

11217
9
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE LA MUJER
SECRETARIA DE SALUD

S. S.
"HOSPITAL DE LA MUJER"
DEPTO. DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

"ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL" ESTADO ACTUAL

SE
VENICE DE OBTENI...
OBTENI...
AGR 9 1992
MEDICINA
GYN...

E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JAIME AYALA BARRAGAN

ASESOR:
DRA. NELLY DEL CARMEN LEON R.

TESIS CON
TAMA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
HISTORIA.....	2
DEFINICIONES.....	4
EMBRIOLOGIA DE LA PLACENTA.....	6
ENDOCRINOLOGIA DE LA PLACENTA..	10
INMUNOLOGIA DE LA PLACENTA.....	23
CLASIFICACION.....	28
PATOLOGIA.....	33
ETIOLOGIA Y PATOGENIA.....	37
FRECUENCIA.....	44
FACTORES DE RIESGO.....	49
CUADRO CLINICO.....	53
DIAGNOSTICO.....	57
TRATAMIENTO.....	61
PRONOSTICO.....	69
SEGUIMIENTO.....	73
ANTICONCEPCION.....	75
OBJETIVO DE TESIS.....	77
MATERIAL Y METODOS.....	78
RESULTADOS.....	79
DISCUSION Y COMENTARIOS.....	90
CONCLUSIONES.....	94
BIBLIOGRAFIA.....	97

INTRODUCCION

Una de las patologías en Ginecología y Obstetricia de las que su génesis es poco conocida es la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) (79,86). El estudio de ésta entidad. es multidisciplinario, ya que intervienen especialidades afines a la Gineco-Obstetricia como son, la Endocrinología, la Genética, la Oncología, la Patología, la Inmunología, la Epidemiología, etc., lo que ha permitido el conocimiento cada vez mejor de esta singular patología.

Es muy basta la información que se ha publicado sobre la ETG encontrándose avances muy importantes en el diagnóstico y en el tratamiento de la enfermedad, teniéndose actualmente pobres resultados en el conocimiento del origen de la misma (64), encontrándose solamente factores asociados a ella.

La célula trofoblástica ofrece un campo muy amplio para la investigación, ya que como se describirá más adelante, tiene propiedades invasivas características y tiene la propiedad de no ser rechazado por el sistema inmune materno a pesar de ser un aloinjerto, ya que carece de antígenos de trasplante, presentes en otro tipo de tejidos (sistema HLA) (97). Se desconoce hasta que punto este fenómeno invasivo puede ser considerado como "normal" o con características patológicas similares a una neoplasia.

La ETG es una patología frecuente en diversas regiones del mundo y México ocupa un lugar muy importante dentro de los países con mayor incidencia de la enfermedad. El Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México creó en 1971 la Clínica de Entermedades del Trofoblasto en donde se realiza el manejo integral de las pacientes que presentan esta entidad. El conocimiento de la incidencia en nuestra población y los factores de riesgo presentes en éstas pacientes brindarán un mayor campo para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad.

HISTORIA

Año 460 a.C. El padecimiento era ya conocido por Hipócrates (60,64,86).

Año 1600 d.C. Aecio creó el término de hidátide que significa "gota" por el parecido de las vesículas de la mola hidatiforme con las grandes gotas de agua (29).

Año 1276. Leyenda histórica de Margaret Condesa de Henneberg que en el viernes santo de aquél año dio a luz 365 niños, (cada uno, una vesícula), que fueron bautizados por Guido Suffragen alternativamente como niño y como niña; a los primeros les dió el nombre de Juan y a las segundas de Isabel (8,33,88).

1827 Boissin describe el origen de la enfermedad trofoblástica a partir del córion (60).

1889 Sanger sugiere la posibilidad de un tumor derivado de la decidua del embarazo (26).

1889 Hubrecht describe el término trofoblasto (34).

1893 Schmorl describe la migración trofoblástica a los pulmones (40).

1894 Gottalchalk describe a la patología como de origen fetal y lo describe como "sarcomatoso" (29,86).

1895 Marchand describe el origen epitelial de esta enfermedad, retirando la teoría sobre el origen sarcomatoso descrito un año antes (26,29,60,86,92).

1903 John H. Teacher describe muy ampliamente la teoría epitelial de Marchand y define los tumores trofoblásticos de origen uterino (26).

1910 Ewin acuña el término corioma para describir a la ETG (40,86,92)

1927 Zondek y Ascheim descubrieron una substancia en la orina de las mujeres embarazadas que después se conoció como Gona dotropina Coriónica Humana (hCG) (29,38).

1930 Se da el nombre a la hCG por encontrarse pruebas - de su origen trofoblástico.

1940 Hertig establece que el origen de la mola lo condicionan velocidades placentarias con vasculatura deficiente (33,60).

1946 Anderson Bisgard y Greene reportaron los primeros resultados del tratamiento del coriocarcinoma con mostaza nitrogenada (92).

1947 Hertig y Sheldon clasifican la mola hidatidiforme.

1956 Hertig y Mansell realizan la clasificación simplificada de la mola hidatidiforme histopatológicamente (35).

1956 Li, Hertz y Spencer reportan la curación de la primera paciente con coriocarcinoma metastásico mediante quimioterapia con metotrexate en Maryland (29,60,92).

1959 Bark describe la hiperactividad corial (hiperplasia trofoblástica) en la enfermedad maligna y benigna (26)

1961 Hertz establece la correlación entre mola hidatidiforme, mola invasora y coriocarcinoma (60).

1972 Gotterfeld describe los aspectos sonográficos de la gestación molar (60).

1974 Hilges propone una nueva clasificación para la enfermedad trofoblástica gestacional (22).

1977-1982 Vassilokos, Szulman y Jacobs describen los dos tipos de mola hidatidiforme desde el punto de vista histopatológico y genético, la parcial y la completa (60).

1977 Kurman describe la entidad Pseudotumor Trofoblástico del útero, anteriormente conocido como Pólipo Placentario (32).

1981 Scully y Young denominaron a la anterior entidad - como Tumor Trofoblástico del Sitio Placentario (68).

1983 Se describe por parte del Comité Científico de la OMS la Clasificación y Etapificación Anatómica de la enfermedad - trofoblástica gestacional (89). Así mismo, se crean los registros de la enfermedad en la OMS y se promueve la clasificación en base a factores pronósticos como guía terapéutica.

DEFINICIONES

TROFOBLASTO: Término acuñado por Hubrecht en 1889 y deriva - del griego trofos=alimento y blastos=crecimiento; y se refiere al tejido de rápido crecimiento necesario para la alimentación o nutrición del feto (34).

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional implica el crecimiento anormalmente rápido del trofoblasto (23).

Los siguientes términos fueron aceptados por el Grupo Científico de la OMS en 1983 para la ETG.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL: Alteración benigna o - maligna del aloinjerto trofoblástico proliferativo. Incluye:

MOLA HIDATIDIFORME: (mola=masa; hydatide=vesícula acuosa)(40). Término que incluye dos entidades bien definidas, la mola hidatidiforme parcial y la completa (89,97).

MOLA HIDATIDIFORME COMPLETA: Producto anormal de la concepción, sin embrión o feto y que se caracteriza por la pérdida de - la vascularidad de las vellocidades coriales, lo que causa degeneración hidrópica de las mismas, acompañándose de hiperplasia importante del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto.

MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL: Producto anormal de la concepción con persistencia de elementos embrionarios o fetales, y placenta que se caracteriza por un mosaico de vellocidades de aspecto normal alterno con áreas de placenta con los cambios descritos para la mola hidatidiforme completa.

MOLA INVASORA: Trofoblasto que ha invadido el miometrio, - da metástasis o ambas, y que tiene cambios degenerativos.

CORIOCARCINOMA GESTACIONAL: Neoplasia maligna de elementos - citotrofoblásticos sin formación de vellocidades. Progresa, dá metástasis y sin terapeutica resulta mortal.

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO: Formado por células intermedias citotrofoblásticas que se originan en el sitio de implantación de la placenta 932,89).

TUMOR TROFOBLASTICO GESTACIONAL: Son las enfermedades trofoblásticas gestacionales que pueden progresar, invadir, dar metástasis y matar a la paciente si no se tratan. Incluye, a la mola invasora, coriocarcinoma y al tumor trofoblástico del sitio placentario.

Es indispensable que se utilice el término **GESTACIONAL**, ya que la enfermedad trofoblástica no es exclusiva del embarazo, pudiéndose localizar en otros órganos como ovario o testículo (60).

EMBRIOLOGIA DE LA PLACENTA

La fecundación es un fenómeno por virtud del cual dos células muy especializadas, el espermatozoide en el varón y el oocito en la mujer, se unen y dan origen al cigoto, del cual después se desarrollará un nuevo organismo. Para que se lleve a cabo dicho fenómeno, es necesario que ambas células germinativas experimenten una serie de cambios, tanto en el núcleo como en el citoplasma. La finalidad de estos cambios será: 1) Disminuir el número de cromosomas a la mitad de lo que presenta la célula somática normal, por medio de dos divisiones denominadas meióticas; y 2) Modificar - las células germinativas para prepararlas para la fecundación.

La célula somática humana posee 46 cromosomas (44 autosomas y dos cromosomas sexuales). En la mujer los dos cromosomas sexuales son XX y en el hombre son uno X y el otro Y. Todos estos cromosomas (46 en total) corresponden a 23 cromosomas diploides (43). Las células germinativas requieren disminuir a la mitad el número normal de cromosomas (23 cromosomas haploides). Así, inicialmente ambas células germinativas (masculina y femenina) duplican su DNA ($4nDNA$) e inmediatamente da inicio la primera división meiótica - por virtud de la cual se obtienen 23 cromosomas diploides con $2nDNA$. Durante esta división hay apareamiento de los cromosomas - homólogos e intercambio de material genético entre los mismos. En la segunda división meiótica se obtienen 23 cromosomas únicos (haploides) que contienen $1nDNA$ (ver la fig. 1). Posteriormente cada una de las células germinativas presenta una serie de cambios morfo-funcionales conocidos como ovogénesis y espermiogénesis, con lo cual finalmente se tendrán dos células maduras, el óvulo y el espermatozoide en condiciones para que se realice la fecundación -- (49). La fecundación ocurre normalmente en la región ampular de - la salpinx (50) De los 200 a 300 millones de espermatozoides presentes normalmente en el eyaculado sólo uno de ellos realizará la

fecundación del óvulo por una serie de mecanismos bioquímicos, no totalmente conocidos. Probablemente los otros espermatozoides, - preparen el camino para que llegue en las mejores condiciones - uno de los espermatozoides, y se realice la fecundación. En cuanto el espermatozoide ha penetrado al oocito éste último termina su - segunda división meiótica. Así, en estos momentos se forman - los pronucleos masculino y femenino que en este punto son morfológicamente idénticos. Antes de la fusión, ambos pronúcleos duplican su DNA y los cromosomas de ambas células se disponen en el huso dividiéndose por el centro obteniéndose ya dos células con la cantidad normal de DNA ($2nDNA$). Posteriormente estas células experimentan una serie de divisiones mitóticas tomando la denominación estas células de blastómeras. Después de cierto número de divisiones el cigoto es denominado mórula (desde el momento de la fecundación al nacimiento se le denomina genéricamente conceptus[106]). En el período de 12-16 células el cigoto tiene ya un grupo de células centrales, la masa celular interna que dará lugar al embrión, por lo que se denominará embrioblasto, y la masa celular externa o ectoblasto, que dará origen al trofoblasto, siendo precursora de la placenta. Ambos tipos celulares son totipotenciales. En la etapa en la que la mórula llega a la cavidad uterina, que es aproximadamente entre los 4-6 días posteriores a la fecundación, comienza a penetrar líquido en los espacios intercelulares de la masa celular interna confluyendo entre sí y formando una cavidad, el blastocelo. Para esta fecha ya desapareció completamente la zona pelúcida y el cigoto se denomina blastocisto. El embrioblasto se encuentra en uno de los polos del blastocisto. Existen teorías que refieren que posiblemente el trofoblasto proviene del cromosoma sexual paterno y el embrioblasto del cromosoma sexual materno - con lo cuál se ha tratado de explicar la génesis y por tanto el origen paterno de la ETG (97). Se ha descrito que embriones preimplantados poseen enzimas que participan en la esteroidogénesis, habiéndose creado incluso la hipótesis de que el blastocisto antes

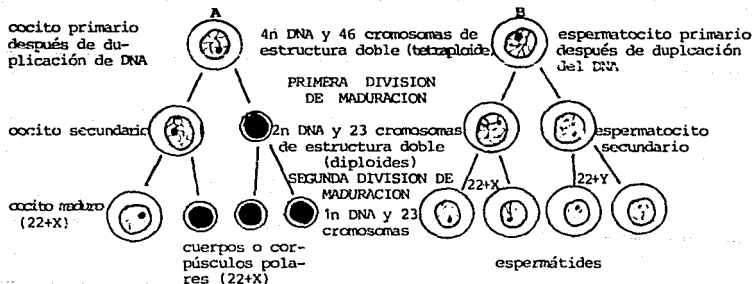
de ser implantado tiene la capacidad sintetizar sus propias hormonas esteroideas (59). La implantación del blastocisto humano en el útero ocurre aproximadamente al 6° día posterior a la fecundación. Las células trofoblásticas que se encuentran en el polo del embrioblasto se introducen entre las células epiteliales de la mucosa uterina fenómeno que involucra a enzimas proteolíticas probablemente producidas por el trofoblasto. Este ha sido muy poco estudiado en humanos por factores éticos; es sin embargo, los avances que se han obtenido en los programas de fertilización in vitro lo que ha dado mayores datos sobre este fenómeno. De hecho, se ha aislado una colagenasa en cultivos de células trofoblásticas (106). Conforme avanza la gestación, hacia la tercera semana de desarrollo, la masa celular interna está formada por dos capas por lo que se denomina disco germinativo bilaminar, que posteriormente se diferencia en disco germinativo trilaminar (formado por ectodermo, endodermo y mesodermo). Así mismo, 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). Hertig (40) indica que las vellosidades coriales se forman desde el día 14 posterior a la fecundación. Es durante la tercera semana que el trofoblasto se caracteriza por abundantes troncos de vellosidades primarias, que están compuestos por un centro citotrofoblástico (células de Langhans) rodeado de células sincitiotrofoblásticas (que son la unión de varias células trofoblásticas que han perdido su membrana celular) (28,92). El tronco de las vellosidades secundarias está formado por la estructura anterior la cuál ya tiene un centro mesodérmico (28). Al final de la tercera semana se presenta la diferenciación de estas células mesodérmicas, en células sanguíneas formándose el tronco de las vellosidades terciarias que al final de la cuarta semana cubren, prácticamente todo el córion. Los vasos sanguíneos de estas vellosidades se ponen en contacto con los capilares del mesodermo y

posteriormente al pedículo de fijación que dará lugar al cordón umbilical. Al invadir cada vez más el tejido endometrial, las células citotrofoblásticas llegan a los lagos venosos, que son los que bañan a las vellosidades terciarias y forman la envoltura trofoblástica (28,51,92). Así, por este mecanismo se realiza el intercambio materno-fetal sin ponerse en contacto las sangres materno y fetal. Las células sincitiales son la línea fronteriza del tejido fetal invasor, estando estas células sincitiales siempre en contacto con las células maternas o plasma materno (28). Para el día 19-20 post-fecundación el embrión está unido a la envoltura TROFOBLÁSTICA (placenta) por el cordón umbilical únicamente(92).

Alrededor de los 40 días posteriores a la fecundación, el trofoblasto invade cerca de 40-60 arteriolas espirales de las cuáles 12-15 van a ser las principales y van a dar lugar a los cotiledones (28,51).

Actualmente se desconoce el porqué, este aloinjerto no es rechazado por el organismo materno, teniéndose entre otras explicaciones que el trofoblasto carece de Ags de transplante (HLA-ABO) (19,97). Las funciones placentarias serán descritas más adelante.

Fig. 1 Primera y segunda divisiones de maduración (meióticas). A: En la mujer. B: En el hombre.



ENDOCRINOLOGIA DE LA PLACENTA

La placenta es un órgano complejo, transitorio que forma una aposición entre los órganos fetales y los tejidos maternos, con la finalidad de llevar a cabo un adecuado intercambio fisiológico, ya que es un órgano de transporte para todos los nutrientes fetales, para los productos del metabolismo así como para intercambio de CO_2 y O_2 . Además, la placenta es un verdadero órgano de secreción interna ya que es en este sitio en donde se producen hormonas ya sea en forma independiente (hormonas proteicas) o bien, en asociación con el feto (esteroides). Aunque su origen es principalmente fetal, la placenta depende casi por completo de la sangre materna para su propio nutrimento (31,28,80).

La primera descripción de una sustancia producida durante el embarazo fué realizada por Ascheim y Zondek en 1927 (29,38) considerando a ésta, como la hormona de la gestación (92). A inicios del decenio de 1930, se encontraron pruebas del origen trofoblástico de esta sustancia hormonal, por lo que se le designó - Gonadotropina Coriónica. En 1938 Gey, Jones y Hellman demostraron la producción de la Gonadotropina Coriónica, por las células trofoblásticas in vitro. La hormona fué cristalizada por primera vez - en 1948 por Cleasson y cols. (29,86,92).

A continuación, se realizará una descripción de las hormonas producidas por la placenta, tanto proteicas como esteroideas.

HORMONAS PROTEICAS PLACENTARIAS:

GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (hCG):

La hCG es una hormona glucoproteica, con un peso molecular que se describe desde 36,700 hasta 39,000 (31,72,101), que está formada por dos cadenas no idénticas denominadas sub-unidades alfa y beta. Es producida por células del sincitiotrofoblasto de la placenta y puede ser detectada en suero materno desde poco antes de los 8 días posteriores a la fecundación (1,14,38,44,105).

La hCG tiene semejanza estructural con diversas hormonas producidas por la hipófisis. Esta analogía es con la Hormona Luteinizante (LH), la Foliculoestimulante (FSH) y la Estimulante del Tiroides (TSH). Estas cuatro hormonas glucoproteicas están formadas por dos sub-unidades, la alfa y la beta. La cadena alfa está constituida por una secuencia idéntica de 92 aminoácidos en las 4 hormonas y la cadena beta aunque con semejanza estructural en las 4 hormonas tiene actividad biológica específica y es precisamente la secuencia de aminoácidos de esta cadena la que le da órgano-especificidad (30). La semejanza entre las sub-unidades beta es mayor entre la hCG y la LH, que con las otras descritas, ya que tienen el 80% de la secuencia de aminoácidos idéntica. La sub-unidad beta de la hCG es la mayor de todas (31,101).

La hCG con un peso molecular aproximado de 38,000 (15,000 la fracción alfa y 23,000 la fracción beta) contiene un 33% de hidratos de carbono con igual distribución para ambas sub-unidades; - los carbohidratos que contiene esta hormona son galactosa, manosa, fucosa, ac. siálico, N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina. Contiene en total 237-239 aminoácidos (31,101), 92 para la cadena alfa (31,101) y 145 (101) a 147 (31) para la beta. El ácido siálico que contiene la hormona causa retención de la misma en la circulación. La eliminación del ac. siálico de la hormona, provoca reducción de su actividad biológica; por mayor depuración metabólica de la misma en hígado y por reducción de los efectos estimulantes de la hCG sobre las concentraciones de AMFC en los órganos efectores.

La vida media de la hormona en plasma es de 20-36 Hs. (31,90) Las sub-unidades alfa y beta por sí mismas no tienen actividad biológica (controvertido); ya que la combinación de ambas le dan actividad biológica, dando la especificidad, la cadena beta. De hecho se ha descrito que la unión a receptores de membrana de la hCG completa es del 100% y del 0% cuando las cadenas se encuentran disociadas (31,101).

La hCG es producida por el sincitiotrofo-
blasto, se detecta en plasma materno desde los días 7-8 post-fe-
cundación. Los niveles plasmáticos maternos de hCG se incrementan
conforme avanza la gestación, produciéndose un pico máximo entre
las 3-10 semanas (1,31,39,90,92). Así, parece ser que la princi-
pal función de la hCG es mantener el cuerpo lúteo durante las pri-
meras 6-8 semanas de la gestación. A partir de las semanas 7-10 -
de gestación, la función del cuerpo lúteo es relevada por la fun-
ción endócrina de la placenta hasta el final de la misma. (31,
90). Después del pico máximo de la hCG que ocurre entre las sema-
nas descritas se produce una meseta disminuyendo rápidamente los
niveles de la hormona en plasma hacia los días 100 a 130 y mante-
niéndose constantes hasta el final de la gestación con cantidades
apenas detectables. (Curva de Wide-Gmsell).

El tamaño de la molécula de hCG se acerca a los límites de -
la filtración renal, por lo cuál, la concentración en orina es -
igual a la concentración plasmática (92).

Además de mantener el cuerpo lúteo de la gestación, se han -
descrito otras funciones para la hCG. Así, se propone que esta -
hormona juega un papel importante en la tolerancia inmune de la -
unidad feto-placentaria, al inhibir la estimulación inducida por -
fitohemaglutinina de linfocitos T, hechos que aún no están debida-
mente demostrados (1,21,31). Además, se ha descrito que la hCG es
estimula la producción de testosterona en el feto masculino, y sien-
do que la testosterona fetal (producida por el testículo) es esen-
cial para el desarrollo de los órganos sexuales externos, quizá -
se requiera de una cantidad crítica de esta hormona, para la ade-
cuada diferenciación sexual de estos productos (1,31); además, la
hCG estimula la producción de dehidroepiandrosterona (DHA) por la
corteza suprarrenal fetal siendo un precursor de estrógenos, por
lo cuál, la hCG puede regular la producción de estrógenos en la -
unidad feto-placentaria tempranamente (1,31).

Las concentraciones de gonadotropina coriónica humana, pierden el patrón descrito (Curva de Wide-Gmsell) en condiciones patológicas. Así, los tumores trofoblásticos y algunos tumores no trofoblásticos secretan hCG (16,44). En el caso del coriocarcinoma, el índice de producción de hCG varía, entre 120-1,000 ng/millón - de células por día; sin embargo, hay estudios como los de Yorde - (76), que indican que cerca del 30% de las células viables no producen hCG detectable. Es de llamar la atención, los reportes de que en el embarazo molar tubario y en el embarazo tubario sin proliferación anormal del trofoblasto, los niveles de la hormona se encuentran igual, lo cual no se ha explicado adecuadamente, por lo raro de la presentación de la gestación molar ectópica (16).

