

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL DE LA MUJER
SECRETARIA DE SALUD

INCIDENCIA Y MANEJO DE LA NEOPLASIA
TROFOBLASTICA GESTACIONAL EN EL HOSPITAL
DE LA MUJER S.S.
REVISION DE 10 AÑOS

TRABAJO RECEPCIONAL
PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD DE:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. LIGIA BEATRIZ CORONADO BONILLA

ASESOR DE TESIS: DR. ALFREDO GUTIERREZ BAEZ



MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.



**DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER.
DR. JUAN LUÍS GARCÍA BENAVIDES.**




**JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
HOSPITAL DE LA MUJER.
DRA. MA. LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA.**

**HOSPITAL DE LA MUJER
SECRETARÍA DE ENSEÑANZA**



**ASESOR DE TESIS.
DR. ALFREDO GUTIERREZ BÁEZ.**



**A LOS GRANDES MAESTROS DEL HOSPITAL DE LA MUJER.
A RODRIGO Y A LEONARDO POR SU INFINITA PACIENCIA.
GRACIAS.**

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
HISTORIA	3
DEFINICIÓN	6
CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA	7
EPIDEMIOLOGÍA	10
FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	11
FACTORES DE RIESGO	22
GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA	23
DESCRIPCIÓN	25
CUADRO CLÍNICO	29
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	31
DIAGNÓSTICO	34
TRATAMIENTO	39
PROTOCOLO DE ESTUDIO	40
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	48
HIPOTESIS	49
OBJETIVOS	50
JUSTIFICACIÓN	51
VARIABLES DEL ESTUDIO	51
DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN	52
METODOLOGÍA	52
MATERIAL Y MÉTODOS	52
RESULTADOS	53
ANÁLISIS DE RESULTADOS	66
CONCLUSIONES	70
RESUMEN	71
BIBLIOGRAFÍA	73

INTRODUCCIÓN

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional engloba un espectro de condiciones interrelacionadas que unen cambios proliferativos desde una fertilización anormal hasta una lesión altamente maligna como el coriocarcinoma. Cuando se realiza el diagnóstico de cualquier enfermedad, pero sobre todo en mujeres con un embarazo molar muchas de ellas no entienden el significado médico, de gran importancia para su vida en general y en especial la reproductiva, ya que aun que es un porcentaje mínimo alguna de ellas puede presentar el embarazo molar de repetición así como alguna de sus complicaciones.

Sin embargo, se ha dicho que se trata de “el primer cáncer de Dios y la primera cura del hombre” como vanagloria del éxito de la intervención del hombre sobre ésta afección, pero esta neoplasia de características muy particulares, que la hacen fascinante y a su vez continuamos con la incertidumbre y las muchas interrogantes a cerca de su origen, su génesis y otros puntos más, que gracias a investigadores y científicos quienes continúan realizando día a día nuevos hallazgos así como nuevas interrogantes sobre la misma. Podemos afirmar que es de las pocas neoplasias que puede ser curada, incluso cuando existe diseminación extensa. Es una de las enfermedades que surge a partir de la concepción y por tal motivo es de crucial importancia para la información detallada hacia la paciente en no crear pánico innecesario, pero sí información veraz a cerca de futuros embarazos.

Han sido descritas cuatro entidades clínico patológicas: embarazo molar (completas y parciales), mola invasiva (corioadenoma destruens), tumor placentario trofoblástico y coriocarcinoma. Aunque constituye menos del 1% de las neoplasias malignas ginecológicas, es vital reconocerlas ya que son potencialmente letales y tienen una alta curabilidad se tratan precozmente. (4)

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional, es una patología obstétrica la cual es descrita desde antes de cristo por Hipócrates (40)

Hertig la refiere como el primer cáncer de Dios y la primera cura del hombre. Él mismo la define como el producto anormal de una gestación caracterizada por la tumefacción y degeneración hidrópica de las vellosidades coriales inmaduras, que tienen como característica la ausencia de vascularización y la tendencia proliferativa del epitelio de revestimiento que se acompaña a menudo de un grado variable de hiperplasia del trofoblasto (29)

A nivel mundial la Neoplasia Trofoblástica Gestacional se reporta con una incidencia de 0.5 a 2.5 por 1000 embarazos. (47,10)

Se desconoce la etiología de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional. se han observado alteraciones cromosómicas, inmunológicas, y la presencia de factores predisponentes para el desarrollo de esta patología (1, 9, 23, 31,32)

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional se expresa biológicamente a través de su marcador hormonal, la gonadotropina coriónica humana en su fracción beta (específica) La cual nos hará sospechar de una Neoplasia Trofoblástica Gestacional, cuando se encuentre en niveles superiores a los de un embarazo normal. Estos niveles deben disminuir después de la evacuación de la cavidad uterina, pero en caso de persistir tejido trofoblástico, los niveles hormonales no disminuyen; si no que se mantienen o van en aumento, lo cual nos indicará un mal pronóstico (8, 17,31)

El primer signo que puede presentarse es el sangrado uterino transvaginal y el signo inequívoco es la expulsión de las vesículas a través de la vagina, esto se presenta en el 11% de los casos y solo en el 1% se diagnostica Neoplasia Trofoblástica Gestacional siendo asintomática. Puede encontrarse asociada a esta patología la hiperémesis, el hipertiroidismo, la preeclampsia, etc. (4,1 1)

Para el diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional existen diferentes estudios, de los cuales, uno de los más utilizados en la actualidad es el ultrasonido. (18)

El principal tratamiento es la evacuación de la cavidad uterina y en casos especiales la realización de la histerectomía total abdominal. La quimioterapia forma parte del tratamiento, si los niveles hormonales de la gonadotropina coriónica humana son el marcador específico para el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad, lo cual nos indica que si no disminuyen y / ó se mantienen elevados podremos intuir la presencia de una mola maligna.(49)

Posterior a la evacuación de la cavidad uterina debe realizarse un seguimiento con determinaciones periódicas de los niveles de gonadotropina coriónica humana en su fracción Beta, un ultrasonido pélvico de control, la radiografía de tórax, el ultrasonido de hígado y vías biliares y la exploración ginecológica de primera vez y continuar bajo control y seguimiento estrecho en cada consulta (8.21)

HISTORIA

Existe el antecedente de que la Neoplasia Trofoblástica Gestacional ya era conocida desde la antigüedad. Hipócrates cuatro siglos antes de Cristo, describió la mola hidatiforme como hidropesía del útero y la atribuyó al agua insalubre (18)

- 400 a.c. tanto Hipócrates como Aecio de Amida describían el embarazo molar (40, 45,49)
- Oribasius (325 a 403 d.c.) relataba un caso en que el útero había aumentado de tamaño pero la mujer había parido una masa carnosa (40)
- Se relata la historia de la Condesa de Hennber, quien dio a luz el viernes Santo a 365 "niños muertos" (cada uno una vesícula molar) designándoles el sexo de manera alterna y bautizándolos, de la misma manera bajo los nombres de John y Elizabeth, excepto el último, impar al cual se le juzgó hermafrodita siendo enterrado sin bautizo. (6)
- 1600 d.c. Aecio observó el parecido de las vesículas de la mola hidatidiforme con las grandes gotas de agua y creó el término "hidátide" que se deriva de la palabra griega hydatis, que significa "gota" (6,26)
- Christopher de Vigo refiere la expulsión de una mola que pesaba 5.45 Kg (40)
- Siglo XVI Francois de Valeriola describe nuevamente el padecimiento. Siendo Nikolaas Tulpus (1593-1674) de Ámsterdam quien da la primera descripción exacta de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional (40)
- 1664 se reporta que Mauricea extirpa una mola mediante manipulación digital (40)
- 1690 Mauriceau Malpighi describe que la mola hidatiforme se desarrollaba a partir del tejido placentario (40)
- 1700 William Smellie fue el primero en emplear los términos hidatídico y de mola (18)
- Siglo XIX. Virchow establece la etiología de la mola hidatidiforme (40)
- 1795 F.I. Meckel describió por primera vez el corioepitelioma.(40)

- 1827 Boissin describe el origen de la enfermedad trofoblástica a partir de la degeneración quística de las vellosidades del corion (18,45)
- 1888 Max Sanger presentaba a la Gynaecological Society de Leipzig el caso de un crecimiento parecido a un sarcoma muy maligno que se producía tras un aborto de 8 semanas. Sugiere la posibilidad que se derive de la decidua (40)
- 1893 Schomori describe la migración trofoblástica a los pulmones (29).
- 1894 Gottalchalk describe la patología como de origen fetal y lo describe como sarcomatoso. (3,26,49)
- 1895 Marchand describe el origen epitelial de esta enfermedad, llamándolo corioepitelioma y demostró que la característica fundamental es la proliferación del trofoblasto, refutando las diversas teorías sarcomatosas con base en su propia interpretación de los casos de dos pacientes con coriocarcinoma. (26, 40, 45)
- 1903 John H. Teacher, de Glasgow, ampliaron el trabajo de Marchand describiendo ampliamente la teoría epitelial y define los tumores trofoblásticos de origen uterino (40)
- 1908 Hubrecht introduce el término de trofoblasto (28)
- 1910 Ewin denomina carcinoma llamando coriocarcinoma destruyendo a la mola invasora y coriocarcinoma al proceso maligno (29)
- 1927 Zondek y Ascheim descubrieron en la orina de las embarazadas la sustancia que tres años después se designó como Gonadotropina Criónica Humana. (18,26)
- 1930 Se acuña el nombre a la hCG por encontrarse pruebas de su origen trofoblástico.(30)
- 1940 Hertig establece que el origen de la mola lo condicionan vellosidades placentarias con vasos sanguíneos ausentes (28,45)
- 1946 Anderson Bisgard y Greene reportaron los primeros resultados del tratamiento del coriocarcinoma con mostaza nitrogenada (3)
- 1947 Hertig y Sheidon clasifican a la mola hidatidiforme (28).
- 1956 Hertig y Mansell realizan la clasificación simplificada de la mola hidatidiforme histopatológicamente (26,28 45)

