to pre-eclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynec* 1956, June; 71,6: 1279-1282.
- 36.-Dimmette j. Studies of Human Pregnancy I Immunoglobulins Attached to the Trophoblast, *Obstetrics and Gynecology* 1976 June; 47(6): 730-732.
- 37.-Farah Fs. Aspectos Básicos de inmunología. *Obstetricia y Perinatología*. 1977. Buenos Aires. Ed. Panamericana 1986; 127-183.
- 38.-Zhou Y; Damsky CH; Chiu K; Roberts JM; Fisher SJ. Preeclampsia is associate whith abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotopoblasts. *J. Clin Invest* 1993 Mar; 91(3): 950-60.

- 39.-Balmer JN. Immune aspects of pathology of the placental bed contributing to pregnancy pathology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992 Sep; 6(3): 461-88.
- 40.-Kraayenbrink AA; Dekker G. A.; Van Kamp GJ; Van Geijn Hp. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul 169(1): 160-5.
- 41.-Khong TY; Sawyer IH; Heryet AR. An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in human pregnancy-evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Sep; 167(3): 751-6.
- 42.-Cristane Y; Aghayan M; Emonard H; Lallemand A; Mahieu P; Foidar JM. Galactose alpha 1-3 galactose and anti-alpha galactose antibody in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 1992 Sep-Oct; 13(5): 475-87.
- 43.-Bishop PW; Malam JE; Morris JA; Fox H. Accelerated expression of Ccn antigen by placental villous trophoblast in pre-eclampsia. *Placenta* 1990 Nov-Dec; 11(6): 487-92.
- 44.-Page E.W. The relation between hydatiform moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. *Amer J Obstet Gynecol* 1939, vol 37 pg 291-293.
- 46.-Osathanondh R; Tulchinsky D; Copra I. Total and Free Thyronine and Triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 (42): 98.
- 47.-Castelazo A. L; Maqueo TM; barrios P.L. Mola Hydatidiforme (Estudio de 40 casos con representación de uno complicado con eclampsia y nódulo vaginal y otro de mola de repetición) *Ginec Obstet Mex VOL XVII año XVII No. 99 Jul - Agost- 1962: 383 - 401.*

- 48.-Post S. Hydatidiform mole complicated by eclampsia. *Am J Obstet Gynec* 1959, October Vol. 78 num. 4: 878 - 80.
- 49.- Marcus BM; Quattlebaum L. Recurrent Hydatidiform mole complicated by pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynec* 1959 oct Vol. 78, Num 4: 881-83.
- 50.-Mueller C; Lapp W. Hydatidiform mole followed by postpartum eclampsia and chorionepithelioma, with recovery. *Am J Obstet Gynec* 1949, July vol. 58, num 1:133 - 138.
- 51.-Chesley LC; Cosgrove SA; Preece J. Hydatidiform mole with especial reference to recurrence and associated eclampsia *Amer J. Obstet Gynecol* 1946 vol 52, 311-320.
- 52.-Steller MS; Genest DR, Bernstein MR Lage Jm, Goldstein D. P ; berkowitz R. S. Natural History of Twinn Pregnancy with Complete Hydatidiform Mole and Coexisting fetus. *Obstet Gynecol* 1994; vol 83.
- 53.-Slattery MA; Yee Khong T; Dawkins R. R.; Pridmore b. R. Hague WM. Eclampsia in association with partial molar Pregnancy and congenital adnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; Dic; vol 169 num 6 1625-7
- 54.-Sicuranza B.J; Hughes Tisdall L. Hydatidiform mole and Eclampsia in association with coexistent living fetus in the ssecond trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* Oct 1976 vol 126 num 4; 513 - 14.
- 55.-Newmann RB; Eddy GL. Association of eclampsia and hydatidiform mole: case report and review of the literature *Obstet Gynecol Surv* 1988; 43: 185-90
- 56.-Garcia Florez SC. Tesis recepcional para Ginecologia y Obstetricia. Eclampsia: Problema sin solucion análisis clinico y epidemiológico en el HOSPITAL DE LA MUJER DE LA SECRETARIA DE SALUD 1994.
- 57.-Walter JJ Tratamiento con antihipertensores durante el embarazo, la preeclampsia y la eclampsia. *Clinicas de Perinatología* 1991; 4: 825-852.

- 58.-Repke JT; Prevención de la preeclampsia. *Clinicas de Perinatología* 1991; 4; 759-771.
- 59.-Repte JT; Friedman SA; Kaplan PW. Profilaxix de las convulsiones eclámpticas: controversias actuales. *Clinicas de Perinatología* 1991; 4: 353-361.