Ha sido interesante la metodología desarrollada para la detección de la hormona (1,31,38,90,92,101). Inicialmente, se realizaron bioensayos, de los cuales, los más ampliamente conocidos - son los realizados en ovarios, útero, próstata y vesículas seminales del perro. Estos bioensayos por su insensibilidad muy raramente se utilizaron con fines clínicos. Los radioinmunoensayos se realizaron posteriormente, y esta técnica consistió en medir - el desplazamiento de la hCG marcada con I^{125} de la membrana plasmática del cuerpo lúteo de bovino, al plasma o la orina, detectándose niveles desde 200 mUI/ml. En esta técnica, se tenía el problema de poder discriminar entre hCG y LH. Es por esto, que actualmente se realizan las pruebas inmunológicas, las cuáles son muy sensibles y detectan desde 10 mUI/ml a 50 mUI/ml. Además, ya se están realizando pruebas inmunológicas específicas para la cadena beta de la hCG para evitar la reacción cruzada con las otras hormonas glucoproteicas; éstos últimos, son ensayos inmunoenzimáticos específicos.

Una unidad internacional de hCG correspondería a la actividad biológica equivalente que tiene 0.1 mg de polvo standar internacional de hCG preparado por el Comité de las Naciones Unidas para estándares biológicos (97). Actualmente se utiliza uno de los preparados de la OMS disponibles para la inmunovaloración de hCG (101).

A raíz de los avances en la investigación de las cadenas de la hCG se ha encontrado la utilidad que tiene la detección de los niveles de la fracción alfa, sobre todo con fines pronósticos en la ETG (101), lo que aún está en fase de investigación.

Actualmente se está trabajando la tecnología para producir anticuerpos monoclonales que puedan reconocer la fracción beta libre de hCG, en presencia de hCG intacta (44).

LACTOGENO PLACENTARIO HUMANO (hPL):

El hPL fué identificado y descrito inicialmente por dos grupos de investigadores; por un lado, Ito e Higashi en 1961 (38) y en 1962 Josimovich y McLaren (41). Inicialmente se le denominó somatomamotrofina coriónica humana, y el término de hPL se utilizó a partir de 1971, aunque el anterior término se siguió utilizando en la literatura hasta 1976 aproximadamente.

El hPL es una hormona polipeptídica con analogía en sus propiedades químicas y biológicas con la hormona de crecimiento (hGH) y con la prolactina (PRL) (31,41). Así mismo, es idéntica a la proteína-D plasmática asociada al embarazo (PAPP-D) (38).

El hPL tiene un peso molecular reportado de 21,500-22,000 - (31,38) y consta de una sola cadena polipeptídica que contiene 192 aminoácidos con dos ligaduras o puentes disulfuro. Tiene una semejanza extraordinaria con la hGH, ya que se ha demostrado en la actualidad una analogía entre las dos moléculas del 85-96% (38,90) aunque la actividad biológica del hPL en relación con la hGH es de sólo el 3%. Tiene semejanza con la PRL ya que la secuencia de aminoácidos de la hPL tiene un 85% de parecido con la de la PRL. Sin embargo, hPL tiene sólo 50% de actividad lactogénica de la PRL, por lo que su función en la gestación probablemente no sea lactogénica.

El sitio de producción de la hPL se ha identificado por medio de la utilización de anticuerpos fluorescentes y por medio de inmunocitoquímica, y corresponde al citoplasma de las células del sincitiotrofoblasto (3,14,28,38,90). En el embarazo normal se detecta en suero alrededor de la cuarta a quinta semana de la gestación y a diferencia de la hCG su incremento guarda relación con el aumento de la edad gestacional, el tamaño de la placenta y del producto, por lo que su valor máximo se alcanza entre las 34-36 semanas de gestación. (31,38,90). Su vida media se ha estimado en 10-30 minutos lo cual va a depender también del estado fisiológico de la mujer. Es en base a las anteriores características que se ha pensado que el hPL tenga una adecuada sensibilidad y se pueda utilizar como un útil marcador de la función placentaria en la ETG. Sin embargo, esto no se ha aplicado ya que en estudios antes realizados, no hay una correlación entre los niveles de hCG y de hPL en embarazos molares. Incluso, al realizar la evacuación del tejido molar la hPL desaparece rápidamente, y, en enfermedad trofoblástica metastásica a pesar de la presencia de actividad tumoral y niveles elevados de hCG, el hPL no fué detectable, lo que ha sugerido que los niveles de hPL en embarazos molares son inversamente proporcionales al grado de malignidad (31,38,90). Sin embargo, hay estudios que reportar que pacientes con embarazo molar, presentan niveles 10-100 veces menores de hPL que en pacientes con embarazos no molares; lo cual puede servir para diferenciar entre un embarazo normal y uno molar (38,90), aunque los resultados son controvertidos.

Durante la gestación normal los niveles de hPL pueden llegar a tener un pico máximo entre las semanas 34-36 de hasta 5-8 μ g/ml; sin embargo, en embarazos múltiples puede llegar hasta los 40 μ g/ml (31,90). Se ha sugerido que las concentraciones de hPL son proporcionales al peso placentario (3,90). La hPL no muestra variaciones circadianas.

Los efectos de la hPL durante la gestación son variados y no totalmente conocidos. Se sabe que el hPL aumenta con la hipoglucemia y disminuye con la hiperglicemia; así, se ha visto que tie-

ne una acción lipolítica y de antagonismo con la insulina, lo que causa el incremento de andrógenos maternos, disminución de síntesis proteica materna, con lo que hay mayor disponibilidad de glucosa (gluconeogénesis) y de aminoácidos al feto (efecto diabetógeno de la gestación). Por los efectos del hPL que semejan a los de la hGH y por el incremento de sus niveles tardíamente durante la gestación se ha pensado el hPL podría actuar como la hormona de crecimiento de la segunda mitad del embarazo (aunque las concentraciones fetales sean sólo el 1-2% de las maternas). Así mismo, se ha descrito el posible efecto lactotrópico del hPL, por su semejanza con la PRL, aunque se duda aún que estos efectos sean debidos exclusivamente a esta hormona.

GLUCOPROTEINA ESPECIFICA DEL EMBARAZO (SP1):

Esta proteína fué identificada independientemente por Tatari nov y Msyukevich (1970) y por Bohn (1971) (38). Ha recibido múltiples denominaciones; así, se ha denominado Globulina β 1 trofoblástica (TBG), Schwangerschafts-spezifisches protein-1 (SP1) del alemán Proteína 1 específica del embarazo; Proteína-C plasmática asociada al embarazo (PAPP-C) y Glucoproteína β específica del embarazo (PSBG). Es ésto, lo que ha causado una gran confusión en los reportes encontrados en la literatura y más todavía, por el hecho de que en 1978 se descubrió la existencia de una cadena de alto peso molecular que se denominó alfa. Así, se describieron estas dos formas como SP1-alfa y SP1-beta., con un peso molecular de - 400,000 y 90,000 respectivamente (38,55,90).

Durante la gestación, la SP1 es producida en el sincitiotrofoblasto. Puede ser detectada en la circulación materna inmediatamente después de la implantación, alrededor del 7° día post-ovulación. Si el embarazo continúa, la concentración sérica aumenta progresivamente hasta un pico máximo de 95-315 mg/L alrededor de la semana 36, a partir de la cuál los niveles disminuyen progresivamente. Su vida media es de 30-40 Hs. (38).

Se ha demostrado que aproximadamente 77% de las pacientes con tumor trofoblástico tienen niveles detectables de SP1 en sangre periférica. Las concentraciones en estos casos son paralelas con las de hCG. En ocasiones sucede que se encuentran títulos de la SP1 en suero materno con hCG no detectable. Así, recientes trabajos han encontrado que las concentraciones de SP1 y fracción beta de hCG parecen reflejar el grado de diferenciación de las células trofoblásticas, por lo cual niveles elevados al inicio de la gestación es indicativo de trofoblasto bien diferenciado como en el embarazo normal o de mola hidatidiforme benigna; mientras que en el coriocarcinoma los niveles son muy bajos (hasta 1µg/L) y en los casos de moderada invasividad de las molas hidatidiformes se encuentran valores intermedios de la hormona (38,55). Es en base a lo anterior, que puede tener un valor adicional a los de hCG y por lo tanto el análisis de estos resultados puede estimar el grado de malignidad de esta enfermedad.

PROTEINA PLACENTARIA 5 (PP5):

Es una glicoproteína que fué descrita por Bhon en 1972. Tiene un peso molecular de 36,600 de los cuáles 20% es carbohidrato. Se ha visto que inhibe la actividad proteolítica de las enzimas tripsina y plasmina. Es producida por el sincitiotrofoblasto, pero sólo pequeñas cantidades son detectables en el suero de las embarazadas. En etapas tardías de la gestación, sus niveles llegan a sólo alrededor de 50µg/L. Desaparece rápidamente del suero ya que su vida media es de sólo 5-14 minutos (38). La información de esta hormona en los casos de ETG no supera los resultados que da el análisis de la hCG.

PROTEINA-A PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A):

Esta proteína fué identificada por LIN y cols en 1974. Es una glicoproteína de peso molecular de 620,000-820,000. Se ha identificado en el citoplasma del sincitiotrofoblasto de placentas normales, aunque también se ha descrito su presencia en el

citoplasma de las células deciduales. En embarazos normales puede detectarse desde la semana 14 y las concentraciones séricas continúan incrementándose hasta llegar a término. Su vida media en el post-parto es de 3 a 4 días. En cuanto a su utilidad como marcador trofoblástico para la ETG esta glucoproteína no parece ejercer ventaja alguna sobre los niveles de hCG sérica (38,55).

B-ENDORFINA Y B-LIPOTROPINA:

Se sintetizan en la placenta humana incrementándose sus niveles conforme avanza la gestación. Su utilidad clínica en etapas tempranas de la gestación no se ha demostrado (90).

alfa-FETOPROTEINA:

Glucoproteína que deriva en parte del hígado fetal, pero que también es producida a partir del saco vitelino hasta su degeneración alrededor de la semana 12 de gestación. Se ha encontrado importancia en la determinación de la misma en fases tempranas del embarazo, conociéndose ya su utilidad en el caso de malformaciones congénitas fetales sobre todo defectos del tubo neural.

TIROTROPINA CORIONICA HUMANA (hCT):

Glucoproteína de peso molecular de 28,000 (igual que TSH) que contiene una cadena alfa y una beta, pero que a diferencia de la TSH la cadena alfa no tiene reacción cruzada con la cadena alfa de la hCG. Su papel fisiológico durante el embarazo no está bien establecido. Se han descrito grandes cantidades de un estimulador tiroideo en los casos de gestación molar y coriocarcinoma (31,90).

Se han descrito otras proteínas que tienen una mínima producción en la placenta y de las cuáles no se ha encontrado su valor para detección o seguimiento de la ETG. Estas sustancias han sido la Relaxina, Prolactina Decidual, la Hormona Foliculoestimulante coriónica Humana (hCFSH), la Corticotropina Coriónica Humana (hCC), la GnRH placentaria Humana inmunológicamente indistinguible de la hipotalámica (1,31,90).

Para finalizar, es importante tener en cuenta que estudios - inmunohistoquímicos, así como la medición de los niveles séricos de las hormonas proteicas descritas, sugieren que la síntesis de hCG, hPL y P1AP puede ser un reflejo de la proliferación y maduración trofoblástica. Así, en la placenta normal, el tejido trofoblástico inmaduro produce hCG y conforme madura el tejido, la cantidad de hCG disminuye, mientras que el hPL y P1AP se sintetiza - conforme disminuye la proliferación trofoblástica pero con un incremento subsecuente según la madurez placentaria.

HORMONAS ESTEROIDEAS PLACENTARIAS:

A diferencia de las hormonas proteicas placentarias que son producidas independientemente por la placenta, las hormonas esteroideas son producidas en asociación con el feto. Así, la esteroidogénesis se lleva a cabo en la unidad conocida como feto-placentaria la cuál, no sigue en forma convencional la producción hormonal en un órgano aislado, sino que hay un sistema de interacción entre los diversos sistemas orgánicos, ya que en forma aislada cada uno de los mismos, no tendría la capacidad enzimática para realizar todos los pasos de la esteroidogénesis. Es por esto que en forma didáctica se ha dividido el estudio de la esteroidogénesis en los compartimientos FETAL, PLACENTARIO Y MATERNO. Sin embargo, estos compartimientos realizan sus funciones en forma conjunta para un adecuado control en la síntesis de las hormonas esteroideas.

PROGESTERONA:

En los compartimientos materno y fetal tiene lugar la conversión de colesterol en progesterona. La placenta tiene las enzimas necesarias para la síntesis de pregnenolona a partir del colesterol y posteriormente ésta, en progesterona. Sin embargo, la placenta no tiene la capacidad de sintetizar el colesterol a partir del acetato por lo que lo obtiene a partir del compartimiento materno. El compartimiento fetal no juega ningún papel en la produc

ción de progesterona, lo cuál explica el fracaso de tratar de relacionar los niveles de progesterona sérica y el bienestar fetal. Se ha visto, que a término, la concentración sérica de progesterona es de alrededor de 10 veces mayor que la que se encuentra en la fase lútea del ciclo, o sea un promedio de 100-200 ng/ml o 250 mg/día. En etapas tempranas de la gestación, la producción de progesterona por el cuerpo lúteo juega un papel muy importante para mantener el embarazo hasta la semana 10 en que la producción de la progesterona se realiza en forma conjunta por el cuerpo lúteo y la placenta hasta la semana 12, a partir de la cuál sólo es producida por la síntesis placentaria (los metabolitos activos de la progesterona aumentan significativamente durante el embarazo). Al inicio del embarazo se incrementan los niveles de 17-hidroxiprogesterona por actividad del cuerpo lúteo, y a partir de la décima semana sus concentraciones vuelven a niveles normales (ya que la placenta tiene escasa actividad de 17-hidroxilasa). Es a partir de la semana 32 que se produce un segundo incremento de la 17-hidroxiprogesterona por la utilización placentaria de los precursores fetales.

Se ha sugerido que la placenta juega un papel importante en la supresión de la respuesta inmunológica materna a los antígenos fetales, evitando el rechazo materno al trofoblasto. Quizá la función más importante de la progesterona es servir como principal reserva de sustrato, para la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides por la suprarrenal del feto. Se ha descrito el papel que pudiera desempeñar la progesterona durante el trabajo de parto, hipótesis aún controvertida (1,54,90,92).

ESTROGENOS:

La síntesis estrogénica durante la gestación es mucho más compleja que la de progesterona, ya que involucra a los 3 compartimientos descritos. Se reporta que durante el embarazo hay un estado de hiperestrogenismo. Los precursores básicos de los estrógenos

nos son los andrógenos de los compuestos C-19 (DHAS y 16-alfadHAS). La producción de estriol aumenta 1,000 veces durante el embarazo, y su síntesis placentaria es a partir del sulfato de 16-alfa-hidroxiandrosterona (16 alfa hidroxidHAS) de origen fetal. La estrona y el estradiol que incrementan sus concentraciones unas 100 veces durante la gestación también son sintetizados por la placenta, pero su precursor el sulfato de dehidroisoandrosterona (DHAS) es tanto de origen materno como fetal. La placenta tiene cantidades suficientes de SULFATASA (que se encuentra presente en menor proporción en muchos tejidos adultos, pero no fetales) y esta enzima convierte a la DHAS y 16 alfa DHAS en androstendiona y 16 alfa hidroxandrostendiona, sustancias que por acción de la aromatasas son convertidos en los estrógenos Estrona y Estradiol respectivamente. La deficiencia de sulfatasa placentaria (gen recesivo ligado al cromosoma X por lo que sólo se presenta en recién nacidos varones) ocasiona que la placenta no pueda formar cantidades normales de estrógenos y hay incremento de los niveles de DHAS y 16 alfa hidroxidHAS y se relaciona con pacientes que no pueden desarrollar trabajo de parto (54,86,90,92).

La función de los estrógenos es múltiple durante la gestación. Se les involucra con la implantación del blastocisto con los sitios de unión I y II a esteroides en endometrio (12). Así mismo, como el embarazo se caracteriza por un aumento extraordinario de los estrógenos maternos, y la producción de estrógenos depende de la cooperación esteroideogénica fetal y placentaria, la cantidad de estrógenos presente en la sangre o en la orina reflejan la capacidad enzimática fetal y placentaria, por lo que ha tenido especial importancia la determinación de estriol para detectar el estado fetal (90% producida por el feto). Sin embargo, hay que tener cuidado en la interpretación de los resultados cuando se administran corticosteroides, antibióticos, oxitócicos y en casos de enfermedad renal ya que puede haber alteración en los títulos. Sin embar

go, cuando se analiza el estriol no conjugado, no se alteran las determinaciones (por lo que juega un papel importante en estos casos el radioinmunoanálisis).

La placenta produce otros esteroides como son la aldosterona y el cortisol, y esto es a partir de la progesterona, ya que la glándula suprarrenal fetal carece de 3 B-hidroxiesteroides deshidrogenasa. Un sitio en el cual puede haber una conversión retrógrada de cortisona a cortisol parece ser la membrana amniótica (90).

INMUNOLOGIA DE LA PLACENTA

La memoria, la especificidad y el reconocimiento de lo "no propio" están en el corazón de la inmunología.

Las respuestas inmunes son cambios específicos en la reactividad, suscritos por la exposición a sustancias diferentes en estructura de los constituyentes naturales del huésped en particular. Estas sustancias extrañas son llamadas antígenos, los cuáles pueden producir una respuesta inmunológica positiva o negativa, siendo esta última una falta de respuesta que es conocida como "tolerancia inmunológica". Un amplio rango de sustancias pueden servir como antígenos (Ags), incluyendo macromoléculas tales como proteínas, polipéptidos, polisacáridos, polinucleótidos y complejos lípidos de origen animal o vegetal, microbianas o de tejidos. Los Ags de tejidos pueden ser derivados del mismo organismo o de otros miembros de la especie, como ocurre en el trasplante de órganos. El feto puede ser también una fuente de Ags de tejidos extraños.

Cuando un Ag penetra en el huésped es reconocido como agente extraño por los linfocitos, por reconocimiento de receptores en la superficie de éstos. La estimulación de receptores por el Ag lleva a la proliferación y diferenciación de los linfocitos, provocando la producción ya sea de anticuerpos (Abs) o de linfocitos específicamente sensibilizados, dependiendo esta respuesta del tipo de linfocito estimulado (B ó T). La capacidad o incapacidad de respuesta antigénica está controlada genéticamente mediante genes de respuesta inmune vinculados al sistema de histocompatibilidad HLA.

Hay dos tipos mayores de respuesta inmune:

1) LA INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS dada por los linfocitos T (maduración influenciada por el timo). La estimulación antigénica produce proliferación y diferenciación de las células T, produciendo células T de memoria. Se producen además factores solubles

como las linfocinas, que pueden reclutar más linfocitos ó, atraer monocitos y retener macrófagos y producir la activación de los -- mismos. Estas linfocinas pueden ser además linfotoxinas, factores mitógenos, agentes de agregación, etc. Así, la finalidad de estas reacciones es la de producir una reacción inflamatoria cercana al sitio en que se encuentra el Ag.

2) LA INMUNIDAD HUMORAL O MEDIADA POR ABS. que es en la que intervienen los linfocitos B (que se desarrollan en órganos lin-- foides centrales). Así, un Ag produce activación de los linfocitos B causando un incremento de las sustancias denominadas Abs que -- inicialmente aparecen alrededor de las dos semanas de que se pre-- senta el estímulo inicial, encontrándose posteriormente en un se-- gundo contacto una respuesta más rápida, de mayor intensidad y du-- ración. Estos Abs producidos son denominados inmunoglobulinas - (Igs) las cuáles son IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE que tienen una es-- tructura común, y características de peso molecular y conformación de sus cadenas específica para cada una de ellas.

Existe otro sistema, que entre otras funciones contribuye a incrementar la respuesta inflamatoria y es conocido como SISTEMA DEL COMPLEMENTO. Este sistema es una serie de grandes proteínas - que al ser activadas por cualquiera de sus dos vías, ya sea la - CLASICA O LA ALTERNA, actúan induciendo lisis celular contribu-- yendo al proceso inflamatorio. Sin embargo, así como introduciendo un Ag extraño en el interior del huésped se desencadena una res-- puesta inmune, en circunstancias especiales puede haber una falta de respuesta lo que implica un estado de TOLERANCIA INMUNOLOGICA y el mecanismo por el cuál se ha tratado de explicar el porqué el organismo no reacciona contra sí mismo o contra su feto (21,71, - 78,87).

SISTEMA HLA: Es un importante sistema de Ags de superficie - celular codificado por locus genéticos dentro del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos. La denominación de HLA indica

la H que se refiere a Humano o Histocompatibilidad, la L a Leucocito y la A como el 1er sistema descrito. Este complejo mayor de histocompatibilidad está localizado en el cromosoma 6 y probablemente contiene 1,000 o más genes de los cuales se han identificado pocos. Existen 4 locus ligados en esta región: HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-D. Existen varios alelos para cada uno de los locus. Los Ags HLA-A, B y C se encuentran en plaquetas, células de tejidos y reticulocitos no demostrándose su presencia en glóbulos rojos maduros, ni en forma soluble en suero o calostro. El Ag HLA-D se encuentra en linfocitos B y en monocitos, pero no en linfocitos T u otras células. Ha sido de especial interés el estudio de la relación del HLA con los tumores trofoblásticos, ya que la incompatibilidad HLA entre la pareja influirá en el pronóstico de tales tumores(2).