- 1956 Li, Hertz y Spencer reportan la curación de la primera paciente con coriocarcinoma metastásico mediante quimioterapia con metotrexate en Maryland, siendo el primer cáncer que se curó con quimioterapia aún en presencia de implantes distantes y de gran alcance (26,45)
- 1959 Bark describe la hiperactividad corial (hiperplasia trofoblástica) en la enfermedad maligna y benigna.
- 1961 Hertz establece la correlación entre mola hidatidiforme, mola invasora y coriocarcinoma (45)
- 1968 Hertig comenta 'el Primer Cáncer de Dios y la primera cura del Hombre'
- 1972 Gotterfeld describe las características ultrasonográficas de la gestación molar (3,45)
- 1974 Hilges propone una nueva clasificación para la Neoplasia Trofoblástica Gestacional (20)
- 1977 al 1982 Vassilakos, Szulman y Jacobs describen los dos tipos de mola hidatidiforme parcial y completa desde el punto de vista histopatológico genético y su correlación epidemiológica (45)
- 1977 Kurman describe al pseudotumor trofoblástico del útero, previamente conocido como pólipo placentario (3)
- 1981 Scully y Young denominaron a la anterior entidad como tumor trofoblástico del sitio placentario (3)
- 1983 Se describe por parte del comité científico de la OMS la clasificación y estadificación anatómica de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

En todo este tiempo y hasta nuestros días, se ha visto el progreso del abordaje de las pacientes con esta afección, desarrollándose sistemas de clasificación pronóstica y estadiaje, para así brindar a la paciente mejores técnicas diagnósticas así como nuevos y mejores tratamientos a la Neoplasia Trofoblástica Gestacional, para así en caso de que la Paciente desee conservar la fertilidad o la paridad no sea satisfecha, dar una oportunidad para la realización de una nueva gestación, ya que las nuevas facetas de la mujer contemporánea así lo marcan, ingresando al campo laboral dejando para después la procreación, llegando a edades maternas avanzadas en las cuales como sabemos se presenta con mayor riesgo el embarazo molar y algunas de sus complicaciones, así como para las mujeres que en edades tempranas inician actividad sexual sin método de Planificación familiar por lo que se presenta en estos casos embarazo en adolescentes en quienes también aumenta el riesgo de presentar Neoplasia Trofoblástica Gestacional. (48,50)

DEFINICIÓN

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional representa un espectro de lesiones benignas y malignas del embarazo, caracterizadas por una proliferación anormal del trofoblasto y en grados variables, de las células sincitiales por degeneración hidrópica de las vellosidades coriales ("hydrops placentalis") que tienen como característica la ausencia de vascularización y la tendencia proliferativa del epitelio de revestimiento que se acompaña a menudo de un grado variable de hiperplasia del trofoblasto (11) y por la producción de gonadotropina coriónica humana, acompañadas o no de embrión o feto.

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional se define como aquel tumor materno de origen fetal con actividad hormonal cuantificable que puede regresar espontáneamente y que en su forma maligna (coriocarcinoma) es el único tumor que puede ser curado con quimioterapia; que presenta una degeneración hidrópica y avascular de las vellosidades coriónicas con diferentes grados de anaplasia o displasia (18,39).

Estas enfermedades comparten varias características en general: 1) Se originan del corion fetal (tejido genéticamente diferente a la madre), 2) producen gonadotropina coriónica humana (GCH), y 3) responden bien a la quimioterapia. (20)

La palabra trofoblasto se deriva del griego Trofos (alimento) y Blastos (crecimiento), Mola (masa) Hydatide (vesícula acuosa). (5)

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

MOLA HIDATIDIFORME: Denota una lesión placentaria que cursa con hiperplasia trofoblástica y vellosidades hidrópicas, pudiendo ser parcial o completa. (8, 18,39)

MOLA HIDATIDIFORME COMPLETA: Corresponde a la mayoría de las lesiones previamente mencionadas como 'mola hidatidiforme concepción anormal, sin embrión o feto, cordón o membranas amnióticas, que se caracteriza por pérdida de la vascularidad de las vellosidades que producen tumefacción hidrópica manifiesta y formación central de cisternas e hiperplasia citotrofoblástica y sinciotrofoblásticas pronunciadas. El cariotipo es habitualmente 46XX, ocasionalmente,46XY (4, 18,39).

MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL O INCOMPLETA: es un producto de la concepción anormal con, persistencia de elementos embrionarios o fetales y placenta con un mosaico de vellosidades de aspecto normal, alternada con áreas de tumefacción vellosa focal e hiperplasia trofoblástica. Típicamente tiene un cariotipo triploide, pero de han descrito trisomías y tetraploidias. (19,18,39)

MOLA INVASORA O CORIOADENOMA DESTRUENS: es una mola hidatidiforme que ha invadido el miometrio, ha dado metástasis, o ambas cosas y que progresa a menudo a coriocarcinoma. En otras ocasiones puede llegar a experimentar regresión espontánea (18, 39,56)

CORIOCARCINOMA GESTACIONAL: es una neoplasia maligna de elementos citotrofoblásticos sin formación de vellosidades. Suele progresar y dar metástasis y es mortal sin -tratamiento. Es un cáncer auténtico que tiene su origen del epitelio trofoblástico con elementos del citotrofoblasto y del sincicio trofoblástico. (1 2,1 9, 39).

TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO: Inicialmente llamado tumor pseudotrofoblástico, tal como su nombre lo indica actualmente se cree que proviene del sitio de implantación placentaria; está compuesto principalmente por células intermedias citotrofoblásticas que se originan en el sitio de implantación de la placenta (51).

TUMOR TROFOBLÁSTICO GESTACIONAL: Son las enfermedades trofoblásticas gestacionales (invasora, coriocarcinoma y tumor del sitio placentario) que pueden progresar, invadir, dar metástasis y matar a la paciente si no se trata (44,48).

LESIONES TROFOBLÁSTICAS MISCELÁNEAS: a) Sitio placentario exagerado, que es una proliferación no neoplásica florida de trofoblasto intermedio en el sitio de implantación. b) Placa o nódulo del sitio placentario, el cual está representado por placas o nódulos discretos compuestos de células trofoblásticas intermedias en un entorno hialinizado.

CLASIFICACIÓN

Antiguamente no existía un acuerdo referente a la clasificación, esto probablemente por no conocer su etiología. Por lo cual se realizaron varias clasificaciones, siendo la OMS en 1983 la que acepta actualmente.

LA UNIÓN INTERNACIONAL CONTRA EL CÁNCER admite la siguiente clasificación:

1. Mola Hidatídica o Vesicular: Considerada la forma benigna de los tumores trofoblásticos (completa o parcial).
2. Mola Invasora: Tumor trofoblástico sin metástasis
3. Coriocarcinoma: Tumor trofoblástico con metástasis.
4. Mola Recidivante la que se presenta después de un embarazo molar o varios embarazos molares.

LA CLASIFICACIÓN DE LA SCIENTIFIC GROUP ON GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

1. MOLA HIDATIDIFORME: Incluye dos entidades definidas como:
 - a) Mola Hidatidiforme completa
 - b) Mola hidatidiforme parcial
2. MOLA INVASORA: La cual invade el miometrio.
3. CORIOCACINOMA: Neoplasia maligna.
4. TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO: Son células intermedias citotrofoblásticas que se originan en el sitio de implantación de la placenta.
5. TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES: Neoplasia Trofoblástica Gestacional (mola invasora coriocarcinoma y tumor trofoblástico del sitio placentario) que puede progresar, invadir, dar metástasis y causar la muerte a la paciente si no se trata.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA FIGO DE LA ETAPA DE LOS TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES (38,40)

- ETAPA I TUMOR CONTENIDO ESTRICTAMENTE EN EL CUERPO UTERINO.
- ETAPA II EL TUMOR SE EXTIENDE HACIA LOS ANEXOS, FUERA DEL ÚTERO, PERO SE LIMITA A ÓRGANOS GENITALES.
- ETAPA III EL TUMOR SE EXTIENDE HACIA LOS PULMONES CON O SIN AFECCIÓN DE LAS VÍAS GENITALES.
- ETAPA IV EL TUMOR DA METÁSTASIS HACIA CUALQUIER OTRO SITIO.

CLASIFICACIÓN DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (15,19,21)

1. ENFERMEDAD NO METASTÁSICA: Sin signos de patología fuera del útero.
2. ENFERMEDAD METASTÁSICA: Cualquier patología externa al útero
 - A) Enfermedad metastásica de pronóstico favorable.
 - Duración corta (último embarazo hace menos de 4 meses)
 - Título de hCG bajo, antes del tratamiento « 100.000 UI/HR ó < 40.000 mUI/ml.)
 - Sin metástasis en el cerebro o en el hígado.
 - Sin quimioterapia previa significativa.
 - B) Enfermedad metastásica de pronóstico desfavorable.
 - Duración larga (último embarazo hace más de 4 meses)
 - Título de hCG alto, antes del tratamiento (>100.000 UI/24 h > 40.000 mUI/ml)
 - Metástasis en el cerebro o en el hígado.
 - Quimioterapia previa significativa.
 - Embarazo a término.

EPIDEMIOLOGÍA

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS.

Es difícil obtener estimaciones reales sobre la frecuencia de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, debido a las variaciones en los métodos de recolección de datos. Las cifras basadas en datos de población pueden ser inexactas, ya que la naturaleza de la enfermedad implica que sólo se hallen bajo riesgo las mujeres que han estado embarazadas. Las incidencias relacionadas con el número de partos hospitalarios suelen dar valores artificialmente elevados, sobre todo en los países subdesarrollados, donde los partos domiciliarios son la norma y, en general, sólo se hospitaliza a las mujeres con patología agregada o complicaciones. Del mismo modo, las cifras por nacidos vivos no tienen en cuenta el gran número de abortos espontáneos. Sin embargo, a pesar de las dificultades para valorar la verdadera incidencia de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional, es evidente que existen grandes diferencias en distintas partes del mundo (Bagshawe y Lawler 1982; OMS, 1983; Bracken, Brinton y Hayashi, 1984); así, las cifras sobre la incidencia de la mola hidatiforme varían de 0,6 y 1,0 por 1.000 embarazos en Suecia y Estados Unidos respectivamente, hasta 1,96/ 1.000 en Japón. Se hallan incidencias todavía más elevadas en otras partes de Asia, donde se dan cifras de 8 y 11, 6 por 1.000 partos en China e Indonesia, respectivamente.

Existen muy pocos datos a escala mundial sobre la incidencia de la mola invasora o sobre los raros tumores trofoblásticos de localización placentaria. La incidencia observada del coriocarcinoma varía ampliamente; es más elevada en Asia, África y Centroamérica, las mismas zonas donde la incidencia de la mola hidatiforme es también alta (OMS, 1983; Bracken, Brinton y Hayashi, 1984). (23,32)

INCIDENCIA

Los primeros reportes indicaban una gran variación en la incidencia de la neoplasia trofoblástica gestacional según las diferentes regiones estudiadas, encontrando tasas mayores en partes de Asia, sin embargo, la validez de las comparaciones entre los diferentes estudios ha sido cuestionada, debido a la inconsistencia de los denominadores utilizados para calcular las tasas. En la mayoría de los estudios la incidencia se calculaba como el número de casos reportados en un hospital dividido entre el número de embarazos o de nacimientos en dicho hospital. Esto sería válido si todas las mujeres de la población estuvieran representadas por los casos vistos en dicho hospital, sin embargo, si se trata de un hospital de referencia (donde se atienden embarazos complicados) o si un número considerable de nacimientos se atiende en las propias casas de las familias, la incidencia de embarazo molar estará sobrestimada.

Otra de las limitaciones es la exactitud de los denominadores. El número total de nacimientos puede ser contado, en teoría, con total exactitud. Sin embargo, el número de nacimientos es menos confiable como denominador que el número de embarazos, ya que el número de nacimientos excluye a los abortos espontáneos e inducidos, así como a los embarazos ectópicos. Si se toman exclusivamente a los nacidos vivos, se excluye a un mayor número de embarazos. (30,29)

El uso del número total de embarazos como denominador también es problemático, ya que no todos los abortos espontáneos se reconocen clínicamente, ni todos los abortos provocados se reportan. Además, se subestimaría la incidencia si se toman en cuenta todos los abortos espontáneos tempranos que no contarán con estudio patológico, porque podrían tratarse de embarazos molares no reconocidos. (1,4)

Aparte de estos problemas metodológicos, las causas de las variaciones geográficas en la incidencia del embarazo molar se desconocen. Estas variaciones van desde un 0.26 por 1000 embarazos en Paraguay, hasta un 9.93 por 1000 embarazos en Indonesia. Los estudios más confiables han sido realizados en China, Japón, Estados Unidos y Europa, ya que son basados en población abierta y no en población hospitalaria. La incidencia por 1000 embarazos es, en promedio, de 0.78 en China, 0.91 en Suecia, 1.0 en Estados Unidos y de 2.0 en Japón. (47,49,50)

Se desconoce la razón de estas diferencias entre las distintas poblaciones, y probablemente se deban a diferencias culturales y genéticas combinadas, ya que la incidencia en japoneses de segunda generación en Hawai es mayor que en los japoneses, sin llegar a ser la misma que en el propio Japón. (20,48,49)

Los reportes iniciales sugieren que existe considerable variación en la incidencia de mola hidatidiforme en diferentes regiones con las tasas más altas encontradas en partes de Asia hasta 7 a 10 veces mayores que en E.U. y Europa, teniendo entre estos extremos a África y América Latina (13,22, 30,25) en particular, en México dependiendo de la población estudiada la incidencia se reporta de 1:194 a 1:625 embarazos (20, 33-35) o sea de 1.6 a 6.9 por mil embarazos.

La variación geográfica en la incidencia de las molas hidatidiformes no ha podido explicarse. Sin embargo, ciertos datos orientan hacia un efecto genético, ya que mujeres de diferente origen étnico que habitan en un mismo país no presentan el mismo riesgo de desarrollar el proceso (Matsuura y col., 1984). El riesgo de sufrir una mola hidatidiforme se encuentra estrechamente relacionado con la edad en todas las poblaciones, siendo dicho riesgo más alto al comienzo y al final de la vida reproductiva (Stone y Bagshawe, 1975, Bracken, Brinton y Hayashi, 1984). Este efecto de la edad también es aplicable al coriocarcinoma. (33, 47)

La frecuencia de la mola hidatidiforme es extremadamente variable según el país, desde 1 por 2000 embarazos en los Estados Unidos hasta 1 por 85 en Indonesia. Los estudios recientes refieren una incidencia de 0.5 y 2.5 por cada 1000 embarazos. Con un índice bajo en los países industrializados y muy alto en las regiones rurales o subdesarrolladas (1, 9, 19,57)

En el lapso del 11 de Enero de 1980 al 31 de Octubre de 1984 en el Hospital Universitario de Puebla se recopilaron 79 casos de embarazo molar, 11370 nacimientos, 2486 abortos no molares y 26 embarazos ectópicos (33), esto es un embarazo molar por 176 embarazos atendidos en dicho hospital, lo que significaría una incidencia de 5.65 casos por mil embarazos, sin embargo son datos no poblacionales obtenidas de Hospital, por lo que se podría estar sobrestimando la incidencia real.

En el año de 1991 se publicó un trabajo llevado a cabo en el Centro Médico de Torreón perteneciente a la Seguridad Social, basado en una revisión retrospectiva de los casos de mola del 11 de Agosto de 1987 al 31 de julio de 1988, además de una descripción prospectiva del 11 de Enero al 31 de Agosto de 1989; captándose 11 y 7 casos, respectivamente, o sea 4.5 casos por año. Puesto que dichos periodos hubo un total de 12263 nacimientos la frecuencia se calculó en 1:681 o bien, una incidencia de 1.46 por mil nacimientos (34). Este estudio adolece de varias fallas metodológicas al tener 2 brazos en el estudio uno retrospectivo y otro prospectivo, además es otro estudio de hospital y con denominador poco confiable.

En el estudio retrospectivo de Panduro -Barón y colaboradores, realizado en el nuevo Hospital Civil de Guadalajara del 11 de Marzo de 1991 al 28 de Febrero de 1993 se encontraron 39 expedientes con el diagnóstico de Mola hidatidiforme, o sea 18.5 casos por año; en ese periodo se atendieron 11744 nacimientos a término y se calculó una incidencia de 1:301 nacimientos a término (20), o sea, 3.3 por 1000 nacimientos, incidencia tal vez sobrestimada por un estudio que no se basó en datos poblacionales y por tomar los nacimientos y no el total de embarazos

En el Instituto Nacional de Perinatología se reportó una frecuencia de Neoplasia Trofoblástica Gestacional de 1:415 nacimientos esto es, 2.4 casos por 1000 nacimientos; 83 casos (incluyendo 4 mujeres con mola invasora y una con coriocarcinoma) en 6 años, o sea, 13.8 casos por año (35).

En el Hospital de la Mujer S. S. El Dr. Pérez Alvarado realizó un estudio que comprendió un periodo de 5 años en donde encontró una incidencia de Neoplasia Trofoblástica Gestacional de 3.26×1000 embarazos; en el periodo comprendido del 1. De enero de 1994 al 31 de diciembre de 1998 con 59,361 procedimientos obstétricos, de los cuales 246 se diagnosticó Embarazo molar, el Dr. Medina Herrera reportó una incidencia de 4.14×1000 embarazos y una frecuencia de 1:241 embarazos. El último estudio que se realizó en el Hospital de la Mujer S.S. realizado por la Dra. García experiencia en 12 años se obtuvieron la incidencia de 3.81×1000 embarazos y una frecuencia de 1:262 embarazos. (5,6,40)

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

DESARROLLO PLACENTARIO HUMANO: PROCESO "SEUDO MALIGNO" BASES GENÉTICAS DEL DESARROLLO PLACENTARIO

Para el desarrollo embrionario normal es necesaria la presencia de dos genomas celulares, paterno y materno (Solter, 1988; Surani y col 1988.) Surani y col. (1988) observaron que en quimeras murinas androgenéticas y partenogenéticas, las células con un genoma paterno desarrollaban principalmente tejidos extraembrionarios. En cambio, las células embrionarias partenogenéticas que contienen sólo el genoma materno son capaces de completar el desarrollo preimplantacional y de iniciar la implantación, pero no pueden diferenciar suficientemente los componentes extraembrionarios (Solter, 1988; Surani y col.)1988. El desarrollo no se extiende más allá de la mitad de la gestación, debido presumiblemente al escaso desarrollo del tejido extra embrionario (Solter, 1988) Se ha propuesto que estas diferencias en el programa de desarrollo, que dependen de si los genes se heredan del padre o de la madre, proceden de su impresión o «huella genómica» (imprinting) durante la gametogénesis (Solter, 1988; Surani y col. , 1988) Aunque no se ha demostrado plenamente la naturaleza molecular de esta "impresión" dispone de valiosas pruebas en el sentido de los patrones de mutilación locus-especificos pueden heredarse según unos patrones paternos /maternos determinados (Sapienza y col. , 1987; Ey col. , 1987; Swain, Stewart y Leder, 1987.) Un nivel de regulación probó la preponderancia del sexo femenino en su serie de molas hidatiformes, lo que posteriormente se confirmó en investigaciones realizadas por otros autores (revisado por Lawler, 1984)

En 1956, Tjio y Levan demostraron que el número de cromosomas en el hombre es de 46. Esta observación provocó una gran actividad para definir las bases cromosómicas de las anomalías constitucionales. En los primeros estudios sobre las molas hidatiformes se comprobó que la mayoría era 46,XX (revisado por Lawler, 1984) Esta desviación en la relación de sexos propia de productos de la concepción normales fue un dato clave sobre la importancia de la genética de las molas hidatiformes en su definición.

En los primeros estudios citogenéticos sobre las molas hidatiformes se reveló también que algunas de ellas no eran diploides, sino que contenían una serie adicional haploide de cromosomas; por lo tanto, eran triploides, con 69 cromosomas. En 1976, Vassilakos y Kajii sugirieron que las molas hidatiformes comprendían dos entidades diferentes no sólo anatomopatológicamente, sino también desde un punto de vista genético. Posteriormente, estos autores publicaron, un estudio sobre la morfología y la genética de 75 molas hidatiformes (Vassilakos, Riotton y col., 1977), en el que señalaron que todas las molas hidatiformes completas en las que se realizó e cariotipo eran 46 XX, mientras que las molas hidatiformes parciales eran principalmente triploides o aneuploides, con trisomía para un cromosoma. En estas investigaciones se definió las molas hidatiformes parciales como aquellos productos de la concepción en los que existía un feto, cordón o membranas amnióticas, con vellosidades normales e hidrópicas; la hiperplasia, presente en algunos casos, no era importante. En la actualidad se acepta que la hiperplasia es un elemento para establecer el diagnóstico anatomopatológico de mola hidatiforme (OMS, 1983) Szulman y Surti (1978) aplicaron criterios más estrictos

para definir la mola hidatiforme y pudieron confirmar que las molas hidatiformes completas eran diploides y las parciales, generalmente triploides. La definición anatomopatológica y genética de estas dos entidades de mola hidatiforme fue confirmada mas tarde por otros autores. (Lawler y col. , 1979; Jacobs y col. , 1980)

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y GENÉTICA DE LOS TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES.