La interacción materno-fetal y los principios inmunológicos subyacentes son temas de gran investigación actualmente. Los esfuerzos efectuados para comprender los aspectos inmunológicos de la gestación humana se han limitado a las membranas extraembrionarias. Esto se debe, a que desde la formación del blastocisto hasta el momento del parto, el punto de contacto entre los tejidos y el producto es el trofoblasto. Es sólo al nivel de este trofoblasto extraembrionario que se forma una interfase con la sangre materna y las células uterinas; esta interfase existe a nivel de todos los posibles sitios anatómicos de contacto. Por su localización, el trofoblasto tiene una gran importancia en las reacciones maternas potenciales de reconocimiento inmunitario y rechazo. Las membranas trofoblásticas son únicas, ya que en ninguna de ellas se manifiesta la forma polimórfica de los Ags de transplante (HLA) de las clases I y II, pero ciertas células del citotrofoblasto son reactivas con Abs monoclonales que parecen reconocer los Ags estructurales monomórficos (es decir, de la clase I). En el trofoblasto no se encuentran Ags de la clase II. La falta de Ags de transplante ha hecho pensar sobre la neutralidad inmunológica del trofoblasto, aunque actualmente se ha demostrado que no

existe inercia inmunológica en las membranas trofoblásticas. Se ha encontrado que existen Ags trofoblásticos los cuáles, por mecanismos no bien dilucidados escapan a la destrucción inmunológica.

Ambas poblaciones de linfocitos descritas anteriormente (B y T) se activan durante el embarazo humano normal y, cuando existe algún problema en la activación de estas poblaciones se puede producir un embarazo anormal. En el embarazo normal se ha demostrado que actúan tanto los linfocitos B como los T por acción de los Ags trofoblásticos. Así, por parte de los linfocitos T puede haber tanto producción de una linfocina (MIF), así como interleucina 1 y 2, interferón, factor de células citotóxicas, factor de blastogénesis, factor de transferencia, etc., los cuáles pueden llegar a causar finalmente muerte celular. Existen sin embargo, Abs que impiden estas reacciones inmunitarias y son llamados Abs DE BLOQUEO los cuáles se ha demostrado que existen en sangre materna y preparados placentarios. Estos Abs bloqueadores son los que hacen posible la supervivencia de los aloinjertos, entre ellos el feto (18,62,78). La tolerancia del aloinjerto del embarazo ha sido motivo de grandes debates, incluso se ha invocado que la unidad feto-placentaria falla en la expresión de determinantes antigénicos. Se conoce además de que al útero se le considera como un sitio inmunológicamente privilegiado, como se les ha considerado a otras regiones del organismo como son las células germinales en el varón y la cámara anterior del ojo. Así, la antigenicidad del trofoblástico se ha considerado que está inducida por una serie de factores que operan como barreras entre la superficie materna y fetal, formada por una cobertura fibrinoide y glucoproteica (sialomucina) que es electronegativa y relacionada con la alfa-fetoproteína (40, 78), que probablemente es producida por el hígado. Esta sustancia tiene la capacidad de bloquear la estimulación mitógena de los linfocitos normales. Además, se ha demostrado una dependencia específica de HLA-D. Los Abs controlados por HLA-D son citotóxicos para los linfocitos B, lo que pudiera explicar la tolerancia inmu-

nológica. Los Abs HLA-A, B y C se asocian con rechazo del injerto (21,78).

Hay otros mecanismos que tratan de explicar la tolerancia, y entre ellos se encuentra el hecho de que a través del contacto coital con los Ags HLA del padre, se es capaz de producir una tolerancia inmunológica en el huésped materno antes de la concepción. Así, - hay estudios que han encontrado menos complicaciones durante la gestación (como la toxemia) en pacientes con más exposición pre--concepcional a los Ags espermáticos paternos, lo que haría pensar que estas complicaciones pudieran ser resultado de un rechazo inmunológico (21,78).

Hay múltiples factores que actualmente se están estudiando - que tienen relación con la tolerancia inmunológica al aloinjerto fetal y de los cuáles un desequilibrio o una incompatibilidad con el sistema antigénico de la pareja serían causas de las -- complicaciones en el desarrollo del embarazo, como sería incluso la presencia de esterilidad o infertilidad con pérdidas repetidas del embarazo, toxemia, desarrollo anormal del trofoblasto (neoplasias trofoblásticas) etc. Así, se ha involucrado a ciertas sustancias que han sido conocidas como Ags trofoblásticos 1 y 2 (TA-1 y TA-2). El TA1 produce un efecto alogénico inhibitorio específico que sirve para proteger al producto de la concepción contra el rechazo; el TA2 es citotóxico para los linfocitos de la sangre periférica con lo cuál hay un bloqueo en la producción de Abs antitrofoblásticos, que se ha pensado tengan alguna relación con la génesis de la ETG. Se continúa investigando en este campo y se realizan actualmente estudios con Abs monoclonales (Troma 1 y LAM 5.2) que incluso se han utilizado como marcadores para diferenciar embarazo normal y ETG (21,22,62,71,78,87).

CLASIFICACION

El realizar la clasificación de una patología en la cuál - existen múltiples dudas en cuanto a su etiología; así como por los diversos patrones de comportamiento que tiene la misma, ha creado grandes problemas metodológicos, por lo cuál se han hecho múltiples modificaciones a las diferentes clasificaciones que han aparecido desde la tercera década de éste siglo. Inicialmente por el año de 1932 la ETG fué clasificada de una forma simplificada subdividiéndola en BENIGNA Y MALIGNA (35,92). Uno de los autores pioneros en el estudio de esta enfermedad fué Hertig quién en 1947 - junto con Sheldon estudiando un total de 200 pacientes con mola - hidatidiforme propusieron la siguiente clasificación (35).

GRUPO	NOMBRE	CRITERIO HISTOLOGICO
I	BENIGNO	Sin hiperplasia o hiperplasia leve
II	PROBABLEMENTE BENIGNA	Hiperplasia leve/moderada de trofob.
III	POSIBLEMENTE BENIGNA	Anaplasia leve con hiperplasia trof.
IV	POSIBLEMENTE MALIGNA	Anaplasia moderada con hiperplasia trofoblástica.
V	PROBABLEMENTE MALIGNA	Marcada anaplasia e hiperplasia trof.
VI	MALIGNA	Crecimiento trofoblástico exuberante con actividad mitótica variable; - marcada anaplasia y a menudo evidencia de invasion endometrial

En esta clasificación Hertig y Sheldon hicieron una correlación de acuerdo a la etapificación realizada y la capacidad de malignización, encontrando, 26.5% de malignidad en el estudio de sus 200 pacientes con variaciones muy importantes de acuerdo a la etapa.

En 1956 Hertig y Mansell realizaron una CLASIFICACION SIMPLIFICADA DE LA MOLA HIDATIDIFORME, que sin embargo se correlacionaba con la anteriormente descrita por Hertig y Sheldon. A continuación se expone una descripción de la misma (35).

CLASIFICACION SIMPLIFICADA DE LA ETG

NUEVO GRUPO	NUEVO NOMBRE	GRUP. ANT.	NOMBRE ANTERIOR
1	APARENTEMENTE BENIGNA	I	BENIGNA
		II	PROBABLEMENTE BENIGNA
2	POTENCIALMENTE MALIGNA	III	POSIBLEMENTE BENIGNA
		IV	POSIBLEMENTE MALIGNA
3	APARENTEMENTE MALIGNA	V	PROBABLEMENTE MALIGNA
		VI	MALIGNA

En 1952 Durkerty y Randall propusieron clasificar la ETG en 3 grados (92).

- | |
|----------------------|
| I MOLA INACTIVA |
| II MOLA ACTIVA |
| III MOLA HIPERACTIVA |

CLASIFICACION DE EWIN (86,92)

- | |
|------------------------------------|
| 1 MOLA HIDATIDIFORME |
| 2 CORIOADENOMA DESTRUENS |
| 3 CORIOCARCINOMA (CORIOEPITELIOMA) |

Practicamente Ewin es el primer investigador que aplica el término de "corioadenoma destruens", que también fué denominado, mo la invasora, mola destructiva, mola perforante y coriocarcinoma - velloso, denominaciones que indican la capacidad de invasión y de destrucción de la enfermedad.

Modificaciones a la anterior clasificación la realiza Tow, - enfocando su descripción sobre todo en cuánto a una descripción - más amplia del grado de malignidad del corioadenoma destruens que él denominó coriocarcinoma velloso al cuál subdividió:

- | |
|--|
| 1 MOLA HIDATIDIFORME (benigna con potencial maligno) |
| 2 CORIOCARCINOMA VELLOSO (maligno localmente agresivo) |
| 3 CORIOCARCINOMA NO (maligno no diferenciado con metástasis a distancia).
VELLOSO |

Hertz. Luis y Lepett propusieron una clasificación en la que dan valor al título de hCG y a la duración de la enfermedad, poniéndola incluso para valoración pronóstica (40,60,86,92).

- | | |
|---|--|
| 1 | MOLA HIDATIDIFORME (evacuada o recientemente evacuada) |
| 2 | ENFERMEDAD TROFOBLASTICA NO METASTASICA.
a) Sin evidencia histológica de coriocarcinoma
b) Coriocarcinoma |
| 3 | ENFERMEDAD TROFOBLASTICA METASTASICA
a) Todos los anteriores menos b.
b) Con metástasis extrapélvicas a pulmón, duración de la enf. de 4 meses y/o hCG1,000,000 UI en 24 Hs. |

Sin embargo, esta clasificación fué modificada por Goldstein quién propuso la siguiente:

- | | |
|-----------|--|
| CLASE I | MOLA HIDATIDIFORME
A) Pre-evacuación
B) Post-evacuación antes de 6 semanas. |
| CLASE II | MOLA PERSISTENTE O RETENIDA DESPUES DE 6 SEMANAS
A) Sin coriocarcinoma
B) Coriocarcinoma |
| CLASE III | ENFERMEDAD INVASIVA FOCAL
A) Sin coriocarcinoma
B) Coriocarcinoma |
| CLASE IV | ENFERMEDAD METASTASICA
A) Sin coriocarcinoma
B) Coriocarcinoma |

En 1974 Hilges propone la clasificación siguiente de la ETG (22,40,60):

BENIGNA	1 MOLA HIDATIDIFORME 2 DEGENERACION MOLAR 3 VELOCIDAD HIDROPICA																
MALIGNA	<table border="0"> <tr> <td rowspan="2">1 NO METASTASICA</td> <td rowspan="2"> </td> <td>MOLA PERSISTENTE</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MOLA INVASORA</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>CORIOCARCINOMA</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 METASTASICA</td> <td rowspan="2"> </td> <td>BAJO RIESGO</td> <td>- 4 meses, -100,000UI hCG,-35 años metástasis a vagina y pulmón.</td> </tr> <tr> <td>ALTO RIESGO</td> <td>+4 meses, +100,000 UI hCG,+35 años metástasis a SNC e hígado.</td> </tr> </table>	1 NO METASTASICA		MOLA PERSISTENTE		MOLA INVASORA				CORIOCARCINOMA		2 METASTASICA		BAJO RIESGO	- 4 meses, -100,000UI hCG,-35 años metástasis a vagina y pulmón.	ALTO RIESGO	+4 meses, +100,000 UI hCG,+35 años metástasis a SNC e hígado.
1 NO METASTASICA				MOLA PERSISTENTE													
		MOLA INVASORA															
		CORIOCARCINOMA															
2 METASTASICA		BAJO RIESGO	- 4 meses, -100,000UI hCG,-35 años metástasis a vagina y pulmón.														
		ALTO RIESGO	+4 meses, +100,000 UI hCG,+35 años metástasis a SNC e hígado.														

Al final de la década de los setenta y durante los ochenta, la tendencia a clasificar esta enfermedad se aplica sólo a los tumores trofoblásticos gestacionales que, como se describió anteriormente es la enfermedad trofoblástica que puede progresar, invadir, dar metástasis y matar a la paciente si no se trata; y se ha excluido dentro de estos esquemas de clasificación a la mola hidatidiforme ya que es una alteración localizada que se resuelve mediante evacuación y no se le considera neoplásica, invasora o maligna (40,89).

Los problemas relacionados con la realización de una clasificación adecuada de los tumores trofoblásticos gestacionales hizo que el COMITE DE LUCHA CONTRA EL CANCER señalara la necesidad de un registro que informara en forma precisa sobre la extensión de la enfermedad en cada sitio, ya que la descripción clínica y la histopatológica nos proporcionarían información acerca de diversos objetivos como són: 1) Planear el tratamiento, 2) Ofrecer factores pronósticos, 3) Valorar los resultados de la terapéutica, 4) Valorar los resultados entre los distintos sitios de atención, y, 5) Contribuir a la atención del cáncer.

Así, se realizó una clasificación clínica de los tumores trofoblásticos gestacionales dividiéndolos en TUMORES NO METASTASICOS, METASTASICOS DE BAJO RIESGO Y METASTASICOS DE ALTO RIESGO, que equivale a la descrita inicialmente por Hilges en 1974 (22,60, 89). Esta clasificación será descrita profundamente en la revisión de factores pronósticos de la enfermedad. En base a la anterior se han realizado otras clasificaciones por Lewis; el grupo Holandés para el estudio de la enfermedad, etc.

El COMITE DE CANCER DE LA FIGO en el año de 1982 realizó una clasificación que se basó en la descrita por Sung y cols en 1962 que se basa en criterios anatómicos, realizándose una etapificación de los tumores trofoblásticos gestacionales como se describe a continuación (89).

ETAPA I	Tumor contenido estrictamente en el cuerpo uterino.
ETAPA II	El tumor se extiende hacia los anexos, fuera de utero, pero se limita a los órganos genitales.
ETAPA III	El tumor se extiende hacia los pulmones, con afeccción de las vías genitales o sin ella.
ETAPA IV	El tumor dá metástasis hacia cualquier otro sitio.

Por último, ya desde 1977-1982 Vassilokos, Szulman y Jacobs hacen una descripción basados en factores citogenéticos y morfológicos (histopatológicos) dividiendo a las MOLAS HIDATIDIFORMES en MOLAS PARCIALES Y MOLAS COMPLETAS (97). La descripción más completa de esta clasificación se revisará a propósito de los aspectos citogenéticos y patológicos de la enfermedad.

PATOLOGIA

La ETG es una entidad caracterizada por una proliferación anormal del trofoblasto en diversos grados, lo que dará un espectro de anomalías que caracterizan a cada uno de los tipos en que se subdivide la enfermedad. Así, la ETG se ha clasificado según la proliferación del tejido trofoblástico en; mola hidatidiforme, mola invasora, coriocarcinoma y tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria (101).

MOLA HIDATIDIFORME:

Es la más común de las ETG. Su clasificación ha sufrido grandes modificaciones desde la originalmente descrita por Hertig y Sheldon en 1947. Dentro de las dos últimas décadas es que Jacobs, Vassilokos y Szulman realizaron la subdivisión de la mola hidatidiforme en MOLA CLASICA O COMPLETA Y EN MOLA PARCIAL O INCOMPLETA.

MOLA HIDATIDIFORME CLASICA O COMPLETA: Las características anatomopatológicas de la mola completa o clásica están caracterizados por diversos cambios en el tejido trofoblástico. Las características macroscópicas son vellosidades coriales distendidas por líquido, lo que forma vesículas de menos de 1 mm a 5 mm de diámetro, con una pared translúcida y que en su conjunto al unirse por tejido conjuntivo dan una imagen parecida a un racimo de uvas (40,77,86). Ahora bien, las características microscópicas son: - 1) Hiperplasia generalizada tanto del cito como del sincitiotrofo blasto; 2) Edema generalizado en las vellosidades lo que dá las características de vesículas al tejido veloso; 3) Ausencia de vasos sanguíneos propiamente dichos en las vellosidades y; 4) Ausencia de un embrión, que probablemente desaparece en etapas muy tempranas de la gestación (40,77,86,97). Es importante tener en cuenta el hecho de que aunque encontremos en un momento dado edema en las vellosidades con la característica imagen en racimo de uvas, no necesariamente se trata de una mola hidatidiforme, ya que puede tratarse exclusivamente de un producto de aborto con edema de las vellosidades pero sin hiperplasia trofoblástica (96,104,105). El

líquido que contiene la vellocidad hidrópica deriva de la sangre que se encuentra en el espacio intervelloso y su contenido es parecido al de los líquidos intersticiales de otras partes del organo; sin embargo, hay que agregar el contenido de sustancias - producidas por el trofoblasto como son hormonas como la hCG, LH, PRL y testosterona, e incluso sustancias procoagulantes que pueden ser responsables de necrosis decidual y sangrado transvaginal (97,42).

MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL: Descrita hasta hace poco más de de una década, está caracterizada por cambios focales de hiperplasia trofoblástica y degeneración hidrópica del mismo que tapiza a la placenta sólo parcialmente con conformación descrita como en tablero de ajedrez. La hiperplasia por lo general es de grado ligero y está confinada al sincitiotrofoblasto. Característicamente en este tipo de molas se encuentra un embrión que raramente sobrevive después del segundo trimestre ya que son productos trisómicos. En ocasiones el feto puede desaparecer, pero esto sucede después de la muerte del embrión aproximadamente a las 8 a 9 semanas. El diagnóstico es difícil pero el estudio histopatológico de por lo menos 8 a 10 cortes nos presentará una morfología de tejido molar y tejido trofoblástico normal. El análisis citogenético demostrará poliploidia lo que nos ayudará en el diagnóstico diferencial entre la mola parcial y la completa, cuando se dificulta por análisis - histopatológico. Aunque es raro, se ha descrito casos en que una mola parcial evolucione a coriocarcinoma, así como se han reportado pocos casos también, de molas parciales invasoras, características que son más comunes para las molas completas (40,77,96,97). Así mismo, anteriormente se describía con el término de MOLA TRANSICIONAL a las molas parciales término que ya no se utiliza, ya que por citogenética se ha visto que no hay una transición entre las configuraciones haploide y triploide (96,97).

MOLA INVASORA:

Denominada por Ewing en 1910 como CORIOADENOMA DESTRUENS se

caracteriza por ser una mola hidatidiforme que ha invadido al miometrio, ha dado metástasis o ambas cosas, que a menudo progresa, pero que puede experimentar regresión espontánea. La penetración de las vellosidades con el trofoblasto se aloja en el miometrio e incluso en los vasos uterinos (97). Desde el punto de vista histopatológico del material obtenido por aspiración y legrado uterino instrumental es muy difícil realizar un diagnóstico diferencial con la mola clásica, y no es sino por la evolución clínica (falta de involución uterina, sangrado persistente, ruptura uterina y sepsis) y los niveles elevados de hCG que se realiza la sospecha diagnóstica; pero el diagnóstico definitivo lo dará el estudio histopatológico de el útero al realizar histerectomía, lo que demostrará el tejido trofoblástico característico de la mola hidatidiforme, pero con invasión miometrial. La invasión de los vasos va a producir embolización trofoblástica a la región vulvovaginal, ligamentos anchos, anexos del utero y pulmones (97) diferenciándose del coriocarcinoma en que aquí si se conserva la estructura vellosa - (40,86). De la Garza y cols (26) describen dos casos en los cuáles la sospecha de mola invasora se realizó por estudios de ultrasonografía y remarca la importancia de este estudio para el diagnóstico de este tipo de mola ya que es un método no invasivo por el cual puede observarse invasión trofoblástica a paredes uterinas.

CORIOCARCINOMA:

Consiste en una masa de crecimiento rápido que macroscópicamente puede observarse como una masa oscura y hemorrágica en la pared del útero, cérvix, vagina e incluso otros tejidos (40,43). Penetra la musculatura uterina provocando perforación de la misma y hemorragia. Se puede encontrar invasión de vasos arteriales lo que es exclusivo del trofoblasto maligno ya que el benigno sólo invade vasos venosos. Es por esto que una de las causas de muerte en el coriocarcinoma son los accidentes cerebrovasculares por hemorragia debido a metástasis. Al microscopio es característico el patrón de ausencia de vellosidades coriales, presentándose un cre

cimiento desordenado del tejido trofoblástico (cito y sincitiotrofo-
blasto) en el miometrio, lo que incluso causa destrucción del -
miometrio. Se encuentran múltiples figuras anaplásicas y con pa-
trón mitótico anómalo (40,92). Es importante el hecho de que el -
coriocarcinoma no se presenta exclusivamente confinado al útero -
ya que puede encontrarse en los sitios antes descritos, en pacien-
tes post-menopausicas o nuligestas (coriocarcinoma no gestacional)(43).

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO:

Descrito inicialmente por Kurman en 1976 (32) que inicialmen-
te lo denominó PSEUDOTUMOR TROFOBLASTICO está caracterizado
por invasión del miometrio, en ausencia de vellocidades, con he-
morragia mínima y necrosis, el cuál se desarrolla más frecuentemen-
te después de un embarazo NO molar, aunque puede ocurrir después
de una mola. Esta lesión difiere del coriocarcinoma histologi-
camente, de que, en el tumor trofoblástico del sitio placen-
tario está presente el patrón dimórfico del cito y sincitiotrofo-
blasto lo que no está presente en el coriocarcinoma. En el mate-
rial de legrado se observa predominio del citotrofoblasto y escaso
sincitiotrofoblasto; son característicos valores bajos de hCG y -
el hecho de que suele ser refractario a la quimioterapia. En au-
sencia de enfermedad metastásica debe de efectuarse histerectomía,
realizándose incluso en casos de enfermedad metastásica para dis-
minuir el volumen del tumor o masa tumoral (6,32). Así, esta pato-
logía se origina del trofoblasto intermedio.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El conocimiento de la etiopatogenia de la ETG ha planteado un reto para los investigadores de esta enfermedad.

La búsqueda de factores que influyen en el desarrollo de esta patología exige la adecuada comprensión de los fenómenos reproductivos involucrados en el desarrollo normal de la placenta, existiendo muchas dudas aún en ésta área. Actualmente se está avanzando en el estudio de la ETG con el conocimiento de los aspectos citogenéticos e inmunológicos de la placenta.