El término tumor trofoblástico gestacional comprende el proceso benigno de la mola invasora y los tumores malignos coriocarcinoma y tumor trofoblástico de localización placentaria. Un embarazo normal o un aborto espontáneo pueden ir del desarrollo de un coriocarcinoma o de un tumor trofoblástico de localización placentaria. Una paciente con un embarazo molar puede desarrollar una mola invasora, un coriocarcinoma o un tumor trofoblástico de localización placentaria.

En la mola invasora se produce la invasión del miometrio o de sus vasos sanguíneos por células del citotrofoblasto y del sincitio. Este proceso se distingue morfológicamente por la persistencia de las vellosidades placentarias, que no se observan en el coriocarcinoma, ni en el tumor trofoblástico de localización placentaria. En los primeros estudios genéticos sobre la mola invasora llevados a cabo por Makino, Sasaki y Fukuschima (1965) se observó que la mayoría de las células eran diploides, aunque había también una elevada proporción de células tetraploides.

El coriocarcinoma puede originarse a partir del epitelio trofoblástico de cualquier tipo de producto de la concepción; comprende elementos del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto. Sin embargo, la clase de embarazo previo no puede deducirse a partir de las características histopatológicas. Es típico que esta lesión esté formada por un área central de tejido necrótico, rodeada por un anillo periférico de tejido tumoral. La naturaleza del embarazo previo es importante en la consideración de la genética del coriocarcinoma. En estudios efectuados sobre un número pequeño de estos tumores, ya fuera por examen directo del tejido del coriocarcinoma, de las líneas celulares establecidas en cultivos o de tumores surgidos en xenoinjertos, se ha observado una amplia diversidad en cuanto a cariotipos. La mayoría de los tumores eran aneuploides con números de cromosomas en las gamas hiperdiploide e hipotetraploide (Makino, Sasaki y Fukuschima, 1965; Wake y col. , 1981; Sasaki y col. , 1982; Sheppard, Fisher y Lawler, 1985) Se han observado anomalías cromosómicas no aleatorias en algunos casos de malignidades hematológicas y de tumores sólidos, en los que los reordenamientos específicos se asociaban a menudo a un tipo histológico tumoral determinado (Heim y Mitelman, 1987) Aunque los coriocarcinomas presentan anomalías del cariotipo con ganancias, pérdidas y reordenamientos estructurales de los cromosomas, no se ha descrito hasta el momento una anomalía específica de ellos (Wake y col., 1981; Sheppard, Fisher y Lawler, 1985)

Los tumores trofoblásticos de localización placentaria se han definido como entidad anatomopatológica propia (Scully y Young, 1981). Se originan a partir del trofoblasto del lecho placentario y están compuestos principalmente por citotrofoblasto, con muy escasas células sincitiotrofoblásticas plurinucleadas. La ausencia casi total de sincitiotrofoblasto sirve para diferenciar entre el tumor trofoblástico de localización placentaria y el coriocarcinoma. Aunque poco es lo que se conoce acerca de la genética del raro tumor trofoblástico de localización placentaria, mediante el análisis del DNA, recientemente se ha señalado que puede originarse a partir de un producto de la concepción normal o de una mola hidatiforme (Fisher y col., 1992a).

Tanto la mola invasora como el coriocarcinoma pueden metastatizar más allá del cuerpo uterino, originando el estadio de la enfermedad denominado tumor trofoblástico metastásico (OMS, 1983). Debe recordarse que en el embarazo normal se produce cierto grado de embolia trofoblástica a los pulmones, aunque es raro el transporte de vellosidades completas (Park, 1971).

CONTRIBUCIÓN DEL GENOMA PATERNO A LAS MOLAS HIDATIDIFORMES. ORIGEN DE LAS MOLAS HIDATIFORMES COMPLETAS

En la década de 1970, dos grupos de investigadores japoneses realizaron la apasionante observación de que en la mola hidatiforme completa todos los pares de cromosomas eran de origen paterno, sin que estuviera presente ningún cromosoma materno. Por lo que los productos de la concepción eran de origen androgenético (Kajii y Ohama, 1977; Waker, Takagi y Sasaki, 1978). Estos investigadores llegaron a esta conclusión gracias al desarrollo de técnicas de tinción para el bandedo de los cromosomas humanos y la producción de patrones polimórficos (Caspersson y col., 1970). Estos polimorfismos muestran una herencia mendeliana y actúan como marcadores para identificar los cromosomas maternos y paternos en los productos de la concepción molares.

La presencia de dos series de cromosomas paternos en una mola hidatiforme completa podría originarse de diversos modos. Durante la gametogénesis, la división meiótica celular determina que la dotación cromosómica diploide se reduzca a la mitad para formar el número haploide del gameto maduro. Las células germinales están sometidas a dos ciclos de división celular de la expresión del gen constituido por el patrón de metilación de importantes regiones promotoras (Groudine y Conk-L7, 1985). La manifestación de una serie de enfermedades, humanas parece depender de la herencia progenitor-específica de ciertos genes (Solter, 1988). Es el hecho de que los huevos humanos fertilizados que carecen del genoma celular materno se desarrollan normalmente hasta la fase de implantación a partir de la cual los trofoblastos proliferan de manera anormal y forman una mola benigna (Elston, 1983). En una pequeña aunque significativa, proporción de tales molas se desarrolla un coriocarcinoma. Lo cual indica que una determinada función genética que normalmente suprime, directa o indirectamente, la expansión excesiva del trofoblasto queda impresa en el genoma celular materno. Tiene interés señalar que las células trofoectodérmicas son mucho más frecuentes en los teratocarcinomas testiculares que en los que se originan a partir de las líneas germinales ováricas. Estos datos sugieren que la formación de la placenta humana está controlada indirectamente por procesos de impresión que inducen o suprimen el

desarrollo del trofoectodermo, que están presentes en los genomas celulares paternos o maternos, respectivamente. Los factores que promueven la expansión de las líneas celulares trofoectodérmicas, son candidatos a quedar impresos en el genoma celular materno. Así, por ejemplo, el gen del factor 2 de crecimiento semejante a la insulina (IGF) se expresa en los citotrofblastos de las molas hidatidiformes a unos niveles significativamente más elevados que en la placenta normal, lo cual sugiere una impresión materna. Una notable observación a este respecto ha sido, de hecho, la demostración de que el gen IGF-2 murino está impreso por los progenitores (DeChiara, Efstratiadis y Robertson)

La transmisión con éxito de las líneas germinales de tales células reveló que la placenta de un producto de la concepción murino, heterocigoto para la función del gen suprimido IGF-2, era de un tamaño significativamente menor cuando se heredaba del padre, pero no cuando la herencia era materna (DeChiara, Efstratiadis y Robertson, 1990)

FASES PRECOCES DEL DESARROLLO PLACENTARIO HUMANO

Un óvulo fertilizado da origen a un producto de la concepción que alcanza el tamaño de una nuez al cabo de un mes. Este espectacular proceso de crecimiento refleja principalmente la producción controlada de células extremadamente proliferativas de la línea celular trofoblástica. El aumento neto en el número de trofblastos refleja la capacidad proliferativa de los citotrofblastos.

La primera línea celular reconocible en la embriogénesis de los mamíferos surge durante el desarrollo del blastocisto preimplantacional (Hertig y Rock, 1945; Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975; Hamilton y Hamilton, 1977) Estas células progenitoras, que constituyen la pared trofoectodérmica, cubren la masa celular interna que formará el embrión propiamente dicho, (Hertig y Rock, 1945; Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975, Hamilton y Hamilton, 1977) Dado que las células trofoectodérmicas del polo embrionario se adhieren directamente al revestimiento uterino y lo invaden (Hertig y Rock, 1945; Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975, Hamilton y Hamilton, 1977; Kaufman, 1983), el desarrollo precoz del trofoectodermo es vital para una implantación adecuada. Es posible (aunque todavía no se ha demostrado totalmente) que las proteasas elaboradas por el trofoectodermo del polo embrionario faciliten la implantación del blastocisto, como se ha señalado para la invasión histica por parte de las células cancerosas metastatizantes (Strickland, Reich y Shernian, 1976). Después de la invasión del blastocisto hacia el interior de la mucosa uterina, aproximadamente 7-8 días posconcepción (Hertig y Rock, 1945; Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975; Hamilton y Hamilton, 1977, Kaufman, 1983), el trofoectodermo produce fenotipos celulares altamente proliferativos e invasores, necesarios para establecer contacto con la circulación sanguínea materna y elaborar la estructura básica de la placenta.

Aunque la placenta en sus primeras etapas está dominada por el componente celular trofoblástico, un paso importante en su desarrollo es el que se inicia con la migración de células mesodérmicas embrionarias. Durante las primeras semanas que siguen a la implantación, dichas células forman una estroma mesenquimal laxa para constituir las vellosidades coriónicas secundarias (Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975; Hamilton y Hamilton, 1977). Las células del estroma lentamente adquieren un potencial proliferativo en fases más avanzadas del embarazo, de modo que en la placenta a término el espacio intravelloso está ocupado por gran número de capilares fetales y otras estructuras derivadas del mesoderma (Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975; Hamilton y Hamilton, 1977). La identificación de la activina A como factor inductor del mesoderma en el *Xenopus laevis*, tiene interés desde un punto de vista placentario, dado que la placenta humana del primer trimestre expresa la activina A, a unos niveles particularmente elevados.

PROPIEDADES INVASORAS DEL TROFOBLASTO.

No se conocen por completo los patrones de desarrollo de las propiedades invasoras del trofoblasto humano. Durante la implantación, es evidente que las células del trofoectodermo polar constituyen la fuerza invasora inicial (Hertig y Rock, 1945; Kaufman, 1983). Dado que en el análisis histoquímico se observa que son sobre todo los sincitiotrofbastos los que se hallan profundamente incrustados en la mucosa uterina, el argumento más simple sería que estas células expresan las proteasas que facilitan la invasión ulterior (Pijnenborg y col., 1981). Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que el citotrofblasto indiferenciado pueda penetrar en el tejido materno. Así, tras tensiones estructurales o exposición a factores maternos, este citotrofblasto podría diferenciarse localmente en un sincitiotrofblasto. De hecho, el establecimiento de la placenta implica un desplazamiento muy notable del citotrofblasto hacia el interior del futuro lecho placentario (Pijnenborg y col., 1981). Además, los citotrofbastos purificados procedentes de placentas a término invaden fácilmente *in vitro* los grupos glandulares del tejido endometrial (Kliman y col., 1988). De manera similar, se ha demostrado que los citotrofbastos del primer trimestre son invasores tan potentes como lo es la línea celular del coriocarcinoma JAR (Yagel, Parhar y Lala, 1988). La colagenasa, producida por el citotrofblasto, se identificó como la fuerza principal en el proceso de invasión. Es evidente, por lo tanto, que al menos algunos citotrofbastos, poseen no sólo propiedades proliferativas, sino también invasoras.

PRIVILEGIO INMUNE DEL TROFOBLASTO

Los citotrofoblastos proliferativos se expanden rápidamente a partir de estructuras trofoblásticas cilíndricas para formar la cubierta trofoblástica, que luego recubre el producto de la concepción y lo ancla en el tejido decidual materno. Este proceso se completa durante las primeras semanas que siguen a la implantación (Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Lagman, 1975; Hamilton y H 1977). Dichas células proliferan sin la inhibición del contacto celular y es probable que estas características, sean fundamentales no sólo para que se establezcan las funciones placentarias vitales, sino también para la creación de espacio en la embriogénesis propiamente dicha. Reviste máximo interés el hecho de que la vigilancia inmunológica materna frente a los antígenos extraños en la superficie celular no rechace el producto de la concepción, a pesar de la expresión de los genes paternos sobre los trofoblastos (Streilein y Wegmann, 1987). Aunque las interacciones de los trofoblastos con el sistema inmunitario materno presente, queremos destacar aquí, de que ciertos factores derivados del trofoblasto contribuyan a este privilegio inmune. Así por ejemplo, se ha visto que el factor de transformación del crecimiento (TGF), inhibe la proliferación de los linfocitos (Smeland y col., 1987b; Kiil-Blomhoff y col., 1987), y su RNAm se expresa a niveles elevados en la cubierta citotrofoblástica y en los islotes celulares de la placenta del primer trimestre (Holmgren y col., Observación no publicada). Se ha demostrado que los sincitiotrofoblastos o los citotrofoblastos en curso de diferenciación expresan los genes de las interleucinas (IL) 2 y 6, cuyos productos pueden modular la conducta de los linfocitos deciduales (Boehm y col., 1989; Gileadi y col., 1991). También pueden tener importancia las propiedades inmunosupresoras de una porción de la proteína env de los retrovirus de los simios, con respecto a la presencia de genes muy activos de retrovirus endógenos en el trofoblasto.

DESARROLLO Y «SEUDOMALIGNIDAD»

El término «seudomalignidad» se ha introducido para describir las propiedades de la placenta humana en sus primeras etapas y alude a las similitudes existentes entre los trofoblastos y las células malignas cancerosas: capacidad invasora, elevado grado de proliferación, falta de inhibición por contacto celular y privilegio inmune. Así, la expansión de las poblaciones de trofoblastos se modera durante el segundo y el tercer mes de la gestación (Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975; Hamilton y Hamilton, 1977). Las capas celulares citotrofoblásticas de las vellosidades, por ejemplo, se pierden progresivamente al comienzo del segundo trimestre del embarazo y experimentan una diferenciación hacia sincitiotrofoblasto (Hamilton, Boyd y Mossman, 1962; Langman, 1975; Hamilton y Hamilton, 1977). Sin embargo, algunas subpoblaciones de citotrofoblastos persisten durante toda la gestación.

Para impedir que haya superposiciones duraderas en la expresión de las propiedades invasoras y las intensamente proliferativas situación potencialmente peligrosa en un tejido «seudomaligno», es necesario que su coexpresión transitoria se halle estrictamente regulada.

PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DEL TROFOBLASTO.

El equilibrio entre la proliferación y la diferenciación es lo que finalmente determina la estructura y la función de la placenta en desarrollo y sus propiedades «seudomalignas». A diferencia de las células trofoblásticas neoplásicas, el fenotipo intensamente proliferativo del citotrofoblasto normal queda frenado de un modo temporal. En investigaciones llevadas a cabo se ha observado que la determinación de la línea miogénica y su diferenciación están controladas sólo por unos pocos productos de genes, que actúan como elementos dominantes en el desarrollo (Davis, Weintraub y Lassar, 1987; Pinney y col., 1988). La clave para entender los fenómenos del desarrollo probablemente resida en la identificación en la placenta de los factores que controlan los estados proliferativo y diferenciador. Teniendo en cuenta el peculiar trasfondo genético molecular de la placenta es probable que la identidad de tales genes y sus reguladores revista el mayor interés científico.

PROLIFERACIÓN DEL TROFOBLASTO

El control de la proliferación normal requiere una señal estimulante para un número limitado de células diana, que responden mediante una cascada pleiotrópica de fenómenos, desde la membrana celular hasta el núcleo. El programa definido de desarrollo controla la expresión temporospacial de los factores de crecimiento y sus receptores, así como la regulación de los procesos transcripcionales que ejecutan la respuesta inducida por el ligando (Ohlsson y Pfeifer-Ohlsson, 1987). Por lo tanto, la búsqueda de los procesos que gobiernan la proliferación del trofoblasto debe incluir un análisis funcional de los factores de crecimiento y sus receptores, así como de los productos de los protooncogenes, que van a actuar sobre el crecimiento en diferentes compartimientos celulares, aunque en las mismas vías reguladoras (Ohlsson y Pfeifer-Ohlsson, 1987).

Las vías estimuladoras de los factores de crecimiento pueden dividirse en tres grupos: endocrina, paracrina y autocrina de control del crecimiento, para una hipotética adaptación de estos principios al contexto placentario). En las vías estimuladoras endocrina / paracrina, la célula que produce un determinado factor de crecimiento y la célula que responde a dicho factor suelen ser diferentes en cuanto a su fenotipo y a su localización regional. A diferencia de lo que ocurre en la vía estimuladora endocrina, donde tejidos diferentes representan el productor y la diana del factor de crecimiento, ligando y receptor del factor de crecimiento, respectivamente, la estimulación paracrina del crecimiento suele implicar una interacción de corto alcance dentro de los compartimientos histicos. Se presenta una situación autocrina cuando se produce el factor de crecimiento (ligando) por parte de una célula que expresa también el receptor correspondiente, y este ligando interacciona con el receptor para provocar una respuesta de la célula. Por lo tanto, el control diferencial en la expresión de los factores de crecimiento y sus receptores correspondientes debe poseer una importancia fundamental para evitar el crecimiento continuado y carente de regulación, típico de las neoplasias. Tales controles adquieren particular interés en el contexto placentario, ya que pueden estar sometidos a mecanismo de impresión.

GENÉTICA DE LAS MOLAS HIDATIFORMES

En 1949, Barr y Bertram demostraron la presencia de un cuerpo que se teñía de color oscuro, situado en los núcleos en internase de las células somáticas en las hembras de los mamíferos. Estos cuerpos de Barr no están presentes en las células masculinas normales. En los primeros intentos realizados para definir la genética de las molas hidatiformes se determinó su sexo basándose en la presencia o la ausencia de estos cuerpos de Barr. Park (1957) con, con un sólo ciclo de síntesis e DNA. Antes de la meiosis se produce la replicación del DNA de la célula, de modo que cada par de cromosomas se compone de cuatro cromátides hermanas. Durante la primera división meiótica de la espermatogénesis, los dos cromosomas de cada par se separan y se dirigen hacia polos opuestos de la célula, tras lo cual se divide el citoplasma. Durante la segunda división meiótica, los centrómeros se dividen de modo que las cromátides hermanas se mueven hacia polos opuestos al dividirse la célula. El resultado de la meiosis en el varón es, por tanto, la formación de cuatro gametos, cada uno de los cuales posee una dotación cromosómica haploide. Durante la primera división meiótica de la ovogénesis, los cromosomas se separan. Un juego o serie de cromosomas permanece en el núcleo, mientras que el otro se expulsa en forma de corpúsculo polar. Después de la fertilización se produce la segunda división meiótica, durante la cual se separan las cromátides, uno de cuyos juegos se vuelve a expulsar como corpúsculo polar, mientras que el juego restante forma el pronúcleo del ovocito maduro. La separación de los dos miembros de cada par de cromosomas a los polos celulares durante la primera división se realiza al azar. La variabilidad genética aumenta aún más por el entrecruzamiento de material genético entre cromosomas homólogos durante la primera división meiótica, proceso que se conoce con el nombre de recombinación.

Si durante la gametogénesis masculina los cromosomas o las cromátides dejan de separarse, o el citoplasma no se divide en cualquier fase, se origina un esperma diploide. Si este es esperma diploide fecunda un huevo sin núcleo (enucleado). Se produce una concepción androgenética. Por otro lado, el huevo enucleado también puede ser fertilizado por un esperma único portador de una serie haploide, 23,X, de cromosomas, que luego se duplica para convertirse en diploide. La primera división meiótica (que originaría que todos los centrómeros fueran heterocigóticos) y también durante la segunda (cuyo resultado sería que todos Se ha observado que la mayoría de las molas hidatiformes completas son homocigóticas para todos los marcadores examinados; por tanto, lo más probable es que se hayan originado por duplicación de un esperma haploide (Lawler y col., 1979; Jacobs y col., 1980). Las escasas molas hidatiformes completas que son 46,XY y, por tanto, heterocigóticas deben haber surgido por un mecanismo diferente. Los estudios sobre polimorfismos realizados en estos casos han mostrado que son heterocigóticas para algunos marcadores, al mismo tiempo que son homocigóticas para otros en los que el padre es heterocigótico.

El examen de los polimorfismos cromosómicos, que permite estudiar los polimorfismos de los centrómeros, ha hecho posible descartar un error durante los centrómeros fueran homocigóticos), como mecanismo de origen de estas molas hidatiformes completas. Así pues, el mecanismo de formación más probable de las molas hidatiformes completas heterocigóticas es la dispermia (Ohama y col., 1981). Posteriormente se han descrito algunas molas hidatiformes completas 46,XX heterocigóticas (Wake y col., 1984; Fisher y Lawler, 1984). Desde el punto de vista anatomopatológico, no es posible distinguir entre una mola hidatiforme completa homocigótica y otra heterocigótica (Kajii y col., 1984).