Durante el embarazo normal, tiene interés fundamental la capacidad de las vellosidades coriónicas para invadir la decidua materna e incluso pasarla. En ocasiones el trofoblasto puede penetrar en el miometrio en forma de pequeños focos aislados de células, hecho conocido como MIOMETRITIS SINCITIAL. Sin embargo, en general existe una demarcación muy precisa en la unión del miometrio con la decidua que es denominada CAPA DE NITABUCH, la cuál no es penetrada por el trofoblasto quizá por un mecanismo de inhibición local (40,86,87), aunque no es raro encontrar focos de trofoblasto en la profundidad del miometrio. Así, el trofoblasto normal refleja desde el punto de vista morfológico propiedades invasoras y metastásicas, lo cuál ha causado dificultad para distinguir entre las fases benigna y maligna en los casos de ETG. Así como tiene la capacidad de invadir la decidua y el miometrio, los vasos sanguíneos mantienen una corriente embólica continua hacia la circulación pulmonar materna, hecho que inicialmente fué descrito por Schmorl en 1893 y posteriormente confirmado por Park y Douglas. El motivo por el cuál este trofoblasto no prolifera no se conoce, así como tampoco se conoce el motivo por el cuál el mismo desaparece poco después de resuelta la gestación. Para explicarlo se han descrito mecanismos de defensa con capacidad para evitar la proliferación de este tejido. (40,86,97).

La descripción sobre la etiopatogenia ha evolucionado desde las primeras descripciones de la enfermedad, en la cuál se involucra una causa mágico-religiosa, hasta en la actualidad en que la inmunología tiene un lugar preponderante.

Se ha invocado dentro de las causas de la ETG factores raciales, dietético-nutricionales, socioeconómicos, etc.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS:

Se ha demostrado dentro del desarrollo inmunológico de la placenta la importancia que tiene la tolerancia que tiene el organismo materno a un aloinjerto como lo es el trofoblasto, que es un órgano de contacto entre el feto y la circulación materna. Estos factores que intervienen en la ausencia de rechazo a este tejido extraño pueden estar involucrados en la génesis de la enfermedad, cuándo por algún o algunos factores aún no identificados impidan la adecuada interacción de los mismos para realizar su función. Se ha descrito en el trofoblasto ausencia de Ags de transplante (HLA) del tipo II lo que explicaría la neutralidad inmunológica del tejido. Así mismo se ha descrito el papel que juega en el rechazo del injerto el sistema HLA-A, B y C; mientras que los Abs controlados por HLA-D son citotóxicos para los linfocitos B, lo que se ha correlacionado con una mejor tolerancia a los injertos, entre ellos el trofoblasto. Así, cualquier alteración inmunológica relacionada con factores que afecten la expresión del sistema HLA como podría ser la consanguinidad de la pareja, la diferente expresión de los grupos sanguíneos (sistema ABO) e incluso hasta la correlación del número de contactos sexuales pueden estar involucrados con la génesis de la enfermedad (21,78,87). Actualmente sin embargo, se han descrito estos factores como hipótesis causales, más la demostración de lo anterior no ha sido posible, por no contar con modelos biológicos experimentales para su estudio.

ASPECTOS CITOGENETICOS:

Las molas hidatidiformes no representan en si una neoplasia biológica, aunque sus características nos harían pensar en lo anterior. Son productos patológicos originados por errores en el momento de la fecundación que se han correlacionado desde el punto de vista citogenético y embriológico.

Como se describió anteriormente, existen dos tipos de molas - la mola clásica o completa y la mola parcial. Cada uno de estos tipos tienen un origen citogenético diferente (25,26,96,97).

Experimentalmente se ha tratado de demostrar en modelos animales el origen de las molas, y así, se han hecho experimentos que han permitido orientarnos sobre el inicio de esta enfermedad. En estos experimentos realizados en roedores se ha realizado extracción de los pronúcleos masculino y femenino de los óvulos fecundados. Así, se realizó por separado manipulación tanto de los pronúcleos masculino y femenino de óvulos fecundados, los cuáles fueron transferidos al huevo que previamente se había vaciado. Así, cuándo se unieron el pronúcleo masculino y femenino al huevo vacío el resultado fué el desarrollo de un embrión de ratón normal. Sin embargo, cuando se transfirieron 2 pronúcleos femeninos al huevo, el desarrollo posterior dió lugar a un embrión, pero con muy pobre desarrollo - del trofoblasto, lo que impidió el desarrollo ulterior del feto. Cuándo se transfirieron dos pronúcleos masculinos el trofoblasto se desarrollo en forma exagerada, con pérdida del embrión y su --resorción desde etapas muy tempranas del desarrollo (97). Estos experimentos tienen una importancia crucial, ya que ha permitido crear la hipótesis de que el tejido embrionario pueda estar dado por el aporte cromosómico de origen materno y el desarrollo del tejido trofoblastico puede estar dado por el aporte cromosómico paterno, lo que nos ayudaría a entender en forma más amplia, --- las teorías del origen citogenético que tratan de explicar la génesis de la enfermedad, tanto para las molas completas como para las parciales.

La mola completa contiene cromosomas derivados del padre exclusivamente (13,85). Así, por alguna causa aún no determinada se ha perdido el contenido haploide materno 23X. En este huevo vacío -- llega un espermatozoide haploide paterno 23X el cuál se duplica -- dentro del huevo antes de que suceda la división celular, produciendo así un juego cromosómico 46XX que sin embargo por lo antes descrito es de origen paterno. Es por esto que la mayoría de las molas completas son 46XX ya que si fuera un espermatozoide 23Y el que fecundara el huevo vacío y se duplicara produciendo un componente 46YY no sería compatible con el desarrollo desde etapas muy tempranas de la gestación. Puede suceder sin embargo, que en un -- huevo vacío lleguen dos espermatozoides que pueden ser XX o XY y producen una mola completa (25,94,97,103,104,105), fenómeno que es mucho más raro (85,96). Es por tanto que el exámen de las molas completas nos muestran un origen homocigoto, androgénico y monosperómico (por duplicación del sistema haploide paterno), aunque en un 5-10% sucede el segundo mecanismo descrito anteriormente, por la penetración de dos espermatozoides a un huevo vacío dando lugar a una fertilización de origen DISPERMICO (26) y heterocigoto. Puede suceder también que se tenga un trastorno en las divisiones -- meioticas o de maduración dando lugar a un espermatozoide 46XY -- que ulteriormente fertilice un huevo anucleado (sin material genético) en el que los cromosomas Y son inactivados o que puedan ser expulsados como un cuerpo polar (89,91). Así, en resumen las molas completas se pueden originar por cualquiera de los 3 mecanismos siguientes: 1) FERTILIZACION POR DISPERMIA; 2) FERTILIZACION por un ESPERMATOZOIDE DIPLOIDE y; 3) FERTILIZACION POR UN ESPERMATOZOIDE HAPLOIDE el cuál replica su material nuclear en el huevo SIN división celular. Característicamente se encuentran sólo cromosomas -- derivados del padre (13,85) al parecer obtenidos en la primera -- división de maduración (104). Ver fig. 2.

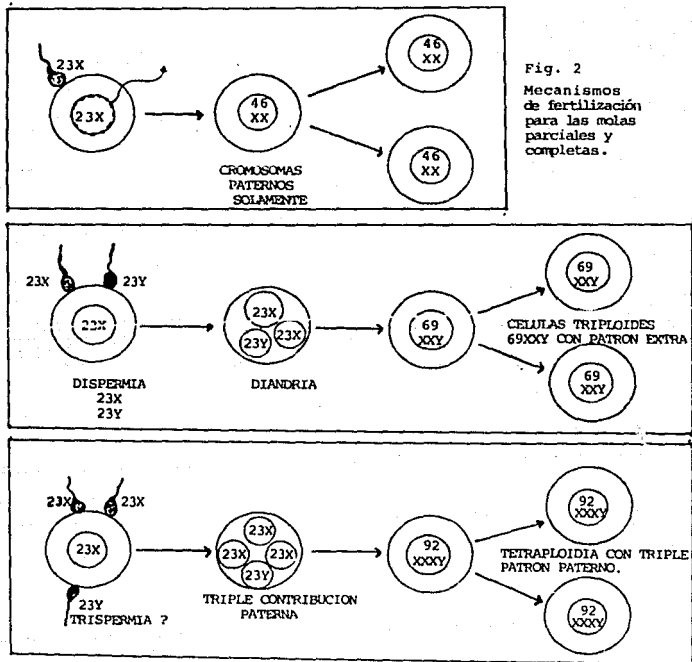
Las molas hidatidiformes parciales tienen una explicación - desde el punto de vista citogenético también basada en una alteración en la fecundación. Aquí a diferencia de las molas completas se lleva a cabo la fertilización de un óvulo al parecer normal con un componente cromosómico haploide 23X, por dos espermatozoides haploides dando lugar a un cariotipo de 69 cromosomas (triploidia) en el cuál por proceder del padre dos de las líneas celulares se - le denominará triploidia diandrica. Es raro que se produzca una - triploidia digónica el cuál un espermatozoide haploide fertilice un óvulo diploide 46XX y en el cuál no se produce gestación molar. Por el hecho de ser fertilizado por dos espermatozoides un óvulo con componente normal de cromosomas la mola parcial será heterocigota como sucede con las molas completas dispérmicas que también son heterocigotas, a diferencia de lo que sucede en las completas que son monospérmicas y por tanto homocigotas. Esto tiene importancia, ya que se ha postulado que las molas heterocigotas tienen una mayor probabilidad de evolucionar a mola invasora y coriocarcinoma, lo que está aún por comprobarse.

Surti y cols (94) describen dos casos de molas hidatidiformes parciales con tetraploidia teniendo los dos casos cariotipo 92XXXXY, aunque se tienen reportes previos con tetraploidia con un cariotipo 92XXXX o 92XXYY. La primera serie descrita por Surti resulta de la combinación de un huevo con contenido haploide de cromosomas fertilizado por 3 espermatozoides haploides por un mecanismo que entonces se describirá como trispérmico (aún no demostrado), o - bién, se este mismo huevo es fecundado por un espermatozoide - d i p l o i d e y uno haploide por lo que corresponde a un mecanismo dispérmico. El segundo caso de tetraploidia descrito parece corresponder a una falla en la primera división meiótica de un cigoto normal (104).

Es necesario tomar en cuenta, que ordinariamente las molas - parciales son triploides y que actualmente se han descrito tetraploidias sobre todo en abortos, en los cuáles se encuentra sin --

embargo edema de vellocidades pero sin hiperplasia trofoblástica (25,77,83,94,102,103,104,105).

A continuación se describen los mecanismos de fertilización descritos para las molas parciales y completas (fig 2) (Surti y - cols [94]).



Se han descrito molas hidatidiformes coexistentes con un feto, que proviene de un embarazo gemelar (105). El análisis patológico de esta gestación nos puede confundir con una mola parcial por lo que se hace necesario el análisis por medio de marcadores citogenéticos para demostrar la presencia de una gestación gemelar, con el desarrollo de una mola en uno de los productos y una mola completa en el otro producto.

Ahora bién, las aberraciones estructurales cromosómicas pueden interferir con la meiosis y esto, incrementar el número de - oocitos anucleados lo que incrementará el riesgo de embarazo molar (37,103). Las translocaciones balanceadas pueden interferir con - la meiosis femenina y en consecuencia producir oocitos con ausencia de núcleos o inactivados, siendo más frecuente en los casos en los que las translocaciones son a nivel de los cromosomas 13 y 14(103).

Es en base a estudios citogenéticos que se ha descrito -- el origen de las molas hidatidiformes debido a una línea cromosómica extra proveniente del padre (casi siempre dispérmica), con ocasional descripción de molas de origen materno (104).

Por lo anteriormente expuesto, los estudios enfocados al aspecto citogenético, como son el análisis cromosómico, marcadores - enzimáticos, análisis del contenido del DNA de estas líneas celulares etc (23,47,85) en un futuro nos orientarán para encontrar indicios de la génesis de la ETG.

FRECUENCIA

Se encuentran grandes variaciones en la frecuencia de presentación de la ETG en los diversos países del mundo, así como incluso se presentan grandes variaciones entre cada una de las regiones de un mismo país.

La ETG es más frecuente en ciertas regiones del mundo, teniendo una mayor incidencia en países en vías de desarrollo; ya que en los desarrollados la incidencia es baja. La mayor frecuencia de la enfermedad está relacionada también a factores étnicos ya que como se verá posteriormente en los países asiáticos hay una incidencia elevada (13.15, 79,86,92,106). En la tabla I se describe la frecuencia de la ETG en diversos países (13,86).

Olesnickv y cols en 1985 (70) reportan en Victoria Australia una incidencia de mola hidatidiforme de 1:357 partos, reporte en el cuál se incluyen pacientes que se embarazaron con inseminación artificial con donador. Reportan en esta casuística 2 casos de coriocarcinoma.

Atrash y cols en 1986 (2) reporta en un estudio sin precedentes en la Unión Americana que al estudiar 84,318 mujeres que se sometieron a aborto legal una incidencia de 7.5 molas hidatidiformes por cada 10,000 embarazos. Este estudio nos da datos muy precisos de la incidencia de la mola hidatidiforme en etapas tempranas.

Bracken en 1987 (13) reporta una muy alta incidencia de mola hidatidiforme en Asia, Africa, Centroamérica y América del Sur. Refiere que la frecuencia es del doble en la población Japonesa que en la caucásica, sucediendo lo mismo en la población China. Así mismo, realiza un análisis mundial, encontrando una frecuencia de 0.5-2.5 molas/1,000 embarazos, datos que variarán importantemente dependiendo de la población estudiada.

Chattopadhvay y cols en 1988 (17) en Arabia Saudita encuentran una frecuencia de 1 mola/448 embarazos con una malignidad de 1/6131 embarazos.

REGION	AUTOR Y AÑO PUBLICACION	INCIDENCIA	
		POR 1000 nacidos	por 1000 emb.
NORTEAMERICA			
Boston	Hertig & Edmonds (1940)	0.48	*
Rhode Island	Yen & McMahon (1966)	*	0.63
Alaska	Martin (1978)	3.87	*
Hawaii	Matsuura (1984)	*	0.80
LATINOAMERICA			
México	Marquez-Monter (1968)	*	4.62
México	MacGregor (1969)	1.97	1.63
Venezuela	Aguero (1973)	*	0.92
Paraguay	Rolon & López (1977)	*	0.23
AFRICA			
Uganda	Leighton (1973)	1.03	*
Nigeria	Junaid (1984)	3.04	*
EUROPA			
Noruega	Kolstad & Hognestad(1965)	0.77	*
Inglaterra	Elston (1979)	0.65	*
Gales e Ing.	Bagshawe (1986)	1.54	*
AUSTRALIA			
Melbourne	Beischer (1970)	1.77	1.41
ASIA			
Filipinas	Acosta-Gisson (1959)	5.00	*
Japón	Kawashima (1979)	2.87	1.92
Japón(14 reg)	Takeuchi (1984)	3.02	1.96
Taiwan	Wei & Ouyang (1963)	8.30	*
Indonesia	Poen & Djojopranoto(1965)	11.51	9.93
Israel	Matalon & Modan (1972)	0.75	*
Iraq	Ghali (1969)	3.62	*

* no referidos.

T A B L A I

Michael B. Bracken 1987 (13).

INCIDENCIA MUNDIAL DE LA MOLA HIDATIDIFORME (REPORTE DE DIVERSOS AUTORES).

En México, los reportes han demostrado variaciones muy importantes en la frecuencia de las molas hidatidiformes dependiendo del Hospital en el cuál se realizó el estudio. Ver tabla II (106)

T A B L A II

FRECUENCIA DE ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL REPORTADA EN MEXICO:			
INSTITUCION	AUTOR	AÑOS	FRECUENCIA
HOSPITAL MILITAR	Fernández D.	1958	1:400
HOSP. G-O No. 1 IMSS	Castelazo	1962	1:395
HOSP. GENERAL MEX. SSA	Márquez M.	1963	1:200
HOSP. G-O No. 1 IMSS	McGregor	1965	1:613
HOSP. G-O No. 3 IMSS	Zetina F.	1967	1:625
HOSP. NETZAHUALCOYOTL SSA	Urbieta	1967	1:188
HOSPITAL DE LA MUJER SSA	Torres T.	1970	1:312
HOSP. 20 NOV. ISSSTE	Martínez P.	1970	1:552
HOSPITAL DE LA MUJER SSA	Pérez A.	1982	1:340
HOSP. UNIV. PUEBLA	Zarain	1984	1:144
INST. NAC. PERINATOLOGIA	Fernández A.	1986	1:370
CENT. MED. IMSS TORR. COAH.	Walss	1989	1:601
HOSPITAL DE LA MUJER SSA	Pérez A.	1989	1:346
(22,79,86,106)			

En cuanto a la mola de repetición, se encuentran muy pocos reportes, por la dificultad que se ha encontrado para establecer protocolos para identificar si en realidad es tejido trofoblástico persistente, retención de restos post-legendado o bien, es una mola de repetición. (4).

FRECUENCIA DE MOLA DE REPETICION

PEREZ ALVARADO	MEXICO	1982	1:16 molas	6.0%
VARGAS-LOPEZ	MEXICO	1980	1:33 molas	3.0%
MATHIEU Y HOLMAN	E.E.U.U.	1978	1:127 molas	0.7%
JEROME	E.E.U.U.	1979	1:166 molas	0.6%
Sandoval y cols (86).				

En 1989 Pérez Alvarado y cols (79) reportan en el Hospital de la Mujer una frecuencia de 1:20 molas después de la gestación molar primaria, así como el caso de 2 pacientes con antecedente de 4 molas cada una. Thavarash y cols (99) reportan el mayor número de molas en una paciente que fué de 7 en una paciente china, - habiéndose realizado histerectomía en la última mola y con reporte histopatológico de mola invasora.

En cuánto a la incidencia del corioadenoma Destruens son pocos los reportes que se encuentran, ya que entraña dificultades su diagnóstico ya que es histopatológico y a la mayor parte de las pacientes que desean conservar la fertilidad se les da tratamiento quimioterápico sin haberse llegado al diagnóstico. Pérez A. en 1982 reporta una frecuencia de 1:11,343 embarazos (3.0%), pero en 1989 en un nuevo estudio reporta una frecuencia de 1:14,891 embarazos (86,79). Nakano en Japón (86) en 1979 reporta 1:5,182 embarazos. Garza y cols (26) y Sereno y cols (19) reportan sólo casos aislados de corioadenoma destruens.

La frecuencia de coriocarcinoma varía importantemente entre cada una de las instituciones. A continuación se describe en la tabla III la frecuencia de coriocarcinoma en una revisión de Soto J. y cols. (92).

T A B L A III

AUTOR	AÑO	PAIS	I N C I D E N C I A
Hertig y Mansell	1956	U.S.A.	1:40,000 embarazos
Coppleson	1958	Australia	1:42,452 embarazos
Wei y Ouyang	1963	Taiwan	1:496 embarazos
Liu y Tien	1964	China	1:1,718 embarazos
Park	1966	Korea	1:169 embarazos
Pai	1967	India	1:525 embarazos
Acosta Sisson	1967	Filipinas	1:1,382 embarazos
Park	1967	Inglaterra	1:70,000 embarazos

CONTINUA TABLA III

AUTOR	AÑO	PAIS	I N C I D E N C I A
Márquez-Monter	1968	México	1:2,818 embarazos
Yen Mac Mahon	1968	U.S.A.	1:40,000 embarazos
Ringertz	1970	Suecia	1:41,000 embarazos

Reportes mas recientes de Perez A. y cols (79) indican una frecuencia en 1982 de 1 coriocarcinoma/11,343 embarazos, y en 1989 una frecuencia 1:12,410 embarazos en el Hospital de la Mujer de la SSA en la ciudad de México. Otros autores como Walss (106) no reportan coriocarcinomas en su casuística.

FACTORES DE RIESGO

El desconocimiento de la etiología en la ETG ha llevado al desarrollo de trabajos de investigación tanto retrospectivos como prospectivos encaminados a encontrar los factores asociados que en un momento dado se puedan considerar como de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Existe mucha variabilidad en cuanto a los reportes existentes en la literatura tanto nacional como internacional y esto se debe a diversas formas de abordar el estudio de estas pacientes y además a la falta de un protocolo uniforme en el cuál se traten de captar la mayor parte de los factores asociados a la patología.

A continuación, se abordará la revisión sobre "Factores de Riesgo" tanto para la enfermedad trofoblástica gestacional no metastásica, como para la enfermedad trofoblástica gestacional metastásica de bajo y de alto riesgo.

En cuanto a la edad, son muy variados los reportes, sin embargo, la mayoría de los autores refieren que pacientes que se embarazan teniendo menos de 20 años o más de 40 de edad, tienen un mayor riesgo de presentar la enfermedad (2,17,73,79,82,86) e incluso Bracken (13) refiere mayor riesgo por arriba de los 35 años. Se han reportado embarazos molares en pacientes muy jóvenes como Pérez y cols (79) un caso de una paciente de 13 años, los de Atrash (2) y Walss (106) que reportan un caso en paciente de 14 años.

En México, en el Hospital de la Mujer de la SS, Pérez Alvarado encontró un promedio de edad de 26.4 años con un rango de 13-48 (79). También en México en el Centro Médico del IMSS de Torreón Coahuila Walss (106) en 1991 reporta de su revisión un promedio de edad de 22.5[±]8.03 años con un rango de 14 a 38 años.

Es importante tener en cuenta, que independientemente de la edad en que se presente con más frecuencia la ETG tiene importancia el hecho de que mujeres con más de 40 años tienen un mayor riesgo de presentar malignización de la misma. (2,6,70,73,82,91). Así mismo, se ha encontrado que la edad se re-

laciona más con las molas hidatidiformes completas, no teniendo ninguna correlación con las molas parciales (103). En cuánto a la edad paterna, Walss (106) refiere edad paterna promedio de 21.7 ± 7.2 años aunque no es considerado como un factor de riesgo (106), pero posiblemente se deba a lo poco que se ha estudiado la relación entre la edad paterna y la génesis de la ETG.

En cuánto al Patrón Reproductivo, hay reportes de que la mola hidatidiforme se presenta predominantemente en primigestas y en las multigestas con más de 4 embarazos (64,70,79,86,106) según estudios realizados con grupos control. Sin embargo, Parazzini en 1985 en Milán Italia (75) en un estudio de casos-control reporta en el análisis de sus pacientes que en la mujer sin antecedente de embarazo, el riesgo estimado de mola fué más bajo, que para pacientes con uno o más abortos y se redujo aún más en mujeres sin historia de abortos espontáneos; el factor de riesgo más elevado lo relacionó con nulíparas con historia positiva de abortos espontáneos, que ya han descrito otros autores (6,13,64,89,91). Así mismo, el antecedente de una gestación previa en la cuál se realizó el diagnóstico de mola hidatidiforme se ha reportado que incrementa el riesgo de nueva gestación molar. Así mismo, la edad de la menarca, las características de los ciclos menstruales, así como el intervalo entre una gestación y otra no se han correlacionado con una mayor incidencia de la ETG.