GENOMAS MATERNOS Y PATERNOS EN LAS MOLAS HIDATIFORMES

Los trastornos de la gestación que se producen de modo natural en el humano constituyen una fuente de material para estudiar los efectos diferenciales de los genomas materno y paterno en nuestra especie. Los trastornos incluidos en el término Neoplasia Trofoblástica Gestacional contribuyen a las pérdidas fetales, ya que los embarazos molares originan un producto de la concepción sin feto (mola hidatiforme completa) o con fracaso de éste para desarrollarse normalmente (mola hidatiforme parcial).

En las molas hidatiformes completas, aunque la madre no contribuye al genoma nuclear, el DNA mitocondrial es de origen materno, como en el producto normal y en la mola hidatiforme parcial (Wallace y col., 1982; Edwards y col., 1984). De este modo, el citoplasma del huevo aporta la misma contribución genética en una mola hidatiforme completa que en la concepción neonatal, y las diferencias en cuanto al desarrollo son atribuibles al genoma nuclear paterno. En ambas molas hidatiformes, completa y parcial, la presencia de dos contribuciones paternas al genoma nuclear se asocia a hiperplasia del trofoblasto; el producto triploide con un juego de cromosomas de origen paterno y dos de origen materno no suele acompañarse del diagnóstico anatomopatológico de mola hidatiforme parcial (Jacobs y col.) Aunque la mola hidatiforme completa androgenética diploide puede producir elementos trofoblásticos, no se produce el desarrollo del embrión ocurre en el ratón, la androgenia favorece la proliferación del trofoblasto.

FACTORES DE RIESGO

EDAD MATERNA

La edad materna es un factor de riesgo conocido, con una mayor frecuencia en los dos extremos de la vida, antes de los 18 años y después de los 35 años. Algunos reportan un riesgo incrementado de mola hidatidiforme hasta de dos veces más que la población general. El riesgo relativo es de 1.5 antes de los 20 años; 2.6 después de los 40 años; 25% después de los 45 años y 50% después de los 50 años. Del 25 al 50% de los embarazos de mujeres de más de 50 años presentan mola hidatidiforme. Existiendo una mayor incidencia de la mola completa que de la mola parcial. La explicación al respecto se explica por el envejecimiento del ovocito (4,11 36). Tal vez esté asociado con una mayor susceptibilidad a la fertilización anormal entre mujeres mayores.

Las pacientes primigestas o multigestas tienen un mayor riesgo para presentar Neoplasia Trofoblástica Gestacional (48).

RAZA

Existe poca evidencia en relación con diferentes etnias, provista por pocos estudios llevados a cabo en sociedades poli raciales (13, 23, 29,30). En el estudio de Jacobs y sus colaboradores en Honolulu se encontró una predominancia de Filipinas en el grupo de mujeres con mola completa (13). En otros estudios hawaianos se encontró una menor incidencia entre la población blanca y nativa, siendo más alta entre la población Filipina y Japonesa (23, 29,30). En la raza amarilla se ha observado que es más frecuente la Neoplasia Trofoblástica Gestacional que en otras razas.

EMBARAZO MOLAR PREVIO

Éste es un factor fuerte y bien establecido, con un riesgo de hasta 10 veces (el 1 % de riesgo) de volver a presentar un embarazo molar (22, 23, 29, 30,32). El riesgo se incrementa con el número de molas: Bagshawe y sus colaboradores reportaron en el reino unido que uno de 76 embarazos después de una mola podría resultar en otra mola, pero entre mujeres con dos molas previas, el riesgo es de hasta 1 por 6.5 embarazos (29), otros refieren del 15 al 20% de riesgo, además que pueden tener cualquier tipo de mola (22). Algunos autores refieren haber encontrado un incremento de la "invasividad"

La paciente con antecedente de un embarazo molar, tiene el 2.3% de riesgo para que en su segundo embarazo vuelvan a presentar otro embarazo molar y de un 28% en los casos que presentaron ya dos embarazos molares previos (36,48).

Las pacientes con mola hidatidiforme completa tienen riesgo de evolucionar a neoplasia maligna del 1 al 2%. (47,51)

EDAD PATERNA

Ha sido uno de los factores menos estudiados, en un estudio llevado a cabo en Italia, se encontró un riesgo relativo de 3.6 veces para aquellas mujeres cuyas parejas tenían una edad de 45 años o mayor, que se incremento al 5.7 al corregir el hábito del tabaco; pero en otros 4 estudios no se encontró tal asociación .

NIVEL SOCIOECONÓMICO Y DIETA

El nivel socioeconómico bajo, es otro factor de riesgo muy importante, esto es porque existe una deficiencia nutricional de carotenos y de ácido fólico los cuales se encuentran disminuidos en la Neoplasia Trofoblástica Gestacional (36,46).

Sobre la base de que la incidencia de mola se encontró mayor en regiones donde la desnutrición es común, se levantó la sospecha de que las deficiencias nutricias podrían jugar un papel importante en la etiología de la enfermedad trofoblástica.

SISTEMA ABO

El grupo sanguíneo que se ha observado más frecuentemente en las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional es del tipo A positivo. Reportando que en los casos con grupo B o AB tienen un mal pronóstico siendo más frecuente que se presente el coriocarcinoma en estos grupos (8,48)

FACTORES REPRODUCTIVOS

Se ha estudiado la paridad, el número de abortos espontáneos, inducidos, edad al primer nacimiento, edad a la menarca, regularidad menstrual y antecedente de esterilidad (23, 29,30). El único factor que se ha asociado con mola hidatidiforme en varios estudios es la nuliparidad, con un 70% de incremento en el riesgo; Pero no se corroboró en todos los estudios (29,30).

TABAQUISMO

Es un factor etiológico en muchos cánceres y también ocasiona retardo en el crecimiento intrauterino (29). En un estudio italiano hubo un riesgo al doble entre las fumadoras (23,29). Además, aquellas que fuman la mayor cantidad de cigarrillos por el mayor tiempo tuvieron el mayor riesgo: riesgo de 1.3 veces con menos de 5 años, 2.3 de 5 a 9 años y 4.2 para mujeres con más de 10 años con el hábito (23, 29,30).

INMUNOLOGÍA

Varios artículos han demostrado la expresión de antígenos de histocompatibilidad en la superficie de las vellosidades en los embarazos molares, sin embargo, no se ha determinado la presencia de antígenos de la clase I (HLA, A, B y C), y los antígenos de clase II (HLADR) no han podido ser detectados. Es importante señalar que en la mola hidatidiforme completa no existen eritrocitos fetales, pero sí se ha observado que se producen antígenos Rhesus D, por lo cual se sugiere la prevención de la isoimmunización en las mujeres Rh negativas (48).

Se ha estudiado el sitio de implantación molar, y se ha encontrado tanto libre de inmunoglobulinas como de depósitos del complemento. Pero sin embargo, se muestra una infiltración de linfocitos T (31,48).

Estudios realizados en pacientes primigestas con el antecedente de un embarazo molar han reportado la presencia de anticuerpos ANTI-HLA de origen paterno.

Los mecanismos de tolerancia de un embarazo molar son los mismos mecanismos que se presentan en un embarazo normal. En los dos casos se presentan factores locales, la depresión de la inmunidad general y la secreción de anticuerpos facilitadores (31,43)

GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

La gonadotropina coriónica humana es un marcador sensible y específico para el diagnóstico y el tratamiento de los tumores trofoblásticos gestacionales. Fue la primera hormona proteica placentaria descrita. En 1927 Ascheim y Zondek hallaron una sustancia en la orina de mujeres embarazadas, en un principio se pensó que se producía en la hipófisis; En estudios posteriores se descubrió que la producción era a nivel placentario (59).

La gonadotropina coriónica humana, tiene un peso molecular de 36.000 a 40.000 daltons, es una hormona glucoprotéica que es biológica e inmunológicamente similar a la LH de la hipófisis. Su porción polipeptídica forma el 70% de la molécula y el 30% restante son carbohidratos. El ácido siálico es el principal componente de éstos y le da un alto grado de resistencia a la degradación. Al igual que la (FSH, LH y TSH) constan de 2 cadenas o subunidades, la alfa tiene un peso molecular de 14 500 daltons, común a las otras glucoproteínas y la beta con peso molecular de 22 000 la cual es la fracción específica de la gonadotropina coriónica humana.

La fracción alfa está compuesta por 92 aminoácidos y la beta por 145 aminoácidos. Estudios inmunocitoquímicos refieren que se produce en la capa sincitiotrofoblástica de la placenta siendo elaborada por todos los tipos de tejido trofoblástico (59).

Los valores normales de la hormona gonadotropina coriónica humana en suero es de 5 a 25mUI/ml. Durante el embarazo normal el trofoblasto produce gonadotropina coriónica humana, siendo detectada a partir de los 8 días después de la ovulación y sólo 1 día después de la implantación. Se duplica cada 1.7 a 2 días y alcanza concentraciones de 100mUI/ml al día 14 después de la ovulación, con niveles pico e 50 000 a 100 000 mUI/ml entre la décima y la doceava semana de gestación. Después de esta última se produce una disminución gradual hasta llegar a niveles de 10000 mUI/ml en el primer trimestre.

Se sospecha de embarazo molar cuando la titulación es igual o mayor de 100 000 mUI/ml, siempre y cuando se descarte un embarazo múltiple.

MOLA HIDATIDIFORME COMPLETA

MACROSCÓPICAMENTE: Se observa únicamente vellosidades con transformación vesicular, sin cavidad amniótica ni embrión (39).

MICROSCÓPICAMENTE: Se observa un estado vesicular generalizado de las vellosidades, ausencia total de vellosidades normales, edema venoso, ausencia de vestigios embrionarios y de vasos de origen fetal y la presencia de una hiperplasia del citotrofoblasto y del sinciotrofoblasto (39).

CITOGENÉTICA: Es en el 96 % cariotipo XX y todas son de origen androgénico, es decir paterno. El 75% de las molas son homocigotas, con replicación de un juego cromosómico haploide de origen paterno. El cariotipo letal de la ausencia de cromosomas X explica la ausencia de molas 46YY. La detección DNA mitocondrial de origen materno en las molas implica el concepto de fecundación de un óvulo anucleado. Existen molas completas heterocigotas, algunas de cariotipo XY. Sin embargo, en esos casos se demostró que los dos genomas eran de origen paterno, implicando una dispermia. Deben notarse algunas molas raras son aneuploideas (Haploides o Triploides) (27, 39,48).

Existen varios mecanismos potenciales que podrían producir la ploidía diándrica observada en las molas completas:

1. Endorreplicación: consiste en la fertilización de un óvulo vacío o anucleado por un espermatozoide, el cual posteriormente duplica su material cromosómico. Su cariotipo sería 46,XX, (completamente homocigoto) ó 46,YY, aunque este último no es viable y no logra la implantación. El 15% a 85% de las molas completas se originan por este mecanismo.

2. Dispermia: consiste en la fertilización de un óvulo vacío o anucleado por dos espermatozoides haploides, resultando una mola heterocigota, ya sea 46,XX ó 46,XY. Este mecanismo se presenta en el 15% a 25% de las molas completas.

3. Diplospermia: consiste en la fertilización de un óvulo anucleado por un espermatozoide diploide, el cual es producto de una falla en la primera o segunda división meiótica. Este es el mecanismo menos frecuente.

Las molas completas heterocigotas tienen el mismo pronóstico que las molas completas homocigotas (59).

Las molas completas pueden complicarse con enfermedad trofoblástica persistente hasta en un 20% de los casos, y con coriocarcinoma en el 3% a 7% de los casos.

MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL

MACROSCÓPICAMENTE: la mola parcial puede estar acompañada por una forma placentaria normal reconocible y una cavidad amniótica con estructuras fetales (39,48)

MICROSCÓPICAMENTE: presenta edema hidrópico del corión veloso, culminando en la formación de cisternas y meandros, el aspecto festoneado de los contornos vellosos, son formaciones de pseudoquistes trofoblásticos intracoriónicos, los vasos vellosos llegan a contener eritrocitos fetales y la presencia discreta y focal de la hiperplasia trofoblástica (26,39)

EL ASPECTO CITOGÉNÉTICO: en el 90% de los casos es triploide, siendo aquí la dispermia el mecanismo causal, con la diferencia de que en éste caso, la dispermia ocurre sobre un óvulo normal. Cuyo genoma está integrado en el cigoto. Por lo cual puede presentarse cariotipo 69 XXX, XXY o XYY, según si el óvulo es fecundado por dos espermatozoides X, dos espermatozoides Y o un espermatozoide X y otro Y. Se ha encontrado que pueden presentar trisomías de los cromosomas 16, 2, 13 y 18 y de cariotipos normales. Puede existir tetraploidía con trisomías, así como la aparición excepcional de diginias (39, 48)

Existen varios mecanismos que podrían contribuir a la existencia de embarazos triploides, entre ellos están:

1. Fertilización de un óvulo haploide por dos espermatozoides haploides (dispérmico), dando por resultado un cigoto con cariotipo 69,YXX, 69,YXY o 69,XYY. Es el mecanismo más frecuente.
2. Fertilización de un óvulo haploide por un solo espermatozoide que posteriormente se duplicara, produciendo un cigoto con cariotipo 69,XX,X 6 XYY.
3. Fertilización de un óvulo haploide por un espermatozoide diploide producido por una falla en la división meiótica.

Existen reportes de molas parciales inusuales, a saber, tetraploides, diploides y haploides.

En el caso de tratarse de una mola parcial y de que exista un feto, se ha encontrado que estos presentan alteraciones morfológicas afectando principalmente el sistema nervioso central (46)

En el aspecto clínico la evolución se ha observado que es diferente a la mola completa. Se presenta más frecuente como un aborto y retención de restos ovulares. El tamaño del útero habitualmente es menor y los niveles iniciales de gonadotropina coriónica humana son menores, presentándose un retorno a la normalidad más rápido. El índice para que se aplique quimioterapia en este grupo es muy bajo, siendo inferior al 2%, el pronóstico es bueno. No se ha reportado ningún caso que posterior a una mola parcial, se desarrolle un coriocarcinoma. Por lo tanto es importante distinguir entre una mola parcial, que corresponde habitualmente a un síndrome triploide, de excelente pronóstico, de las molas completas totalmente androgénicas, capaces de producir degeneración (46, 31, 59,46)

MOLA INVASORA Ó CORIOADENOMA DESTRUENS

MACROSCÓPICAMENTE: Se distingue uno o varios nódulos en la pared del útero y/o francas perforaciones uterinas con hemoperitoneo.

MICROSCÓPICAMENTE se observa la presencia de vellosidades hidrópicas, pero en este caso con infiltración al miometrio y hemorragia. Pueden originar metástasis y crecimiento intravascular.

PATOGENIA: se cree que el trofoblasto de ésta entidad tiene o adquiere una mayor velocidad erosiva, por lo que penetra hasta el miometrio y que por otro lado existe una falta en el mecanismo inmunológico local a nivel de la decidua lo cual permite o favorece la penetración de las vellosidades al miometrio.

La frecuencia de la mola invasora se reporta de 5 a 10 casos por cada 100 embarazos molares (46).

Clínicamente se puede pensar que se trate de un embarazo molar de tipo invasor, cuando después de la evacuación de la cavidad uterina no se presenta una involución uterina adecuada, pudiendo acompañarse de hemorragia uterina persistente durante el puerperio. La no-involución de los quistes tecaluteínicos postevacuación también pueden hacer sospechar la presencia de esta patología y la persistencia de los títulos de gonadotropina coriónica humana altos, después de los 60 días de puerperio.

El diagnóstico se realiza por el resultado histopatológico obtenido por biopsia o por la pieza quirúrgica posterior a una histerectomía en bloque (42).

CORIOCARCINOMA

Es el tumor maligno de la placenta que se desarrolla a partir del epitelio del corión ovular y que invade el útero (6)

MACROSCÓPICAMENTE. Al inicio es un nódulo irregular de color rojo oscuro incrustado en el interior del músculo uterino. Los focos pueden ser múltiples y luego se asocian y forman un tumor intrauterino irregular y hemorrágico. Posteriormente los focos pueden aparecer bajo el peritoneo llegando a destruirlo (12,39).

MICROSCÓPICAMENTE. Es un tumor epitelio constituido por la presencia de células de Langhans, a nivel del sincitio de las vellosidades placentarias, existiendo ausencia de estructuras vellosas se observan alteraciones nucleares las cuales se agrupan en hileras y capas produciendo disociación de los tejidos y vasos sin llegar a invadir la vía linfática (12,39).

Se reporta una frecuencia de 1 por cada 70 000 embarazos, en Asia llega a presentarse 1: 4 ,16 embarazos teniendo una incidencia del 5% entre los tumores del trofoblasto (19)

La génesis, del coriocarcinoma es desconocida, pero se piensa que el trofoblasto que va a dar lugar a esta entidad desde etapas muy iniciales de su implantación, manifiesta su imagen maligna (12)

El cuadro clínico se presenta igual que en la mola invasora, pero en este caso el sangrado es el que predomina y se asocia con la persistencia de la gonadotropina coriónica humana elevada, llegando a producir metástasis en diferentes órganos, inicialmente afectando al pulmón y posteriormente la vagina, el cerebro, el hígado, el riñón, el bazo, el intestino, los linfáticos y en menor frecuencia el ligamento ancho y el cérvix (24)

El diagnóstico definitivo se realiza por estudio histopatológico realizado con la pieza quirúrgica o por biopsia si ésta contiene parte de miometrio.

CUADRO CLÍNICO

En su inicio la enfermedad trofoblástica presenta la sintomatología y signología similar a una gestación normal, es importante mencionar que en el 1% de los casos puede presentarse asintomático (4,8)

El sangrado transvaginal es el signo predominante presentándose en el 90% de los casos, llegando en ocasiones a provocar anemias graves. Se produce a consecuencia de la ruptura de los vasos maternos al separarse las vesículas de la decidua. El sangrado puede acompañarse de dolor tipo cólico a nivel del hipogastrio (4, 11, 18,48)

El útero se presenta de mayor tamaño para la edad gestacional esperado en el 51% de los casos y se ha observado que hay una correlación entre el tamaño uterino excesivo y las concentraciones séricas elevadas de la gonadotropina coriónica humana siendo mayores de 100,000 mUI/ml. El útero presenta un tamaño mayor que al correspondiente a la edad gestacional (en la mitad de los casos la diferencia es superior a las 4 semanas) También se puede presentar que el tamaño del útero sea menor a la edad gestacional en el 40% de los casos y en menor frecuencia se encuentra el tamaño uterino igual a las semanas de gestación (8, 46,50)

Durante la exploración abdominal al realizar las maniobras de Leopold se encuentra ausencia de partes fetales y durante la auscultación ya sea con dopphone o pinard no se escuchan los latidos cardíacos fetales.

Al tacto vaginal, el cérvix se encuentra con los cambios propios del embarazo, puede estar cerrado y dehiscente con sangrando en cantidad variable, en ocasiones veremos la expulsión de vesículas transvaginales. El útero es regular, simétrico de consistencia blanda se puede palpar la presencia de tumor anexial aproximadamente en el 30% de los casos los cuales corresponden a quistes tecaluteínicos pudiendo ser únicos o bilaterales y multiloculares (4.11, 46)

Berkowitz reporta que los quistes tecaluteínicos se presentan en el 50% de los casos. Otros autores reportan una frecuencia del 5 al 40%. Los quistes contienen líquido de color ámbar o serohemáticos y suelen ser bilaterales y multiloculares. Se refiere que existe una relación en cuanto al tamaño de los quistes y los niveles de la gonadotropina coriónica humana, siendo de mayor tamaño cuando las concentraciones hormonales son mayores, también se ha asociado un mayor tamaño, con mayores concentraciones de prolactina. Los quistes tecaluteínicos son funcionales y secretan cantidades importantes de estradiol y de progesterona. Generalmente los quistes presentan regresión espontánea en un plazo de dos a tres meses después de la evacuación. Monitz refiere que el tiempo promedio de involución de los quistes es de 8 semanas. Se menciona que solamente 3 de cada 99 pacientes que presentan quistes tecaluteínicos son intervenidas quirúrgicamente esto a consecuencia de accidente vascular como torsión o hemorragia (8,11)

Dentro de las enfermedades que pueden acompañar al embarazo molar tenemos a la hiperémesis gravídica como causa más frecuente, presentándose en un 26 a 40 % de los casos, como característica de estas pacientes, el fondo uterino es mayor a la edad gestacional y los niveles de gonadotropina coriónica humana son muy altos.