Factores Demográficos y raciales se han descrito ampliamente y han sido de los que más se relacionaron con la mola hidatidiforme (2,9,13,17,64). Bracken en 1987 (13) en un estudio epidemiológico mundial reporta que la mayor incidencia de la enfermedad se tiene en países de Asia, Africa, Centroamérica y América del Sur en relación con otros países del mundo. Ho y cols en 1989 (36) refiere que en la población blanca se presenta 3-6 gestaciones molares/100,000 embarazos en comparación con la población China en la que se presentan 68-202 molas/100,000 embarazos. Berkowitz (9) encuentra un mayor riesgo de ETG en pacientes que nacieron fuera de los Estados Unidos que las nacidas en el país.

En México, no existen estudios epidemiológicos nacionales para encontrar alguna correlación de tipo demográfico, encontrándose reportes institucionales aislados (22,60,79,86,106).

Se ha correlacionado la presencia de mola hidatidiforme y el Nivel Socio-cultural (13,64,79,106); y, se ha encontrado mayor frecuencia en mujeres de nivel socioeconómico bajo, siendo más raro en pacientes con niveles de vida más elevados o con estudios universitarios o profesionistas. Hay reportes en los cuáles no se encuentra ninguna correlación (13). En México Pérez A. y cols (79) y Walss (106) reportan mayor frecuencia de mola hidatidiforme en pacientes de nivel socioeconómico bajo y Pérez Alvarado también reporta mayor frecuencia en mujeres dedicadas al hogar, y las que se ocupan en empleos subprofesionales.

Uno de los factores a los cuales se les ha relacionado con la mayor incidencia de mola hidatidiforme y que por tanto se ha manejado como un fuerte factor de riesgo, es el aspecto Nutricional ((9,74). Berkowitz y cols (9) en 1985 en un estudio de casos-controlados con 90 pacientes en cada grupo refiere, que hay un menor riesgo de presentar la ETG cuando hay un incremento en la ingesta de carotenos en la dieta, lo que incluso puede explicar la diferente distribución geográfica de la enfermedad. Esta correlación fue demostrada también en un amplio estudio de Parazzini (74) en el cual se investigó otro tipo de alimentos no encontrando la relación con alimento alguno, ya que lo único que encontró fue un mayor riesgo de presentar la enfermedad en pacientes con dieta baja en proteínas y micronutrientes, que ya algunos autores confirman (77,79,106)

No se ha encontrado riesgo demostrable entre la ETG y los antecedentes de tabaquismo, consanguinidad en la pareja y antecedentes de molas hidatidiformes (14,17,64); en un momento dado, se ha encontrado alguna correlación entre el grupo sanguíneo de ambos miembros de la pareja, aunque como se verá más adelante, éste factor es importante como factor pronóstico para el desarrollo del

tumor trofoblástico gestacional. Existe un reporte de Olesnickv y otro de Heintz en el que comunican cada uno un caso de mola hidatidiforme que se presentó posterior a inseminación artificial con semen de donador (70,32).

El antecedente de Anticoncepción previa a la gestación en la cuál se presentó el embarazo molar ha sido estudiado (14,45, 64,66), no encontrándose riero asociado con los diferentes métodos anticonceptivos y la presencia de ETG.

CUADRO CLINICO

La ETG presenta un cuadro clínico caracterizado por hemorragia transvaginal, hiperemesis gravídica que puede o no asociarse con toxemia y/o hipertiroidismo, crecimiento uterino mayor al esperado para la edad gestacional y en ocasiones presencia de quistes tecaluteínicos.

Los anteriores datos clínicos son clásicos en embarazos molares que por lo regular han pasado ya el primer trimestre de la gestación, siendo actualmente un problema e. diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas de la gestación, por ser la sintomatología en éstas, indistinguibles del embarazo normal (22, - 40,77).

La Hemorragia Transvaginal es, de los datos clínicos que la mayor parte de los autores reportan en la ETG. Así, Pérez A. y cols (79) encontraron la presencia de hemorragia transvaginal en 75% de sus pacientes estudiadas; Walss (106) lo reporta en 72.2% y Berkowitz (10) lo refiere en 97% de su serie. Sin embargo, todos los autores coinciden en que el sangrado transvaginal es el principal síntoma que presentan las pacientes con mola hidatidiforme. Se ha tratado de explicar el mayor sangrado transvaginal debido a sustancias procoagulantes existentes en el líquido vesicular y que posiblemente afectan al factor X de la coagulación y que puedan causar necrosis focal decidual y por tanto incrementar el riesgo de sangrado transvaginal (42).

La Sintomatología Neurovegetativa caracterizada por náusea y vómitos es más intensa que en los embarazos normales (86). Pérez A. reporta sintomatología leve o ausente en 45% de las pacientes, y moderada a severa en el restante 55% (79). Walss (106) refiere que estos síntomas se presentan en el 66% de sus pacientes aunque no refiere la intensidad de los mismos. Berkowitz (10) reporta hiperemesis gravídica en el 26% de sus pacientes con mola completa, refiriendo que esto se correlacionaba sobre todo en pa-

cientes con tamaño uterino excesivo y concentraciones muy elevadas de hCG. La mola hidatidiforme parcial muestra un cuadro clínico no distinguible del aborto incompleto no molar y el diagnóstico definitivo es histopatológico, y/o genético. .

Los reportes entre la asociación de ETG y Toxemia son muy variados. Berkowitz (10) refiere una frecuencia de 27% en sus pacientes, teniendo también una correlación positiva con el mayor incremento en las dimensiones uterinas y niveles elevados de hCG. Existen reportes en donde se establece una incidencia de 10-50% (86), aunque muchos no tienen adecuadamente documentada la presencia de toxemia. Newman y Eddy (69) en un estudio retrospectivo de 124 años reportan 20 casos con mola hidatidiforme y ECLAMPSIA y encontraron que realizando seguimiento de estas pacientes, esta asociación constituyó un factor de riesgo para desarrollar enfermedad trofoblástica persistente. Hay que tener en cuenta, que clásicamente se ha descrito que la toxemia aparece después de la semana 24 de la gestación, siendo la excepción la ETG, en donde puede aparecer la enfermedad antes de la semana 20, por lo cual "en toda paciente que presenta toxemia en etapas tempranas de la gestación, debemos de sospechar mola hidatidiforme" (10,20,57).

Durante una gestación molar puede ocurrir Hipertiroidismo, pudiéndose encontrar hasta en 10% de las pacientes (20). Es interesante el reporte de algunos estudios sobre el sitio de producción de estas hormonas. Lemon y cols (53) en un estudio que realizaron con 44 pacientes en las cuáles correlacionaron los niveles de TSH, T3, T4 y hCG, encontraron que los niveles de hormonas tiroideas se encontraban en proporción directa a los niveles de hCG siendo esta correlación logarítmica. Inicialmente se llegó a pensar -- que hubiera una reacción cruzada entre hCG y TSH por análisis de radioinmunoensayo; sin embargo, se demostró por medio de la utilización de Abs monoclonales, que en realidad si había un incremento en la TSH. Esto fundamentó la hipótesis de que la asociación

de hipertiroidismo o incremento de hormonas tiroideas durante la gestación molar (incluso en la gestación normal) se debe al incremento de una hormona semejante a la TSH que es producida por la placenta denominada TSH-Like o Tirotropina Coriónica Humana (hCT) lo que explica incluso el incremento logarítmico en relación con el de la hCG en la gestación molar. Es por por esto, que los cambios tiroideos desaparecen posterior a la evacuación de la mola, presentándose incluso durante la evacuación en ocasiones una tormenta tiroidea (5,10,20,31,53,77,88,90).

El signo que se presenta con mayor frecuencia en la ETG es el crecimiento uterino excesivo (50% mayor en relación a la edad gestacional)(10,20,40,53,77,79,86,106). Sin embargo, en ocasiones la gestación molar se acompaña de un crecimiento uterino acorde con la edad gestacional e incluso menor a lo esperado, sobre todo en las molas parciales o incompletas.

Los quistes ováricos Tecaluteínicos se presentan en proporción variable en los diferentes reportes. Pérez A. (79) lbs refiere en 27% de los casos; Berkowitz (10) en cerca del 50%. Pueden presentarse uni o bilateralmente y suelen ser debidos al estímulo -- excesivo de la hCG sobre el ovario, que causa el desarrollo de los quistes ováricos a partir de la teca, llegando a un tamaño de más de 6 cm de diametro, conteniendo un líquido de color ámbar o serosanguinolento. Se asocian a concentraciones elevadas de hCG - (por lo general niveles mayores de 100,000 UI/ml). Se ha relacionado sin embargo, la aparición de los quistes teca-luteínicos en asociación con aumento de las concentraciones séricas de PRL. Incluso, posterior a la evacuación los quistes pueden seguir creciendo, con regresión espontánea a los 2-3 meses post-evacuación (10).

Hay otros síntomas y signos que se presentan asociados con la mola hidatidiforme, que sin embargo no se ha comprobado tengan una correlación importante. Así tenemos reportes de embarazo ectópico molar en las salpínges (16,43), embarazo heterotópico --

con gestación intrauterina molar y tubaria aparentemente normal (95). Se ha encontrado, hipertecosis ovárica en una paciente con tumor trofoblástico del sitio placentario (68), rupturas uterinas por molas invasoras (26,46), e incluso embarazo molar en pacientes con hiperprolactinemia (84). Así mismo, hay síntomas respiratorios relacionados con la ETG quizá causados por la embolización trofoblástica (10,30)

Flamy y cols (18) reportan un caso de coriocarcinoma en una paciente y su recién nacido que falleció posteriormente a los pocos días de nacido y que la necropsia demostró carcinoma hepático, con imagen indistinguible del coriocarcinoma materno(único reporte en la literatura de este tipo).

Se reportan casos de alteración de los tiempos de coagulación con incremento del tiempo parcial de tromboplastina aunque no del de protrombina (42) pudiéndose o no presentar sintomatología sistémica.

Se encuentran otra variedad de síntomas asociados con los - sitios afectados por metástasis, dependiendo éstos, del sitio afectado, el grado de invasión y el tiempo de evolución.

DIAGNOSTICO

Inicialmente el diagnóstico de la ETG se realiza por la sospecha clínica, en base a los signos y síntomas de la enfermedad, - que como se describió previamente, en etapas muy tempranas de la gestación es muy difícil, por ser la sintomatología indistinguible de una gestación normal. Basados en la sospecha clínica, existen diversas metodologías para llegar al diagnóstico, dividiéndolas - para su estudio en invasivas y no invasivas.

METODOS INVASIVOS: Uno de los métodos es la amniografía, que consiste en la inyección de la cavidad uterina de medio de contraste con la toma subsiguiente de placas radiográficas; la mola hidatidiforme dará una imagen descrita como de "Panal de Abeja". Otro de los métodos es la Arteriografía que es útil para localizar lesiones metastásicas en pelvis o abdomen. Se han propuesto otro tipo de estudios sobre todo con fines de investigación como es la - realización de biopsia de vellocidades coriónicas para estudio citogenético (83). Estos métodos invasivos se describen con interés puramente histórico, ya que los mismos han sido desplazados por los no invasivos en el diagnóstico de la enfermedad, sin riesgo para la paciente, o incluso para el producto, en caso de que no se trate de una gestación molar.

METODOS NO INVASIVOS: Incluyen la placa simple de abdomen, - tele de tórax, ultrasonografía y estudios hormonales.

PLACA SIMPLE DE ABDOMEN: Es útil después de la semana 16 de la gestación que es cuando puede visualizarse adecuadamente las partes óseas del producto. Sin embargo, el estudio crea problemas diagnósticos sobre todo cuando se trata de una mola hidatidiforme parcial en el cuál podemos visualizar estructuras óseas. En caso de gestación normal aunque mínimo el riesgo, hay que tener en cuenta la exposición a la radiación.

TELE DE TORAX: Es un método que nos proporciona información

sobre la posibilidad de metástasis de la ETG, siendo característica la imagen de infiltrado de campos pulmonares en los casos de la enfermedad trofoblástica benigna no metastásica dada por la migración trofoblástica presente, hasta imágenes bien definidas - referidas como en forma de monedas en los casos de enfermedad trofoblástica gestacional metastásica.

ESTUDIOS HORMONALES: Ya se realizó una amplia revisión sobre el papel que juegan las hormonas como marcadores para diagnóstico de la ETG persistente y oculta. Así, como se vió, a causa del mayor desarrollo del tejido trofoblástico los niveles de hCG se incrementan pero en un grado mayor de lo que sucede en una gestación normal, en la cuál el pico máximo se presenta a las 8-10 semanas de gestación (1,31,38,44,86,90,92) con niveles que pueden llegar hasta 50-100 UI/ml (50,000-100,000 mUI/ml). En la gestación molar pueden presentarse niveles elevados de la fracción B-hCG a finales del primer trimestre que incluso sobrepasan las 100,000 mU/ml. pudiendo encontrarse así, valores de hasta 500 UI/ml (500,000 mUI/ml), estudios que han sido realizados por radioinmunoanálisis. Sin embargo, se han realizado análisis inmunocitoquímicos (14) -- utilizándose incluso anticuerpos monoclonales para evitar reacciones cruzadas con otras hormonas. Se han tratado de estudiar otras hormonas como marcadores en esta enfermedad como las proteicas ya descritas; más sin embargo, hasta la actualidad, el único marcador específico sigue siendo la hCG. Se debe de considerar al realizar la titulación hormonal de que otras entidades pueden causar elevaciones de la hCG, como sería la gestación múltiple, la diabetes -- (por mayor masa placentaria), etc. Los títulos de hCG son útiles para el diagnóstico de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional -- persistente y del coriocarcinoma; al no tener una curva con la caída característica de los niveles de la hormona posterior a la evacuación molar (4,14,22,31,59,60,86,90,92,107).

ESTUDIO CITOGENETICO: El diagnóstico de la ETG se puede rea-

lizar por estudio citogenético por medio de citometría de flujo, análisis cromosómico, determinación de androgénesis utilizando DNA, etc. con lo cuál incluso se podrá realizar el diagnóstico diferencial entre la mola parcial y la completa (23,83,85,93).

ULTRASONOGRAFIA: La ultrasonografía (USG) es el método más idóneo para el diagnóstico de la ETG (26,57,79). Se puede identificar fácilmente edema intenso con agrandamiento vesicular de las vellosidades coriónicas, con variaciones, sin embargo, de acuerdo a la edad gestacional. Así, en las fases incipientes de la gestación por estar apenas desarrolladas las vesículas la imagen ultrasónica puede ser idéntica a la del aborto diferido. La imagen clásica por USG se describe como imagen en "copos de nieve" o en "tormenta de nieve" por las imágenes ecogénicas focales, y que Kobayashi la describe como típica de la mola hidatidiforme (22). ---

Existen imágenes atípicas que pueden dificultar el diagnóstico. Ahora bien, el diagnóstico puede ser difícil en caso de mola parcial por la presencia del embrión, pero la correlación entre todos los otros métodos de apoyo, nos podrá confirmar el diagnóstico de la enfermedad (22,83). Un dato útil, y que además se puede detectar por USG es la presencia de quistes teca-luteínicos, como masas multiloculadas en ambos anexos de 4-8 cm de diámetro máximo (60,57,79,86).

Mención especial merece el diagnóstico de tumor trofoblástico del sitio placentario ya que los hallazgos histeroscópicos, laparoscópicos y radiológicos (tele de tórax) así como el patrón vascular anormal del útero y los niveles persistentemente elevados de la HCG lo hacen indistinguible del coriocarcinoma. Sin embargo, desde el punto de vista histopatológico el tumor trofoblástico del sitio placentario difiere del coriocarcinoma en cuanto a que en la primera patología se distingue el patrón dimórfico celular (citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto), encontrándose menor hemorragia y necrosis que en el coriocarcinoma (32). Incluso, el -

critorio de que el tumor trofoblástico del sitio placentario se -
diagnostica exclusivamente por el análisis histopatológico del -
útero post-histerectomía total abdominal, va desapareciendo desde
que ha sido posible tomar muestras adecuadas de tejido uterino -
por histeroscopia sin riesgo de perforación (32).

Actualmente dentro del arsenal radiológico, se realiza la To
mografía Axial Computarizada de hígado y de cerebro, así como es-
tudios de Resonancia Magnética Nuclear para la detección de focos
metastásicos de la enfermedad, lo cuál se realiza con indicaciones
precisas y dirigidas a detección de focos en otros sitios de la -
economía; por los altos costos de este tipo de estudios.

TRATAMIENTO

El manejo de la ETG dependerá básicamente de las condiciones de la paciente, teniendo en consideración edad, paridad, etc., - siendo uno de los factores primordiales el estadio clínico de la enfermedad.

MOLA HIDATIDIFORME:

La mola hidatidiforme puede ser tratada con ASPIRACION Y LEGRADO UTERINO INSTRUMENTAL no requiriendo tratamiento alternativo en pacientes jóvenes. La aspiración es el método de elección para evacuación de la mola por el menor riesgo de perforación uterina. Se utiliza una presión negativa de 60-75 mm de Hg. Posteriormente se realiza legrado uterino instrumental (LUI) enviándose por separado el material obtenido de ambos procedimientos para estudio histopatológico. Es necesario el llevar a cabo una terapéutica conjunta con oxitocina y/o Prostaglandinas E2 previo a la evacuación, y - oxitocina durante y posterior a la evacuación de la mola.

Schlaerth (88) en una revisión en 16 años de 359 pacientes con ETG encontró, que el 77.4% requirió aspiración y LUI, requiriendo manejo previo con oxitocina 4.2% y Prostaglandinas 2.8%, concluyendo que estas técnicas son la mejor terapéutica de la enfermedad. Prácticamente, la evacuación por aspiración fué descrita a partir de 1966 por Brandes (88) para el tratamiento de la gestación molar. En Suecia Flam (24) acostumbra realizar más de un LUI en pacientes con mola con el propósito de realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad trofoblástica maligna. Sin embargo, de 24 pacientes sólo en una realizó el diagnóstico de malignidad por lo cual se consideró que era muy agresiva esta conducta. Bahar (7) - realizó un estudio comparativo de pacientes con mola hidatidiforme manejándose un grupo con aspiración y LUI y el otro con Histerectomía Total Abdominal (HTA); todas las pacientes tenían 35 o más años de edad; al año de seguimiento el 10% de las histerectomizadas

requirieron quimioterapia coadyuvante, contra el 33.4% de las no - histerectomizadas. Así, Bahar recomendó que en pacientes mayores de 35 años y paridad satisfecha, se debe realizar la HTA, procedimiento que también es recomendado por Pérez Alvarado (79), Schlaerth (88) y Tsukamoto (100); este último autor (100) realizó un estudio en pacientes de 50 años o más que tenían mola hidatidiforme, de las cuáles el 56.3% desarrollaron malignidad trofoblástica post-evacuación, 25% de los cuáles fueron coriocarcinoma. Garza - (26) recomienda el uso de quimioterapia profiláctica por 2-3 ciclos e incluso un ciclo posterior a la negativización de los niveles de hCG en aquellas pacientes con sangrado persistente posterior a la evacuación, útero aumentado de tamaño o presencia de quistes ováricos tecaluteínicos. Esto lo recomienda para evitar la cirugía radical sobre todo en pacientes jóvenes ante la posibilidad de mola invasora. Hankins y cols (30) realizaron monitorización de 5 pacientes a las que se les realizó aspiración y LUI y a 1 a la que se le realizó HTA+SOB encontrando que en las pacientes - en las cuáles se realizó aspiración y LUI presentaron durante el procedimiento embolización trofoblástica en mayor grado que en las - que se realizó HTA. Por último, Berkowitz (10) recomienda que en una paciente con paridad satisfecha el método ideal de tratamiento es la histerectomía con mola in situ con conservación de ovarios aunque tengan quistes tecaluteínicos, los cuáles sin embargo se deben de descomprimir por punción. Es importante hacer - notar, que la HTA elimina el riesgo de invasión local, pero no - previene las metástasis, por lo cuál debe de realizarse un adecuado control post-cirugía de los niveles de hCG.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL NO METASTASICA:

En este grupo se incluyen la mola hidatidiforme proliferativa (persistente), la mola invasora (corioadenoma Destruens) y el coriocarcinoma. Todos pueden aparecer posterior a un embarazo molar, pero sin embargo, posterior a un embarazo normal a término puede desarrollarse el coriocarcinoma.

El diagnóstico de la mola hidatidiforme persistente como se revisó, está fundamentado, en una alteración en la curva de regresión de la HCG en una paciente que ya se realizó tratamiento para mola hidatidiforme. Hay autores (10,91) que inicialmente en este tipo de pacientes realizan un LUI antes de cualquier tratamiento quimioterápico, siendo el criterio la disminución de la masa tumoral, aunque la mayor parte de las veces no se obtiene tejido con el procedimiento. Algunos no recomiendan la técnica por el riesgo de perforación uterina. A continuación se describen los esquemas quimioterapicos utilizados en esta patología. (17,59,91)

METOTREXATE: Desde su utilización en 1950 su manejo era como agente único en dosis de 0.4mg/Kg/día durante 5 días, con repetición del esquema cada 12 a 14 días. Los resultados eran buenos, pero la toxicidad consistente en alopecia, mucositis, neutropenia toxicidad cutánea y gastrointestinal así como mesotelitis hacían difícil utilizar dosis mayores del medicamento, por lo cuál se -- inició el tratamiento quimioterápico con agentes múltiples combinados.

METOTREXATE Y ACIDO FOLINICO: (18,59,91). Propuestos inicialmente por Bagshawe se basó en el principio de que el ácido folínico actúa como factor de rescate al bloqueo de la reductasa del dihidrofolato que es causado por el metotrexate (91). Se han utilizado diversas dosis, pero el esquema más aceptado es el de Goldstein y cols, que indican Metotrexate 1mg/Kg/día intramuscular - los días 1,3,5 y 7 alternando con ácido folínico 0.1mg/Kg/día IM los días 2,4,6, y 8 en ciclo único. Wong recomienda repetir - los ciclos cada dos semanas hasta la remisión de los títulos de HCG.

DACTINOMICINA: (59,91). Junto con el metotrexate fueron los primeros quimioterápicos utilizados en la ETG. Se ha descrito su utilización como dosis única de 40ug/Kg o sea 1.25 mg/m^2 IV cada dos semanas según los títulos de HCG. Sin embargo, Goldstein re-

comienda dosis de 9-13ug/Kg/día por 5 días, repitiendo el ciclo - cada 12 a 14 días. Sus principales efectos colaterales son náusea y vómito así como depresión leve de la médula ósea.

Se ha descrito así mismo, la utilización de 5-fluorouracilo a dosis de 28-30 mg/Kg/día en venoclisis lenta por un lapso de 10 días repitiendo los ciclos cada 24-31 días. Se describe este manejo para la ETG no metastásica y para la ETG metastásica. Son más severos los efectos colaterales entre los que se cuentan, náusea y vómito, estomatitis, hepatotoxicidad y toxicidad hematológica, que con los otros quimioterápicos.

En los últimos años Wong y cols (107) describen la utilización del ETOPOSIDO (VP 16-213) en la enfermedad trofoblástica. Este autor utiliza el medicamento a dosis de 200mg/m² durante 5 días repitiendo el ciclo cada 12-14 días. La toxicidad reportada es de alopecia total en prácticamente todas las pacientes; en todas se - presenta náusea pero sólo ocasionalmente vómito; menos frecuentemente se presentan estomatitis y diarrea. Se presenta amenorrea - por un tiempo máximo de 3 ciclos en pacientes jóvenes, aunque en pacientes de mayor edad la amenorrea puede ser definitiva, siendo explicado esto por el número de folículos existentes en -

este tipo de pacientes; incluso en pacientes jóvenes la fertilidad subsecuente no se altera. Hay leve supresión de médula ósea (leucopenia transitoria leve). Por la toxicidad leve del medicamento es difícil el abandono del tratamiento. Es importante el hecho de que se utiliza como tratamiento monodroga por algunos autores.

Es de importancia primordial el tener en cuenta que el tratamiento quimioterápico es coadyuvante al tratamiento quirúrgico (ASPIRACION+LUI y/o HTA).

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL METASTASICA DE BAJO RIESGO:

Como se describirá posteriormente, hay factores pronósticos propuestos por la OMS que inicialmente fueron descritos Bagshawe (5,6,67) que se utiliza en base a una puntuación dada para clasificar a la ETG metastásica de acuerdo al riesgo.

TRATAMIENTO QUIRURGICO: La mujer con ETG metastásica y con enfermedad in útero no es posible que se trate sólo con HTA, por lo cuál, la cirugía se deja para después del tratamiento quimioterápico, cuando hay enfermedad residual en útero. Esta terapia combinada favorece la inducción de la remisión (5,46,59,67,99).

QUIMIOTERAPIA:

METOTREXATE: Dosis de 0.4 ug/kg/día por 5 días IM o IV c/2 semanas. Se pueden utilizar 30-50 mg/m² IM una vez por semana.

Terapéutica combinada con metotrexate y factor citrovorum como factor de rescate (5,51,59,67,107).

Metotrexate 1 mg/kg/día IM los días 1,3,5,7.

Ac. folínico 0.1 mg/kg/día IM los días 2,4,6,8.

Terapéutica con un sólo agente con los siguientes:

DACTINOMICINA: 1.25 mg/m² IV cada 2 semanas.

5-FLUOROURACILO: 28-30 mg/kg por venoclisis por 8 Hs. todos los días durante 10 días.

ETOPOSIDO: (VP-16-213): 200mg/m²/día, via oral, por 5 días.

Han sido variables los resultados de la utilización de los agentes quimioterápicos; sin embargo, la terapéutica de metotrexate + ácido folínico y más recientemente el etopósido, son los más utilizados actualmente y con resultados satisfactorios.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL METASTASICA DE ALTO RIESGO:

Dentro de este grupo se incluyen al coriocarcinoma y al tumor trofoblástico del sitio placentario con metástasis extragenitales (pulmón, hígado, cerebro, SNC, etc) (5,6,59,32,107).

TRATAMIENTO QUIRURGICO: Se ha discutido mucho si debe o nó realizarse algún tratamiento quirúrgico en casos de ETG metastásica de alto riesgo. Puede ser útil la realización del LUI para detección del tumor trofoblástico del sitio placentario, pero con riesgo muy importante de perforación uterina. El LUI así mismo, puede ayudar a diferenciar entre una mola invasora y el coriocar-

cinoma. La HTA se ha descrito por muchos autores, pero implica un riesgo muy importante de diseminación de células neoplásicas en caso de coriocarcinoma. En caso de que la sospecha sea de tumor trofoblástico del sitio de implantación de la placenta es de elección el realizar HTA. Se ha descrito también el tratamiento quirúrgico para resección de metástasis a nivel sistémico. Así, se ha descrito la lobectomía para metástasis pulmonares; resecciones intestinales en caso de lesión del tracto gastrointestinal; resecciones microquirúrgicas en metástasis del SNC; descompresión quirúrgica en caso de metástasis a médula espinal (aquí, de buen pronóstico la quimioterapia). En conjunción con el tratamiento quirúrgico, siempre debe de realizarse tratamiento quimioterápico.

QUIMIOTERAPIA: "God's first cancer on Man's fixes cure". Así describió Hertig a la enfermedad trofoblástica maligna, como "El primer cáncer de Dios y la primera curación del hombre" (35) ya que fué el coriocarcinoma la primera neoplasia tratada con quimioterapia (metotrexate) que se curó, esto en 1956.

A partir de éste caso que curó con quimioterapia monodroga se han utilizado múltiples esquemas de tratamiento; así, Lurain (59) describe que fué hasta 1969 cuándo se utilizó por primera vez la terapéutica quimioterápica combinada, en pacientes con ETG metastásica de alto riesgo. El consenso general actualmente es la utilización de quimioterapia combinada en estos casos.

Engshawe describe el esquema de manejo siguiente:

CICLO I

- día 1 Dactinomicina 0.5 mg IV dosis total (sol. fisiol.).
 Etopósido 100 mg/m² por venoclisis (250cc sol. isotónica cada 12 hs.
 Metotrexate 100 mg/m² en venoclisis por 12 Hs.
- día 2 Dactinomicina 0.5 mg IV
 Etopósido 100 mg/m² en 250 c.c. de solución salina isotónica por venoclisis.
 Ac. folínico 15 mg/m² IM cada 12 hs. por 4 dosis iniciando a las 24 Hs. de que se inició el metotrexate.

CINCO DIAS DE INTERVALO SIN TRATAMIENTO

CICLO 2

día 1 Vincristina 1 mg/m² en sol. salina isotónica (2mg. máximo)

Ciclofosfamida 60 mg/m² en solución salina isotónica.

SEIS DIAS DE INTERVALO SIN TRATAMIENTO HASTA EL SIGUIENTE C
I
C
L
O.

Bagshawe ha llegado a utilizar hasta 7 drogas juntas en diferentes combinaciones a partir de 1981 (59). Así, él utiliza metotrexate|actinomicina|ciclofosfamida (MAC) diario IV por 5 días. Otras drogas que ha incluido además en sus esquemas de tratamiento son: hidroxiurea, actinomicina D, ciclofosfamida, metotrexate, ac. folínico, vincristina y doxorubicina. En casos de enfermedad uterina siempre realiza histerectomía concomitante para reducción de la masa tumoral.

Heintz (32) en caso de tumor trofoblástico del sitio placentario administra un ciclo con metotrexate y ac. folínico. En caso de no haber regresión de los títulos de hCG administra ciclos quimioterápicos con diversas combinaciones. Así, inicialmente utiliza ciclos con actinomicina|ciclofosfamida, continuando con adriamicina un 2° ciclo. Posteriormente utiliza vincristina|ciclofosfamida terminando con metotrexate.

Wong (107) describe los siguientes criterios para el tratamiento quimioterápico con etopósido:

- Niveles estacionarios o incrementos progresivos de hCG
- Evidencia histológica de coriocarcinoma
- Evidencia de metástasis a distancia.

La duración de la quimioterapia (que en estos casos es IV a diferencia de la no metastásica que es via oral) se determina por el patrón de regresión de los niveles de hCG sérica.

La mola hidatidiforme parcial ha sido descrita como una ETG que no evoluciona a tumor trofoblástico o coriocarcinoma por lo que el tratamiento quirúrgico aspiración + LUI es el único tratamiento indicado.

Ahora bién, el tratamiento de las complicaciones o enfermedades asociadas va a depender de la naturaleza de las mismas. Así se requerirá de terapéutica antitiroidea específica en pacientes con hipertiroidismo secundario a la patología o bién en casos en los cuáles durante la evacuación de la mola se presente una tormenta tiroidea (53); se deberá de aplicar manejo específico en pacientes que presenten toxemia gravídica (57), hemotransfusión en caso de que se requiera, etc. Así mismo en los casos de gestación ectópica tratándose de un embarazo molar se debe dar el tratamiento quirúrgico específico (16,95) instituyéndose o nó tratamiento quimioterápico de acuerdo a los patrones de regresión de la hCG.

El tratamiento con radioterapia (6) sobre todo para metástasis del sistema nervioso central no ha mejorado mucho el pronóstico de las pacientes, ya que incluso como es necesario suspender la quimioterapia para evitar lesiones en la epidermis, ésto puede favorecer el incremento de la actividad tumoral por lo que raramente se utiliza.

PRONOSTICO

El pronóstico y la evolución clínica de la ETG dependerá del estadio clínico de la misma y de la respuesta a la terapéutica instituida.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL BENIGNA:

En la mola hidatidiforme parcial o completa la evacuación por aspiración y el MUI así como en algunos casos la quimioprofilaxis van a ser el tratamiento definitivo del padecimiento, y la vigilancia posterior al tratamiento va a demostrar remisión de los títulos de hCG. Sin embargo hay estudios en pacientes por arriba de los 35 años de edad en los cuáles más del 30% presentarán persistencia de la enfermedad llegando el 10% de estas pacientes a presentar coriocarcinoma, riesgo que aumenta a más del 50% en pacientes mayores de 50 años (7,100) por lo cuál en este grupo de pacientes se recomienda el realizar HTA con seguimiento con títulos de hCG para detectar persistencia de la enfermedad. El pronóstico de la ETG benigna dependerá también de las complicaciones que se encuentran como trombocitopenia, toxemia, trastornos de la coagulación, hemorragia, sépsis; complicaciones inherentes a la terapéutica como sería perforación uterina, hemorragia, atonía uterina, insuficiencia respiratoria por embolización trofoblástica durante la evacuación, etc.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL MALIGNA NO METASTASICA:

La mayoría de estas pacientes tienen secuelas proliferativas después del embarazo molar. Así, Soper y cols (91) reportan que dentro de este grupo el 71-90% tienen diagnóstico histopatológico de mola persistente ó invasora y el 10-20% tienen coriocarcinoma. La identificación temprana de esta patología se basa en los modelos de regresión de la hCG sérica posterior a una evacuación molar, que identifica tempranamente la ETG persistente antes de que aparezcan síntomas de invasión local o se desarrollen metastasis.

Como pronóstico se utilizaba anteriormente la valoración histológica de la proliferación trofoblástica, clasificándolos en 2 grupos; LOS DE BAJO RIESGO Y LOS DE ALTO RIESGO (como la clasificación original de Hertig, Sheldon y Mansell)(35,92); sin embargo, esta clasificación tiene poca utilidad para determinar la necesidad de tratamiento subsecuente. Actualmente (91), el crecimiento excesivo del tamaño del útero, la presencia de quistes teca-luteínicos posterior a la evacuación de la mola, el síndrome de insuficiencia respiratoria y la hemorragia posterior a la evacuación uterina son procesos que con mayor frecuencia se relacionan con la enfermedad trofoblástica gestacional post-molar. La rápida involución uterina y la regresión de los quistes teca-luteínicos después de la evacuación del útero son signos pronósticos favorables, aunque el mejor método actualmente sigue siendo la observación de los modelos de regresión de la hCG. La mayor parte de las recurrencias ocurren dentro de los primeros 12 meses de vigilancia de la hCG pero en ocasiones se muestra recurrencia varios años después. Es por esto, que algunos autores recomiendan quimioterapia con un sólo agente por un ciclo posterior a la negativización de los títulos de hCG. La mayoría de estas pacientes después del tratamiento conservan su capacidad reproductiva y a menudo tienen embarazos normales. De importancia ha sido el reporte de Newman y Eddy (69) de un estudio de pacientes con mola hidatidiforme complicada con toxemia, ya que indican que la presencia de toxemia en estas pacientes puede considerarse un factor de riesgo independiente, para la enfermedad trofoblástica persistente.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL METASTASICA DE BAJO RIESGO:

Se ha considerado de buen pronóstico en relación a la respuesta a la quimioterapia. Se consideran de mal pronóstico diversos criterios como son las metástasis hepáticas, intestinales y cerebrales o el antecedente previo de embarazo a término y títulos de hCG en orina de 100,000 mUI o más de 40,000mUI en suero (67,99).

Así, existen diversos criterios en base a la siguiente clasificación (tabla IV). (69).

TABLA IV CLASIFICACION CLINICA DEL TUMOR TROP. GESTACIONAL	
NO METASTASICO	
METASTASICO	
<u>DE BAJO RIESGO:</u>	
1.	hCG en orina, -100,000UI/24 hs ó -40,000mUI/ml de suero
2.	Síntomas presentes durante menos de cuatro meses
3.	No hay metástasis cerebrales ni hepáticas
4.	No se ha efectuado quimioterapia previa
5.	El embarazo no culmina en parto a término (mola, ectópico o aborto)
<u>DE ALTO RIESGO:</u>	
1.	hCG en orina, +100,000UI/24 Hs ó +40,000 mUI/ml de suero
2.	Síntomas presentes durante más de 4 meses.
3.	Metástasis cerebrales o hepáticas
4.	Fracaso previo de la quimioterapia
5.	Embarazo previo a término.

Inicialmente Bagshawe creó un sistema de puntuación basado en factores pronósticos para pacientes con enf. trofoblástica gestacional metastásica. Estos criterios fueron tomados por la OMS - (59,65,67) y se describen a continuación. (tabla V).

TABLA V				
SISTEMA DE PUNTUACION BASADO EN FACTORES PRONOSTICOS (ETG METASTASICA)				
PUN T U A C I O N				
FACTORES PRONOSTICOS	0	1	2	4
Edad en años	-39	+39		
Embarazo previo	Mola Hidat.	Aborto	A término	
Intervalo entre el final del emb. previo e inicio de quimiot.(meses)	-4	4-6	7-12	+12
hCG (UI/L)	-10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	+10 ⁵
Grupo ABO (mujer X varón)	O X A A X O	B AB		
Tumor de mayor dimensión incluido el uterino (cm)		3-5 cm	+5 cm	
Sitios de metástasis		Bazo, Riñón	Hígado S.dig. Cerebro	
No. de metástasis identificadas		1-4	4-8	+8
Quimioterapia previa			1 fármaco	+2 fármacos

En base a este sistema, la puntuación menor de 4 puntos se considera como de bajo riesgo; puntuación de 5-7 riesgo intermedio; y más de 8 riesgo alto.

La crítica al anterior sistema es que incluye casos no metastásicos los cuáles pueden curar con evacuación de la mola o HTA y por tanto rara vez serán metastásicos.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL METASTASICA DE ALTO RIESGO.

Los criterios para clasificar la ETG metastásica como de alto riesgo se indican en la tabla IV y los factores pronósticos en la tabla V (59,65,67,89).

Es de tomar en cuenta, que los criterios de la OMS basados - en los originalmente descritos por Bagshawe para valorar el riesgo en estas pacientes fueron modificados posteriormente por Goldstein y Berkowitz, ya que ellos no consideraron dentro de su grupo del Centro para Enfermedades Trofoblásticas de Inglaterra el grupo - sanguíneo de las parejas, lo cuál sin embargo no ha sido aceptado por la mayoría de los autores.

Tenemos que tomar en cuenta que después del embarazo molar - cualquier proliferación del trofoblasto suele constituir un riesgo de coriocarcinoma, y actualmente se toma en consideración la presencia del tumor trofoblástico del sitio placentario, que ha - sido descrito en las dos últimas décadas (8,22). Este tumor es más frecuente después de embarazos no molares aunque puede ocurrir - posterior a este tipo de gestación. Hay que tener en cuenta que - este tumor es refractario a la quimioterapia por lo que se utiliza tratamiento quirúrgico (HTA) y quimioterapia combinada.

La importancia de los factores pronósticos de la OMS se basa en la duración posterior de la terapéutica quimioterápica. Así en pacientes con puntuación de 6-8 se debe proseguir la quimioterapia durante 10 semanas posterior a la negativización de los títulos de hCG; y en las que excede de 8 puntos la quimioterapia debe de proseguir por lo menos 12 semanas más.

SEGUIMIENTO

La ETG no termina con el tratamiento realizado a la paciente, sea quirúrgico o quimioterápico. Es necesario el seguimiento de las pacientes por un tiempo determinado que puede ser hasta por dos años para detectar persistencia de la enfermedad o metástasis de la misma.

Posterior a la evacuación de la mola hidatidiforme (86) durante la primera semana se realiza BIOMETRIA HEMATICA, QUIMICA SANGUINEA, PRUEBAS DE TENDENCIA HEMORRAGICA, PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO, EXAMEN GENERAL DE URINA, TITULO DE HCG EN URINA DE 24 HORAS Y EN SUERO, TELE DE TORAX, USG PELVICO Y HEPATICO. Si los exámenes no muestran datos de persistencia tumoral la paciente debe de acudir cada 15 días por el siguiente mes realizándose nuevo título de hCG en suero y orina, exploración ginecológica y en caso de no datos de persistencia de la ETG se indicará en la siguiente quincena un método anticonceptivo.

Durante los siguientes 3 meses la consulta será mensual. Los siguientes 6 meses las consultas serán trimestrales (completándose hasta este momento 1 año de seguimiento) y se realizarán los siguientes estudios: hCG en suero y orina, exploración ginecológica, citología vaginal, BH, QS, EGO, PTH, PFH Y TELE DE TORAX. Si todo está normal, se citará cada 6 meses durante el siguiente año hasta completar los dos años de seguimiento, realizándose en cada consulta los estudios antes citados. Si después de 2 años todo está normal se dará de alta a la paciente y si ella lo desea se permitirá una nueva gestación suspendiendo la anticoncepción con indicación de acudir cuando se presente retraso menstrual.

Flam y Lundstrom (24) en Suecia recomiendan la realización de múltiples LUIs para el seguimiento de pacientes con mola hidatidiforme. Su objetivo es tener el diagnóstico histopatológico de ETG maligna tempranamente lo cual, como concluyó el mis-

mo autor no es un método adecuado y en ocasiones aún con este manejo no se detectan todos los casos de malignidad.

Soper y Hammond (91) recomiendan que las pacientes con mola hidatidiforme se sometan a mediciones de hCG antes y después de la evacuación de la misma para tener títulos de referencia. Se realiza detección de metástasis mediante tele de tórax, exploración física y vigilancia de títulos de hCG a intervalos de 1-2 semanas. Se debe de realizar exploración física cada 2-4 semanas en tanto estén elevados los títulos de hCG. Si los títulos de hCG hacen una meseta se repite la tele de tórax. Se indica quimioterapia en caso de que aparezcan cualquiera de los siguientes fenómenos 1) Elevación del título de hCG; 2) Presencia de una meseta en los títulos de hCG durante 3 mediciones semanales consecutivas; 3) Aparición de metástasis ó; Pruebas histológicas de coriocarcinoma o de mola invasora.

Actualmente se están buscando esquemas de seguimiento que permitan que éste se realice por un periodo menor de tiempo lo que permita que en pacientes jóvenes se permita más tempranamente una gestación, lo que es conveniente cuando se trata de pacientes en el límite de su edad reproductiva, o que estando en edad fértil adecuada, tienen el antecedente de infertilidad. En este tipo de pacientes se permitirá la gestación en un lapso de 6 meses, siempre y cuando los 3 últimos títulos de la fracción beta de la hCG sean negativos con intervalo de 1 mes entre cada una de ellas.

Existen estudios que tratan de explicar la relación entre la ETG y el antecedente de anticoncepción. Así mismo, se han valorado los efectos de los anticonceptivos posterior a una gestación molar.

Brinton y cols (15) en un estudio de casos y controles encontraron que la utilización de hormonales orales por un período de más de 4 años se correlacionó con una frecuencia 2.6 veces mayor para la gestación molar que pacientes que utilizan durante un tiempo menor el método o no lo utilizaron; en su estudio los datos no fueron estadísticamente significativos. Así mismo no encontró ninguna correlación con la utilización del DIU.

Messerli y cols (64) reportan que ninguno de los métodos evaluados como fueron, el coitus interruptus, el preservativo, los hormonales orales, el DIU y la vasectomía se correlacionan con la ETG. Ahora bien, sólo encuentra una mayor frecuencia de ETG en pacientes que utilizaban la abstinencia periódica (10.7%) que en las que no la utilizaron (4.6%).

Ahora bien, hay un estudio amplio de Honoré (37) que buscó la asociación entre la utilización del DIU y la aparición de ETG. De su serie de 135 pacientes dentro de los que se encuentran 40 molas completas y 95 molas parciales en las cuáles en ninguna había el antecedente de la utilización de DIU el autor lo explica en base a lo siguiente: 1) La promoción de la destrucción selectiva de cigotos anormales en caso de que hubiera fertilización en pacientes que utilizan DIU. 2) Incapacidad del espermatozoide para llegar al sitio de fertilización. 3) El DIU previene el paso de múltiples espermatozoides, lo que evita la triploidia. Así, la falla anticonceptiva del DIU rara vez se complicará con una gestación molar, con lo que el autor concluye que el DIU evita selectivamente el desarrollo de gestación molar.

Ayala y cols (4) reportan un caso de mola hidatidiforme que denominó "ex novo" que apareció en una paciente al año de segui--

miento post-evacuación de una mola y la cuál estuvo utilizando el DIU como método anticonceptivo y que tenía títulos negativos de hCG desde los 4 meses post-evacuación y tratamiento con metotrexate.

En cuanto a pacientes que tuvieron una gestación molar Morrow (66), Walss (106), Brinton (15), Pérez Alvarado (79), Fernández (22) y Messerli (64) recomiendan la utilización de anticonceptivos hormonales orales.

Bagshawe y cols (6) fueron de los primeros que sugirieron que la contracepción oral con estrógenos y progestágenos entre la evacuación de la mola y la normalización de los valores de hCG incrementaban el riesgo de que se requiriera quimioterapia, lo que causó controversias. Sin embargo, estudios subsecuentes de grandes series pudieron comprobar que los contraceptivos orales no influyen en la necesidad de administrar quimioterapia, sugiriendo sólo un efecto de estrógenos relacionado con la dosis.

Morrow y cols (66) reportan que la utilización de contraceptivos orales que contienen 50ug de mestranol y 1 mg de noretindro na durante el período posterior a la evacuación de la mola no se correlaciona con una curva anormal de regresión de los títulos de hCG. Así mismo los preparados que contienen menos de 50ug de estrógenos (etinilestradiol y mestranol) no incrementan el riesgo de invasión o de necesidad de quimioterapia; sin embargo, ellos encontraron que hubo pacientes que utilizaron hormonales orales y desarrollaron invasión trofoblástica, pero que utilizaban dosis de estrógenos mayores de 50ug; la conclusión de ellos es que la utilización de dosis mínimas de estrógenos no tiene ningún riesgo, y la contracepción hormonal oral es el método ideal en estas pacientes.

OBJETIVO DE LA TESIS

**CONOCER LA INCIDENCIA, LOS FACTORES
DE RIESGO ASOCIADOS Y EL ESTADO AC-
TUAL DE LA ENFERMEDAD TROFOBLASTICA
GESTACIONAL, EN PACIENTES QUE ACUDEN
A LA CLINICA DE ENFERMEDADES DEL TRO
FOBLASTO DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE
LA SECRETARIA DE SALUD EN EL D.F.**

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio retrospectivo, longitudinal, de tipo descriptivo, de pacientes que presentaron enfermedad trofoblástica gestacional y que acudieron al HOSPITAL DE LA MUJER DE LA SECRETARÍA DE SALUD EN EL D.F. EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 1° de febrero de 1988 al 31 de enero de 1991.

En total se estudiaron 127 pacientes a las cuáles se les realizó diagnóstico histopatológico de enfermedad trofoblástica gestacional. Las variables estudiadas en todas las pacientes fueron las siguientes:

Edad, estado civil, ocupación, nivel socioeconómico, escolaridad, lugar de origen y de residencia, antecedentes de toxicomanías.

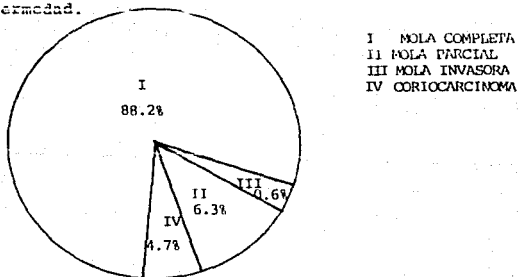
Dentro de los antecedentes Gineco-Obstétricos se incluyeron: la edad de la menarca, edad de inicio de vida sexual, el número de embarazos, la resolución de los mismos, el antecedente de anti conceptivos utilizados, así como la edad gestacional la momento de su ingreso al hospital. Se investigó la sintomatología de la paciente durante el embarazo (neurovegetosis, sangrado transvaginal, dolor, etc), presencia de toxemia; datos que se correlacionaron a la exploración física. Dentro de la exploración, se tuvo especial consideración a la altura del fondo uterino, presencia de quistes tecaluteínicos, histerometría, implantes. En todas se realizaron estudios de laboratorio: Biometría hemática, química sanguínea, grupo sanguíneo y Rh, gonadotropina coriónica humana en orina de 24 Hs, así como la fracción beta de la misma en suero en algunos casos. En la mayoría de las pacientes se realizó pruebas de función hepática y de tendencia hemorrágica y estudios de gabinete como tele de tórax y ultrasonografía pélvica y abdominal.

Por último, se realiza un análisis de los diferentes métodos de tratamiento, como són: el Legrado Uterino Instrumental (LUI), Aspiración+LUI, Histerectomía y/o Quimioterapia. Se concluye con un análisis del seguimiento de las pacientes.

RESULTADOS

Del 1° de febrero de 1988 al 31 de enero de 1991 hubo en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud un total de 48,193 egresos obstétricos, reportándose en este lapso un total de 127 embarazos molares, teniéndose una relación mola/embarazos de 1/379, o sea, una incidencia de 2.63X1,000 embarazos. Así mismo, en este lapso de tiempo hubo un total de 5,383 abortos, teniéndose una relación mola/aborto de 1/42 que corresponde a una incidencia de 23.8X1,000 abortos.

Del total de pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) en la gráfica No. 1 se expone la frecuencia para cada uno de los tipos de la enfermedad. Así, se presenta una frecuencia de 1 coriocarcinoma por cada 8,032 embarazos, correspondiendo a 1/21 embarazos molares. Dentro de la presente casuística, se presentó un solo caso de mola invasora. Es importante tener en cuenta, que algunas de las pacientes con coriocarcinoma fueron referidas a la Institución por haberse diagnosticado tempranamente la enfermedad.



GRAFICA No. 1. Frecuencia de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en el Hospital de la Mujer de la S.S.

EDAD.

Se atendieron pacientes con un rango de edad de 14-47 años, teniéndose un promedio de edad de 24.2 años. En la tabla No.I se describe la frecuencia para cada uno de los grupos de edad.

TABLA No. I

EDAD	PACIENTES	FORCENTAJE
- 15 ANOS	3	2.4 %
16-20	45	35.4 %
21-30	58	45.7 %
31-40	16	12.6 %
41 ó +	5	3.9 %
TOTAL	127	100.0 %

ESTADO CIVIL.

De las pacientes atendidas 9.4% eran solteras, 52% casadas y el restante 38.6% vivian en unión libre.

OCUPACION.

El 81.1% de las pacientes se dedicaban a labores propias del hogar sin remuneración económica. Del restante porcentaje el 10.2% tenía empleo en labores domésticas, el 4.7% a nivel técnico, el 1.6% de tipo profesional y en 2.4% de los casos no se especificó.

NIVEL SOCIO-ECONOMICO.

La mayor parte de las pacientes, el 79.5% provienen de nivel socio-económico bajo, el 13.4% de nivel socio-económico medio y el 7.1 % de nivel alto.

LUGAR DE ORIGEN Y DE RESIDENCIA.

La mayor parte de las pacientes tuvieron como lugar de origen y de residencia en el D.F (61.4% y 81.9% respectivamente). prove

nían del Estado de México 14.2 y 30.7% respectivamente, siendo de otras partes del país el 44.1 y 7.9% respectivamente. La mayor parte de las pacientes provenían de los estados cercanos al D.F. como son Hidalgo, Puebla, Oaxaca y Veracruz.

ESCOLARIDAD.

En la Tabla No. II se analiza el nivel educativo de las pacientes atendidas.

TABLA No.II

EDUCACION	PACIENTES	PORCENTAJE
ANALFABETAS	9	7.2 %
PRIMARIA INCOMP.	31	24.4 %
PRIMARIA COMPLETA	34	26.8 %
SECUNDARIA	45	35.4 %
PREPARATORIA	4	3.1 %
PROFESIONAL	4	3.1 %
TOTAL	127	100.0 %

TOXICOMANIAS.

Sin antecedente de utilización de sustancias tóxicas en el 81.9% de los casos. Antecedente de alcoholismo en 3.1% de las pacientes y tabaquismo en 15.0%.

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS:

Se investigó la edad de la menarca y de inicio de vida sexualmente activa reportándose los resultados en las tablas III y IV.

En cuanto a la edad de la menarca la paciente con menor edad tenía 7 años y la mayor 16 años. Ahora bien, respecto al inicio de vida sexual activa, la paciente que más tempranamente la inició fué a los 13 años (2 pacientes) y la más tardía a los 28. La edad promedio de menarca fué de 13.08 años y de inicio de vida sexual activa fué de 17.8 años.

TABLA III. EDAD DE LA MENARCA.

EDAD	PACIENTES	PORCENTAJE
- 9 AÑOS	5	3.9 %
9-11 AÑOS	28	22.1 %
12-14 AÑOS	71	55.9 %
15-18 AÑOS	23	18.1 %
TOTAL:	127	100.0 %

TABLA IV.

INICIO DE VIDA SEXUAL		
EDAD	PACIENTES	PORCENTAJE
12-16 AÑOS	40	31.5 %
17-21 AÑOS	72	56.7 %
22-26 AÑOS	14	11.0 %
27 + AÑOS	1	0.8 %
TOTAL:	127	100.0 %

En cuanto al número de embarazos el 37.8% de las pacientes -- eran primigrávidas el 13.4% secundigestas y el 48.8% multigestas. El 18.9% de las pacientes tenían antecedente de aborto anterior; el 10.2% antecedente de gestación molar previa, teniéndose el antecedente de embarazo de término en 45.7% y embarazo ectópico - en 17.6%.

MOLA DE REPETICION:

Como ya se señaló, el 10.2% de las pacientes tenían antecedente de embarazo molar por diagnóstico histopatológico en gestaciones previas correspondiendo a una frecuencia de 1/9 embarazos molares. De estas pacientes hubo una con antecedente de 4 gestaciones molares y 3 pacientes con antecedente de 3 gestaciones molares.

EDAD GESTACIONAL.

Al momento de ingreso a la Institución, la edad gestacional - promedio fué de 17.4 semanas con un rango de 7-30 semanas. En la TABLA V se describe el porcentaje de pacientes de acuerdo a la edad gestacional de ingreso.

TABLA V. EDAD GESTACIONAL

SEMANAS	PACIENTES	PORCENTAJE
- 11	16	12.6%
12-15	36	28.3%
16-20	34	26.8%
21-25	17	13.4%
26-30	13	10.2%
31 +	1	1.6%
SE DESCONOCE	9	7.1%
TOTAL:	127	100.0%

DIAGNOSTICO DE INGRESO.

Al ingreso de la paciente se realizó el diagnóstico de gestación molar en el 52% de los casos. En 7.1% de los casos el diagnóstico fué de Huevo Muerto y Retenido (HMR), en 22% de amenaza de aborto, en 3.9% de coriocarcinoma, en 1.6% de óbito y en el 8.7% otro tipo de diagnósticos como tumoraciones abdominales.

CUADRO CLINICO.

A continuación se presenta la sintomatología y los datos encontrados a la exploración física. En el 92.2% se presentó sintomatología neurovegetativa reportándose en 26% de las pacientes hiperemesis gravídica. En el 30% de los casos se presentó dolor de tipo cólico en abdomen.

Se encontró datos de toxemia gravídica en 4.7% de las pacientes, siendo severa en 5 de 6 de las pacientes.

Sangrado transvaginal se presentó en el 84.3% de los casos.

Se encontró presencia de quistes teca-luteínicos en 26% de las pacientes, no se encontraron en 63.8% y no se reportó en el 10.2% de los casos.

En la Tabla VI se presenta la correlación entre la altura de el fondo uterino/semana de gestación.

TABLA VI.
CORRELACION FONDO UTERINO/SEMANAS DE GESTACION

	PACIENTES	PORCENTAJE
MAYOR	70	55.1 %
MENOR	17	13.4 %
CORRESPONDE	33	26.0 %
SE DESCONOCE	7	5.5 %
TOTAL.	127	100.0 %

ULTRASONIDO.

Se realizó reporte ultrasonográfico de Mola hidatidiforme - completa en 57.5% de los casos, de mola hidatidiforme parcial en 4.7% de los casos, de aborto incompleto en 9.4%, de HMR en 3.2%, no realizándose el estudio en 25.2% de las pacientes.

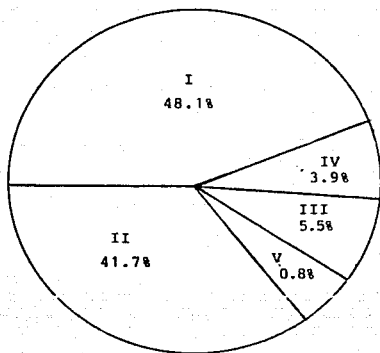
TELE DE TORAX.

El reporte fué normal en 54.3% de los casos, reportándose -- anormal en 5 pacientes (3.9% de las pacientes), siendo el reporte en 2 casos de metástasis pulmonares de coriocarcinoma y en los otros 3 incremento de la trama broncopulmonar. No se reportó en 41.8% de las pacientes.

TRATAMIENTO.

En la gráfica No. 2 se indica el tratamiento instituido a las pacientes. En cerca del 90% de las pacientes se realizó Legrado Uterino Instrumental (LUI) y Aspiración uterina+LUI

- I L.U.I.
- II ASPIRACION+LUI
- III HISTERECTOMIA
TOTAL ABDOMINAL
- IV QUIMIOTERAPIA
- V NINGUNO



GRAFICA No. 2. TRATAMIENTO INSTITUIDO.

En los casos en los cuales se realizó solamente LUI, esto se debió a que ya gran parte del tejido molar se había expulsado espontáneamente, o bien el tamaño del útero no era excesivo en el momento de la evacuación. En 41.7% de las pacientes se realizó aspiración uterina+LUI que es el tratamiento de elección.

A las pacientes en las cuáles se les realizó histerectomía - total abdominal (HTA), fueron pacientes con paridad satisfec~~ha~~ y las cuáles tenían una edad superior a los 37 años. De las 7 pacientes, en 3 de ellas la histerectomía se realizó con la mola in situ.

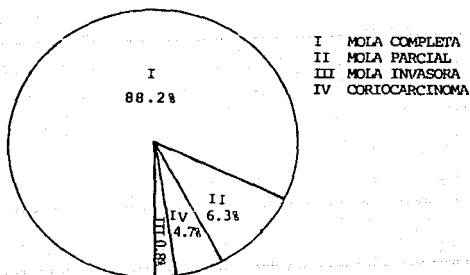
Las pacientes que recibieron quimioterapia, recibieron 4 ciclos con doble agente de metotrexate/actinomicina D(dactinomicina) y terapia de rescate con ácido fólico. Los ciclos fueron de 5 días de - tratamiento con intervalos de descanso de una semana.

Una de las pacientes, la cuál tenía diagnóstico de coriocarcinoma no recibió ningún tratamiento ya que la paciente era derechohabiente de otra institución a la cuál fué trasladada.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:

De las 127 pacientes estudiadas, en 112 (88.2%) el estudio de histopatología reveló Mola hidatidiforme completa, en 8 pacientes (6.3%) mola hidatidiforme parcial, siendo un total de molas hidatidiformes de 94.5%. Sólo hubo un reporte de 1 caso de mola -- invasora (0.8%) y 6 casos de coriocarcinoma (4.7%). Ver la gráfica No. 3.

GRAFICA No. 3.
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO



La edad de las pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma - fué de 1 paciente de 20 años, 3 pacientes de 23, 1 de 36 y otra de 39 años.

ESTUDIOS DE LABORATORIO:

GRUPO SANGUINEO Y FACTOR Rh.

En el 59% de las pacientes el grupo sanguíneo y factor Rh fué "O" POSITIVO. En 11.8% "A" POSITIVO, en 6.3% "B" POSITIVO, en 0.8% "AB" POSITIVO, en 1.6% fué "A" NEGATIVO y en 0.8% "O" NEGATIVO. - En 19.7% de las pacientes no se especificó el grupo y Rh.

En las tablas VII y VIII se describen los resultados de la - hemoglobina y niveles de leucocitos al ingreso.

TABLA VII. NIVELES DE HEMOGLOBINA.

NIVEL	PACIENTES	PORCENTAJE
- 10g/100ml.	41	32.3%
+ 10g/100ml	79	62.2%
no realizado	7	5.5
TOTAL	127	100.0%

TABLA VIII. LEUCOCITOS EN SANGRE.

NIVEL	PACIENTES	PORCENTAJE
-10,000/100ml	86	67.7%
+10,000/100ml	34	26.8%
NO REALIZADO	7	5.5%
TOTAL	127	100.0%

En las tablas IX y X se describen los resultados de las PRUEBAS DE TENDENCIA HEMORRÁGICA Y LAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO.

TABLA IX. PRUEBAS DE TENDENCIA HEMORRAGICA.

RESULTADO	PACIENTES	PORCENTAJE
NORMAL	81	63.8%
ALTERADO	5	3.9%
NO REALIZADO	41	32.3%
TOTAL	127	100.0%

TABLA X. PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA.

RESULTADO	PACIENTES	PORCENTAJE
NORMAL	53	41.8%
ALTERADO	6	4.7%
NO REALIZADO	68	53.5%
TOTAL	127	100.0%

GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA EN OPINA DE 24 HORAS:

En la mayor parte de las pacientes se realizó titulación de la hormona, los cuáles se describen en la tabla XI.

TABLA XI. NIVELES DE hCG EN ORINA DE 24 HS.

RESULTADO	PACIENTES	PORCENTAJE
NEGATIVO	14	11.1%
+1,000/-10,000	17	13.4%
+10,000/-25,000	13	10.2%
+25,000/-50,000	6	4.7%
+50,000/-100,000	12	9.2%
+100,000/-250,000	18	14.2%
+250,000/-500,000	21	16.5%
+500,000	13	10.2%
NO REPORTADO	13	10.2%
TOTAL	127	100.0%

La fracción beta de la hCG se realizó sólo en 11.2% de las pacientes, no encontrándose diferencias con sus niveles en orina en los casos en que se realizó.

En los anteriores resultados, es de llamar la atención que - las pacientes con coriocarcinoma, presentaron niveles de hCG por abajo de 100,000 UI/Lt. en todos los casos.

CONTROL DE LA FERTILIDAD PREVIO Y POSTERIOR A LA GESTACION.

De las 127 pacientes atendidas 77 (60.6%) no estaban utilizando ningún método. 22 (17.4%), recibieron hormonales orales, 5 (3.9%) tenían DIU, 5 (3.9%) utilizaban otros métodos como preservativos, óvulos, etc. y en 18 (14.2%) no se especificó método utilizado.

Posterior a la evacuación molar el método utilizado fué en la mayor parte de las pacientes la aplicación de un DIU y en pacientes con paridad satisfecha se programaron para oclusión tubaría bilateral.

SEGUIMIENTO.

En la tabla XII se describe el resultado del control de las pacientes con ENFERMEDAD TROFBLASTICA GESTACIONAL, encontrándose algunas terminando actualmente su seguimiento.

TABLA XII. SEGUIMIENTO. RESULTADOS.

RESULTADOS	PACIENTES	PORCENTAJE
ALTA	89	70.1 %
PERSISTENCIA	8	6.3 %
NO ACUDIERON	30	23.6 %
TOTAL	127	100.0 %

DISCUSION Y COMENTARIOS

La incidencia de la ETG en relación con los egresos obstétricos se ha mantenido constante en nuestra Institución de acuerdo a reportes previos (79,106); variando la incidencia en relación a otros hospitales del país (1:144 en Puebla y de 1:681 en Torreón). Se encuentra también una correlación en cuanto a la incidencia de molas en relación al número de abortos en nuestro estudio (1;42) en comparación con el reporte de Pérez A. y cols. en 1984 (1:40), teniéndose variaciones muy importantes en relación a otros reportes nacionales y del extranjero (13,19,26,106). En el presente -- trabajo llama la atención el incremento en la incidencia de corio carcinoma, que fué de 1:8,000 embarazos en nuestro estudio, que es muy superior a lo anteriormente reportado (1:11,343 en 1982 y de 1:12,410 en 1984)(79).

La edad de presentación de la enfermedad corresponde a la edad reproductiva de la mujer, siendo mucho más frecuente en la tercera década de la vida, correspondiendo a este grupo el 58% de nuestras pacientes. La edad promedio fué de 24.2 años que es inferior al reportado en 1984 en nuestra Institución que fué de 26.4 años. Contrastan estos datos con los reportados por diversos autores, que indican que las mujeres que se embarazan antes de los 20 años, o después de los 40 tienen una mayor posibilidad de desarrollar ETG, lo que no se refleja en nuestro estudio ya que la mayor parte de las mujeres que se embarazan de nuestra población lo hacen en la tercera década de la vida.

El 61.4% de nuestras pacientes eran originarias y residentes del DF, lo que tuvo un incremento en relación a reportes previos que era del 40% (79). Los casos que se presentaron en provincia eran de estados cercanos al DF. No se cuenta con estudios regionales a nivel nacional, para valorar la magnitud de la enfermedad.

La ETG continúa siendo una enfermedad presente en la población más desprotegida ya que el 80% de los casos provienen de un

nivel socio-económico bajo. El 50% de las pacientes tienen sólo - educación primaria, la mayor parte de los casos incompleta.

En cuanto al patrón reproductivo, la edad de la menarca en - promedio fué de 13 años y el inicio de vida sexual activa fué de 18 años de edad lo que está en relación con la población en general. Así mismo, se corrobora lo expuesto por reportes previos (64, 70,79,106) en relación a que la mola hidatidiforme se presenta más frecuentemente en pacientes primigestas y en pacientes con más de 3 embarazos (38 y 49% respectivamente en nuestra casuística). En 19% de los casos se tenía el antecedente de abortos previos lo cuál a consideración de algunos autores, es un factor que incrementa el riesgo de gestación molar, presentándose un riesgo mucho mayor cuándo el antecedente fué de embarazo molar.

(10.2% de nuestros casos) (6,13,64,91), Así la incidencia de mola hidatidiforme de repetición fué de 1/9 embarazos molares que varió importantemente con el reporte previo de Pérez Alvarado (1/20)(79)

La edad gestacional promedio fué de 17.4 semanas, siendo entre las semanas 12-20 cuándo se realizó el diagnóstico de más del 60% de los casos.

Del cuadro clínico, se presentaron síntomas indistinguibles de una gestación normal en cerca del 80% de las pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en el 26% de las pacientes se presentó hiperemesis gravídica, que en la mayor parte de los casos fué el motivo de consulta. Así mismo, la toxemia gravídica aunque se presentó en el 4.7% de los casos, tiene la particularidad en éstos, de ser un dato diagnóstico importante, ya que la toxemia aparece después de la semana 24 de gestación, siendo la excepción precisamente los casos de ETG en los cuáles puede aparecer en etapas muy tempranas. (10,20,57).

El sangrado transvaginal se presentó en nuestras pacientes en el 84% de los casos siendo superior a lo reportado (79,10,106).

En 55% de las pacientes con ETG se presenta crecimiento uterino mayor de lo esperado para la edad gestacional, siendo menor el crecimiento en 13.4% de nuestras pacientes. Este último dato, que ya ha sido descrito por algunos autores, se ha relacionado con la presencia de molas parciales, lo cuál, no pudo ser comprobado en nuestro estudio.

El ultrasonido se realizó sólo en 95 pacientes (74.8%), reportándose en 57.5% del total de pacientes (73 pacientes), el diagnóstico de mola hidatidiforme (77.8% de los casos en los que se realizó ultrasonografía). Esto demuestra lo ya publicado en relación a la gran sensibilidad del estudio.

Respecto al tratamiento, el de elección en los casos de mola hidatidiforme es la Aspiración Uterina + LUI, procedimiento que se realizó sólo en 41.7% de los casos, ya que un gran porcentaje de las pacientes, o no tenían un crecimiento uterino excesivo, o bien, lo que era más frecuente, ya habían expulsado parte del tejido molar. Las pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma requirieron quimioterapia hasta por 4 ciclos con doble agente, requiriendo una de las pacientes hemotransfusión en 4 ocasiones por los sangrados transvaginales. Las pacientes que requirieron HTA fueron pacientes con paridad satisfecha y que tenían 37 o más años de edad, siendo propuesto este manejo en nuestras pacientes, por el mayor riesgo de malignidad y por la frecuencia tan alta de abandono temprano al seguimiento por las condiciones socioculturales que caracterizan a nuestras pacientes.

En cuanto a los estudios de laboratorio, en el 90% de las pacientes se solicitó hCG en orina de 24 Hs. siendo muy variables los resultados, con un porcentaje de pacientes similar para cada uno de los niveles de titulación de la hormona. Sin embargo, llama la atención que las pacientes con coriocarcinoma cursaron con niveles de hCG bajos (menos de 100,000 UI/Lt).

Se realizó titulación de fracción beta de hCG en 11.2% de nuestras pacientes, encontrándose una correlación importante con los títulos de la hormona en orina. Sin embargo, ésto no puede ser valorado, ya que fué un porcentaje bajo de pacientes en las cuáles se realizaron los títulos en sangre.

El 32.2% de las pacientes a su ingreso presentaban anemia severa (niveles de menos de 10 g de Hb/100 ml) requiriéndose hemotransfusión en 31.5% de las pacientes, realizándose ésta en más del 80% de los casos antes o durante el tratamiento quirúrgico.

No se encontró correlación alguna en cuánto al método anticonceptivo utilizado por las pacientes y la presencia de ETG, ya que incluso más del 60% de las pacientes con la enfermedad negaron el estar utilizando antes del embarazo molar algún método anticonceptivo. Así mismo, es de importancia el tomar en cuenta que la utilización de algún método sea hormonal o de barrera posterior al tratamiento, es necesario durante el seguimiento, hasta que la paciente es dada de alta ó, en su caso se permita la gestación.

De las pacientes que continuaron su control en la Clínica de Enfermedades del Trofoblasto, el 70% se egresaron por mejoría, el 6.3% presentaron ETG persistente, y el 23.6% de las pacientes abandonaron el control antes de terminarlo. Es primordial que el manejo de esta patología sea multidisciplinario y una función importante es la que el Servicio de Trabajo Social realice para mantener el control de todas las pacientes hasta el término de su seguimiento, lo cuál nos proporcionará información valiosa de la evolución y respuesta al tratamiento, lo que se reflejará en un resultado satisfactorio en cuánto a la morbilidad presente en ésta enfermedad.

CONCLUSIONES

La incidencia de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional se ha mantenido constante debido a que el Hospital de la Mujer atiende a la población de más escasos recursos y de un nivel socio-cultural bajo, que por tanto, sigue constituyendo una población con mayor riesgo de presentar la enfermedad.

La incidencia de coriocarcinoma se incrementó en relación a reportes previos, explicándose lo anterior por un mayor control que se tiene en el seguimiento de las pacientes en la Clínica de Enfermedades del Trofoblasto, lo que permite el reconocimiento temprano de esta neoplasia; y, el incremento es debido también a que el Hospital de la Mujer es un centro de referencia de otros Centros Hospitalarios para el tratamiento de la misma.

Se incrementó la incidencia de la mola de repetición de 1:20 embarazos molares a 1:9, lo cual nos obliga a futuro, valorar a las pacientes con un mayor riesgo para instituir tratamientos complementarios y abatir estas cifras.

En el 19% de los casos se tuvo antecedente de aborto, por lo cual es importante que en toda paciente con aborto, el estudio histopatológico incluya diferentes cortes de los especímenes, ya que las molas parciales pueden confundirse con productos de aborto por el patrón de velocidades normales y anormales que caracterizan a esta patología, lo cual incluso nos llevará a detectar un mayor número de pacientes con mola parcial. Ahora bien, hay pacientes que se realizan abortos clandestinos y las cuáles por tanto escaparían al diagnóstico de la enfermedad.

El grupo de pacientes que presentan más frecuentemente la enfermedad son las primigestas y multigestas (más de 3 embarazos).

La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico sigue siendo elevada (17.4 semanas), y el motivo es la nula respuesta de la población para acudir tempranamente a control prenatal,

y sólo acuden cuándo se presentan complicaciones durante la gestación. Es por esto que en etapas tempranas no acuden a consulta prenatal ya que el cuadro clínico de la gestación molar es indistinguible de un embarazo normal.

El dato clínico más importante en nuestras pacientes fué el sangrado transvaginal. Así, en relación a lo anterior, una tercera parte de las pacientes a su ingreso presentaban anemia severa lo cuál es debido al cuadro clínico presente (sangrado transvaginal e hiperemesis gravídica) aunado al estado de desnutrición que caracteriza a nuestras pacientes.

La ultrasonografía continúa siendo el estudio más sensible para el diagnóstico de la ETG.

Los títulos de hCG en orina presentaron características similares para cada uno de los grupos, pero característicamente se encontraron títulos bajos de la hormona en los casos de coriocarcinoma. Los títulos de la fracción beta de la hCG en suero no fueron concluyentes por el porcentaje tan bajo de pacientes a los que se les realizó.

La aspiración uterina y el LUI complementario siguen siendo el tratamiento de elección en pacientes de menos de 35 años con mola hidatidiforme.

La Histerectomía Total Abdominal es el tratamiento de elección en mayores de 35 años de edad por el mayor riesgo de coriocarcinoma que se presenta en este grupo de pacientes.

El seguimiento debe de ser por dos años aún en pacientes a las que se les realizó histerectomía. Sin embargo, en pacientes que se encuentran en el límite de su etapa reproductiva o en casos de infertilidad, se debe de realizar un esquema de seguimiento por un periodo menor de tiempo (6 meses), permitiéndose la gestación siempre y cuándo, los 3 últimos títulos de la fracción beta de la hCG sean negativos con un intervalo de un mes entre cada uno de ellos.

Durante el seguimiento, inicialmente se debe de utilizar un anticonceptivo de barrera en ambos miembros de la pareja, y posteriormente se indicará el método ideal de acuerdo a edad y paridad de la paciente (no hay contraindicación para la utilización de - hormonales o DIU). En pacientes con paridad satisfecha se indicará un método definitivo.

Es importante la creación en nuestro país de un CENTRO NACIONAL DE ENFERMEDADES DEL TROFOBLASTO como los existentes en Asia, Europa y U.S.A. para el adecuado control epidemiológico de la enfermedad, lo que permita estudiar los factores de riesgo presentes en los diferentes grupos de población de nuestro país. Así mismo, esto ampliará el campo en la investigación básica de la ETG en - áreas en las cuáles se presenta mayor potencial de desarrollo para el conocimiento de la génesis de la enfermedad como son la citogenética y la inmunohistoquímica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed NA, Pearson BE. The effects of various hormones on human chorionic gonadotropin production in early an late placental explants cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 159:1220-1227.
2. Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:906-909.
3. Ayala AR et al. Chorionic somatomammotropin (HCS) and placental volume. *Ginec Obstet Mex* 1989;57:321-324.
4. Ayala AR et al. Molar pregnancy (ex novo aut resurreccio). *Ginec Obstet Mex* 1989;57:139-141.
5. Bagshawe KB et al. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumors. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:795-802.
6. Bagshawe KB et al. Enfermedad trofoblástica metastásica de alto riesgo. Ginecología y obstetricia Temás actuales. Madrid. Interamericana 1988;431-437.
7. Bahar AM et al. Hydatidiform mole in the elderly; hysterectomy or evacuation? *Int J Gynaecol Obstet* 1989;29:233-8.
8. Bardwin WA. Consideraciones perinatarias. *Clinicas de perinatología. México Interamericana*. 1988;13-40.
9. Berkowitz RS et al. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;15:1016-1020.
10. Berkowitz RS, Goldstein DP. Diagnostico y tratamiento de la mola hidatidiforme primaria. *Ginecología y obstetricia Temás Actuales. Madrid. Interamericana* 1988;489-501.
11. Berkowitz RS et al. Effects of products of activated leukocytes on the growth of trophoblast cells in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:199-203.
12. Bernal A y cols. Sitios de union tipo I y II a estradiol en endometrio durante la implantacion del blastocisto. *Ginec Obstet Mex* 1989;57:103-108.
13. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:1123-1135.
14. Brescia RJ, Kurman RJ, Main CS, Surti U, Szulman AE. Immunocytochemical localization of hCG, hPL, PIAP, in the diagnosis of complete and partial hydatidiform mole. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:213-229.
15. Brinton et al. Gestational trophoblastic disease. A case-control study from the people's Republic of China. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:121-7.
16. Chase JS, Check JH. First trimester serum levels of the beta-subunit of human chorionic gonadotropin in tubal molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:910.
17. Chattopadhyav SK et al. Epidemiologic study of gestational trophoblastic diseases in Saudi Arabia. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:393-8.
18. Coleman EG, Arger PH. Ultrasonografía en embarazo en fase temprana. *Clinicas obstetricas y ginecologicas. Mexico. Interamericana* 1988;3-16.
19. Dudley DJ, Branch DW. Nuevos criterios ante la perdida recurrente del embarazo. *Clinicas obstetricas y ginecologicas. Mexico. Interamericana* 1989;511-523.
20. Durfee RB. Complicaciones del embarazo. Benson. Mexico. Manual moderno. 1986;700-726.
21. Farah FS. Aspectos basicos de inmunología. *Obstetricia y perinatología. Iffy Buenos Aires. Panamericana* 1986;127-183.
22. Fernandez F. Enfermedad trofoblástica gestacional. *Revista de Perinatología*. 1986;19-22.

23. Fisher RA et al. Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, stimated by locus-specific minisatellite and Y chromosome-specific in probes. *Hum Genet* 1989;82:259-63.
24. Flam F, Lundstrom V. The value of endometrial curettage in the Follow-up of hydatidiform mole. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:649-51.
25. Ford HL et al. Diploid complete hydatidiform moles mosaic for normally fertilized cell and androgenetic homozygous cell. Case report. *Br J Obstet - Gynaecol* 1986;93:1181-1186.
26. Garza R y cols. Coriocadenoma destruens. Presentacion de dos casos. *Ginec - Obstet Mex* 1989;57:139-141.
27. Gaser RF. Embriologia y Fetologia. *Obstetricia y perinatologia*. Iffy. Buenos Aires. Panamericana 1986;127-183.
28. Goodlin RC. La placenta y el feto. Benson RC. Mexico. M. Moderno 1986;84-108.
29. Hammond CB. Neoplasia trofoblastica gestacional. *Ginecologia y obstetricia*. Temas Actuales. Madrid. Interamericana 1988;431-437.
30. Hanksin GD et al. Trophoblastic embolization during molar evacuation. Central hemodynamic observations. *Obstet Gynecol* 1987;69:369-371.
31. Handwerker S y cols. Hormonas plipeptidicas placentarias y deciduales. *Obstetricia y perinatologia*. Iffy. Buenos Aires. Panamericana 1986;264-280.
32. Heintz AP et al. Placental-site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:75-81.
33. Hertig AT Hydatidiform mole A. genesis. *Human Trophoblastic*. Springfield, - Charles C. Thomas 1968;225-238.
34. Hertig AT. Historical Review. *Human Trophoblastic*. Springfield, Charles C. - Thomas 1968;13-15.
35. Hertig AT. Hydatidiform mole B. Grouping. *Human trophoblast*. Springfield, - Charles C. Thomas 1968;238-265.
36. Ho HN et al. Differences between white and Chinese populations in human - leukocyte antigen sharing and gestational trophoblastic tumors. *Am J obstet Gynecol* 1989;161:942-8.
37. Honoré LH. The intrauterine contraceptive device and hydatidiform mole: a - negative association. *Contraception* 1986;34:213-219.
38. Horne CH et al. Pregnancy specific protein as markers for gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:27-37.
39. Jones WB, Lewis JL. Tratamiento de las lesiones malignas del trofoblasto. - *Ginecologia y obstetricia*. temas actuales. Madrid. interamericana 1988; 563-574.
40. Jones HW, Jones GS. Enfermedad trofoblastica de la gestacion: novak A. *Tra-* tado de Ginecologia. Mexico Interamericana 1984;659-690.
41. Josimovich JB, Mc. Laren J. Presence in the human placenta and term serum - of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormona. *endocrinology* 1962;71:209-220.
42. Kaplan SS, Szulman AE, surti U. Effect of hydatidiform molar vesicular fluid on blood coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:703-7.
43. Kay S, Schneider V, Litt J. Choriocarcinoma of the mesosalpinx masquerading as congestive heart failure. Ultrastructural observations of the tumor. - *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:72-87.

14. Khazaeli MB, et al. Radioimmunoassay of free beta-subunit of hCG in diagnosis of high-risk and low-risk of gestational trophoblastic disease. *Am J O-Gynecol* 1989;160:444-449.
45. Kjer JJ, Iversen T. Malignant Trophoblastic tumors in Norway. Fertility rate after chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:623-625.
46. Kyodo Y, Inatani K, Abe T, Mizukami K. A case report of destructive mole after rine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1182-3.
47. Lage JM, et al. Flow cytometric analysis of DNA content in partial hydatidiform moles with persistent gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1991;77:111-114.
48. Langman J. Gametogénesis. *Embriología Médica. Ed. Interamericana*. 1983;3-17.
49. Langman J. Nidación. *Embriología Médica. Interamericana*. 1983-18-35.
52. Langman J. Memb. fetales. *Embriología Médica. Interamericana*. 1983; 82-98
53. Lemon M, et al. Thyroid Function in trophoblastic disease. *Br J Obstet gynaecol* 1987;94:1084-1088.
54. Levitz M. Metabolismo esteroideo en la unidad feto-placento-madre. *Obstetricia y Perinatología. Buenos Aires, Ed Panamericana* 1986;281-287.
55. Lin TM, Habert SP, Kiefer D. Characterization of four human-pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:223-36.
56. Long MG, Boulthée JE, Begent RH, Hanson ME, Bagshawe KD. Preliminary Doppler studies on the uterine artery and myometrium in trophoblastic tumours requiring chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:668-669.
57. López Ll, La toxemia del embarazo. México, Ed. Limusa 1985;17-45.
58. Loza MC, Hicks JJ. Capacidad endócrina del blastocisto humano I. *Ginec Obst Mex* 1990;58;310-314.
59. Lurain JR. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: A proposed new scoring system based in multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:611-6.
60. Perez J, Matus ME. Enfermedad trofoblástica gestacional. *Revista de perinatología* 1989;4:30;37.
61. Mc. Gregor. Enfermedad del trofoblasto. *Ginecología, México. ed. Méndez Cervantes* 1983;419-426.
62. Mc Intyre JA, et al. Antígenos trofoblásticos en el embarazo humano normal y anormal. *Clinicas Obstetricas y Ginecológicas. México. Ed. Interamericana* 1986;4;1221-1251.
63. Messerli et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:294-300.
64. Messerli et al. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. *Am J. obstet Gynecol* 1985;153:294-300.
65. Mortakis AE, Braga CA. "poor prognosis" Metastatic Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1990;76:272-277.
66. Morrow et al. Risk of postmolar invasive complications with oral contraceptive use. *Am j Obstet Gynecol* 1985;151:906.
67. Morrow p. Enfermedad trofoblástica gestacional metastásica de bajo riesgo. *Ginecología y Obstetricia. temas actuales. Interamericana* 1988;431:437.
68. Nagmani M et al. Hipertecosis of the ovaries in a woman with a placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1990;76:931-936.

69. Newman RB, Eddy GL. Eclampsia as a possible risk factor for persistent - trophoblastic disease. *Gynaecol Oncol* 1989;34:215-5
70. Olesnickv G, Long AR, Quinn MA. Hydatidiform mole in Victoria: aetiology and natural history. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1995;25:1-7.
71. Ortiz L, Zambrano S. Introducción a la inmunología. Guadalajara. EDUG 1983.
72. Ozturk M, et al. differential production of human chorionic gonadotropin and free subunits in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:193-198.
73. Parazzini F, Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:582-585.
74. Parazzini F. et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. -- *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:93-100.
75. Parazzini F et al. Reproductive patterns and the risk of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:866-70.
76. Patillo RA. Neoplasia trofoblásticas. *Ginecología y Obstetricia, Temas Actuales*. Madrid. Interamericana 1988; 575-583.
77. Patillo RA, Hussa RO. Mola hidatidiforme y coriocarcinoma. *Obstetricia y Perinatol. Iffy*. Buenos Aires. Panamericana. 1986;8:127-183.
78. Patillo RA. Inmunología de la gestación. *Obstetricia y Perinatología. Iffy* Buenos Aires. Panamericana. 1986;8:101-125.
79. Pérez A. Sandoval EC. Enfermedad trofoblástica gestacional benigna. *Rev Med Hos Muj* 1989;1E19-29.
81. Randiyan N, Sequier AM. Postmolar contraception. *Obstet Gynecol Serv* 1988;43:258-262.
80. Philippe E. La placenta y sus membranas. *Obstetricia y Perinatología Iffy* Buenos Aires. Panamericana. 1986;184-263.
82. Remy JC et al. Trophoblastic disease: 20 years experience. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:355-60.
83. Romero R, Ghidini A. First trimester diagnosis of a partial mole with -- the combined use of ultrasound and chorionic villous sampling. *Am J Perinatol* 1989;6:314-5.
84. Ruiz V. Tolis G. Pregnancy in hyperorilactinemic womwns. *Fertil Steril* 1984;41:
85. Saji F et al. A new approach using DNA fingerprinting for the determination of androgenesis as a cause of hidatidiform mole. *Placenta* 1989;10:399-405.
86. Sandoval EC. Enfermedad trofoblástica gestacional. Tesis recepcional de Gineco-Obstetricia. Mexico DF. 1987.
87. Sasagawa M, et al. Reactivity of two monoclonal antibody. Usefulness as a histological trophoblast marker. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:345-355.
88. Schlaerth JB, Morrow CP. Initial management of hydadiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1299-306.
89. Scott MD. Clasificación de los Tumores trofoblásticos gestacionales. *Ginecología y Obstetricia, Temas Actuales*. Madrid. Interamericana 1988;473-487
90. Speroff I. Endocrinología del embarazo. Barcelona. Ed. Toray. 1986;275-310.

91. Soper JT, hammond Ch. Enfermedad trofoblástica gestacional no metastásica. Ginecología y Obst. temas Act. Madrid. Interamericana. 1988;503-517.
92. Soto JG. Coriocarcinoma. Tesis recepcional para Ginecología y Obstetricia. México DF. (hosp. de la Mujer). 1980.
93. Sund. Vejerslev IO, Larsen z. Genetically different cell subpopulations in hydatidiform moles. Cancer Genet Cytogenet 1989;37:179-92.
94. Surti V, et al. Tetraploid partial hydatidiform moles: two cases with a - triple paternal contribution. Hum Genet 1986;72:15-21.
95. Sze EH et al. Combined tubal and molar pregnancy: Case report. Am J Obstet Gynecol 1988;159:1217-9.
96. Szulman AE, Surti V. The sindroms of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol 1978;131:665-671.
97. Szulman AE. Patología clínica de las molas hidatidiformes. Ginecología y obstetricia. Temas Actuales. Madrid. Interamericana. 1988;439-452.
98. Teoh ES. Criterios asiáticos para el tratamiento de la enf. trof. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Madrid. Interamericana. 1988;543-562.
99. Thavarash AS et al. Recurrent hydatidiform mole: a report of a patient -- with 7 consecutive moles. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1988;28:235-6.
100. Tsukamoto N, et al. Gestational trophoblastic disease in woman aged 50 or more. Gynecol Oncol 1985;20:53-61.
101. Tyrey L. Prueba de hCG y sus aplicaciones. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Madrid. Interamericana. 1988;453-471.
102. Uchida IA, Freeman VC. Triploidy and chromosomes. Am J Obstet Gynecol -- 1985;151:65-9.
103. Vejerslev EO, et al. Hydatidiform mole: parental chromosome aberrations in partial and complete moles. J Med Genet 1987;24:613-615.
104. Vejerslev EO, et al. Hydatidiform mole: genetic origen in polyploid conceptuses. Hum genet 1987;76:11-19.
105. Vejerslev et al. hydatidiform mole. Cytogenetic marker analysis in twin gestation. Am J Obstet Gynecol 1986;155:614-7.
106. Vadillo F. Avances del conocimiento de la implantación. Temas Selectos en Reproducción Humana. México 1989;115-122.
107. Walss RJ, Delgado A, Rivera J. Enfermedad trofoblástica gestacional. Prevalencia y características epidemiológicas. ginec Obstet Mex 1991;59:134-137.
108. Wong LC, Choo YC. Primary oral Etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. Cancer 1986;58:14-17.