En un estudio realizado por Depue, reportó que en las mujeres que presentan náuseas y vómito, los niveles séricos de estrógenos están muy elevados durante el primer trimestre de gestación, lo cual probablemente sea otra causa de que se presente la hiperémesis. En ocasiones ésta puede producir ataque al estado general con un desequilibrio hidroelectrolítico, pérdida de peso y subictericia (8,48)

La preeclampsia también se puede producir acompañando al embarazo molar en una frecuencia de 20 al 27%, se ha observado que se presenta en las mujeres que tienen valores muy elevados de gonadotropina coriónica humana y el tamaño uterino es mayor a lo esperado para las semanas de gestación (4,8,27)

El Hipertiroidismo se presenta aproximadamente en el 7%. Es producida por la actividad tirotrófica de la gonadotropina coriónica humana. Estas pacientes pueden manifestar taquicardia, piel caliente y temblor. El diagnóstico se establece al detectar niveles elevados de tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3) libres. Se recomienda en caso de sospecha y de confirmación del diagnóstico antes de la evacuación uterina administrar bloqueadores beta-adrenérgicos para evitar que se presente una tormenta tiroidea durante el procedimiento, la cual se manifiesta con hipertermia, convulsiones, fibrilación auricular y finalmente un colapso cardiovascular (4,8.11.33)

La embolización trofoblástica se presenta en el 2% de las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, como en las patologías anteriores también se presenta un tamaño uterino mayor al esperado y los niveles de gonadotropina coriónica muy elevados. El cuadro se manifiesta posterior a la evacuación del útero con taquipnea, taquicardia y llegando a una insuficiencia respiratoria aguda. Esto es producido secundario a la entrada de tejido trofoblástico en los senos venosos uterinos, durante el vaciamiento uterino llegando a producir embolización trofoblástica de los vasos pulmonares. A la auscultación pulmonar, presencia de estertores difusos y en la placa de tórax se observa una infiltración pulmonar bilateral (4, 8, 11,27)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

MOLA COMPLETA

Cada vez con mayor frecuencia, el embarazo molar se diagnostica y se trata antes de que presente la sintomatología clásica. Esto se debe principalmente al uso del ultrasonido Transvaginal temprano en el embarazo, en mujeres con manchado transvaginal o incluso en mujeres asintomáticas. La siguiente es una descripción de las características clínicas clásicas de la mola completa.

- A. Hemorragia Transvaginal: es el más común de los síntomas, y se presenta hasta en el 97% de las pacientes con mola completa. El tejido molar puede separarse de la decidua y romper los vasos maternos, y provocar grandes volúmenes de sangre que provocan distensión de la cavidad uterina. La mitad de estas pacientes presenta anemia.
- B. Crecimiento uterino excesivo: el crecimiento uterino mayor para la edad gestacional es uno de los signos clásicos, aunque se presenta solo en la mitad de los casos de mola completa. La cavidad uterina se expande debido al tejido coriónico y a la retención de sangre. Este signo se asocia generalmente con niveles elevados de hormona gonadotropina coriónica humana (GCH).
- C. Preeclampsia: se observa en el 27% de las pacientes con mola completa. Se presenta con hipertensión, proteinuria, hiperreflexia, pero rara vez se llegan a presentar convulsiones. La preeclampsia se presenta casi exclusivamente en pacientes con un útero de tamaño excesivo para la edad gestacional y con valores elevados de GCH. Se debe descartar embarazo molar en pacientes que desarrollan preeclampsia temprano en el embarazo.
- D. Hiperémesis gravídica: se presenta en el 25% de las pacientes con mola completa, particularmente en aquellas con un útero de tamaño mayor al esperado para la amenorrea y con valores de GCH elevados.
- E. Hipertiroidismo: se observa clínicamente en el 7% de las pacientes con mola completa. Estas pacientes pueden presentar taquicardia, piel caliente, temblor fino distal, y se confirma el diagnóstico detectando niveles séricos de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina). El hipertiroidismo se observa casi exclusivamente en pacientes con niveles séricos muy elevados de gonadotropina coriónica humana. Algunos investigadores sugieren que la G!2H es un estimulante de tiroides. Otros especulan sobre la presencia de una tirotrópina coriónica, la cual no se ha aislado todavía.

- F. Embolización trofoblástica: hasta el 2% de pacientes con mola hidatidiforme presentan insuficiencia respiratoria, generalmente asociada a crecimiento uterino excesivo y niveles elevados de GCH. Estas pacientes presentan dolor precordial, disnea, taquipnea y taquicardia. A la auscultación se escuchan estertores crepitantes y la placa de tórax puede mostrar infiltrados pulmonares bilaterales. Pueden llegar a requerir ventilación asistida. La insuficiencia respiratoria puede deberse a embolización trofoblástica o a complicaciones cardiopulmonares de una tormenta tiroidea, preeclampsia o reemplazo hídrico excesivo.
- G. Quistes tecaluteínicos: En aproximadamente el 50% de las pacientes con mola completa se desarrollan quistes tecaluteínicos prominentes (mayores de 6cm). Estos se presentan porque los niveles elevados de GCH producen hiperestimulación ovárica. Son difíciles de palpar, ya que el útero también se encuentra aumentado de tamaño. Después de la evacuación de la mola, estos quistes desaparecen en 2 a 4 meses.

MOLA PARCIAL

Las pacientes con mola parcial generalmente no presentan las características clínicas tan floridas como en la mola completa.

1. Hemorragia Transvaginal: se presenta aproximadamente en el 70% de los casos. Generalmente se diagnostica como aborto incompleto, huevo muerto retenido o aborto diferido.
2. Crecimiento uterino excesivo: en el 4% de las paciente aproximadamente.
3. Preeclampsia: en el 2% de las pacientes.
4. Otros: Es muy poco probable encontrar quistes tecaluteínicos, hiperémesis gravídica o hipertiroidismo. Los niveles de GCH sobrepasan las 100,000 mU/ml en solo el 6% de las pacientes aproximadamente.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA PERSISTENTE (NTP) (20,21)

La mayoría de los embarazos molares son tratados exitosamente con la sola evacuación de los mismos, pero aproximadamente el 20% de estos persisten y progresan a enfermedad localmente invasora o metastásica.(15)

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA NO METASTASICA.

El tumor trofoblástico gestacional (TTG) locamente invasor se desarrolla en aproximadamente el 15% de las pacientes después de la evacuación de un embarazo molar completo, en aproximadamente el 4% después de la evacuación de una mola parcial y en raras ocasiones posterior a otro tipo de embarazo. Estas pacientes generalmente presentan los siguientes síntomas:

1. Hemorragia transvaginal irregular.
2. Quistes tecaluteínicos.
3. Subinvolución uterina o crecimiento uterino asimétrico.

El tumor trofoblástico puede llegar a perforar el miometrio, causando hemorragia intraperitoneal, o erosionar los vasos uterinos provocando hemorragia transvaginal. Un tumor voluminoso y necrótico puede ser un buen medio de cultivo para infecciones, produciendo leucorrea fétida y dolor pélvico.

Posterior a la evacuación de un embarazo molar, el Tumor Trofoblástico Gestacional puede presentar características histológicas de mola hidatidiforme o de coriocarcinoma. Sin embargo, después de un embarazo no molar, el TTG siempre presenta el patrón de coriocarcinoma.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL METASTASICA

La ETP metastásica se desarrolla en aproximadamente el 4% de las pacientes después de la evacuación de un embarazo molar. Las metástasis generalmente se asocian a coriocarcinoma, aunque en la actualidad, una vez que se ha hecho el diagnóstico de ETP no metastásica o metastásica, no está indicado un segundo legrado para la confirmación histológica, por el riesgo de perforación y porque el tratamiento no varía independientemente del resultado.

Los síntomas de las metástasis pueden ser el resultado de hemorragia del foco metastásico. Los sitios más frecuentes de metástasis son: pulmón (80%), vagina (30%), pelvis (20%), hígado (10%) y cerebro (10%).

DIAGNOSTICO

Para la realización del diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional se sospecha con los datos clínicos y los hallazgos a la exploración física, para lo cual nos apoyamos en los estudios de laboratorio y gabinete. Para la realización del diagnóstico definitivo se hará con el estudio histopatológico.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dentro de los estudios de laboratorio que se realizan, tenemos la valoración inicial de las condiciones generales de la paciente, esto por medio de la biometría hemática, la química sanguínea, tiempos de coagulación, el grupo sanguíneo tanto de la paciente como de su pareja y la cuantificación de la gonadotropina coriónica humana en orina y en suero.

De los estudios de laboratorio se tiene mayor interés en la cuantificación de la gonadotropina coriónica humana, esto es por ser un marcador hormonal sensible y específico para la realización del diagnóstico y tratamiento del embarazo molar; en el cual los niveles son mayores a las 100 000 mUI/ml. Otra de utilidad, es la determinación hormonal periódica posterior a la evacuación uterina, la cual en condiciones normales se negativiza a los 5 meses después de la evacuación. Según Goldstein refiere que los niveles hormonales desaparecen por completo después de 90 días de realizado el legrado uterino instrumental y a los 55 días después de una histerectomía total abdominal (8,15,16,37,46)

ESTUDIOS DE GABINETE

Existen varios estudios de gabinete útiles para la realización del diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional. De los cuales el más utilizado hasta el momento por su facilidad de realización y su gran eficacia es el ultrasonido pélvico en el cual se observa una masa de tejido blando grande y moderadamente ecogénica que ocupa toda la cavidad uterina, siendo característico la presencia de trabéculas y múltiples espacios quísticos pequeños, los cuales contienen líquido, esta imagen es llamada en copos de nieve o tormenta de nieve. Cuando el volumen tumoral es pequeño, puede percibirse el miometrio como tejido blando menos ecogénico rodeando la masa más ecogénica que llena la cavidad uterina.

También valoramos los anexos, en los cuales aproximadamente del 5 al 40% los ovarios presentan quistes tecaluteínicos, estos dan la imagen de una masa multiloculada en uno o en ambos ovarios, su tamaño aproximado es, de 4 a 8 cm de diámetro y en casos raros pueden ser de gran tamaño. El ultrasonido abdominal se realiza para valorar los órganos abdominales (hígado, vías biliares y riñones) y descartar la presencia de metástasis (4,17, 19, 20, 46,50)

En la Neoplasia Trofoblástica Gestacional el sitio más frecuente de producir metástasis son los campos pulmonares por lo cual se realiza valoración de estos por medio de una tele de tórax, en caso de existir metástasis se observa infiltración pulmonar llegando a dar una imagen bien definida llamada en forma de moneda (14,15,49)

La amniografía actualmente se encuentra en desuso pero vale la pena mencionarla. Se realiza administrando un medio de contraste a la cavidad uterina por medio de una aguja de amniocentesis y a los 5 minutos se toma una placa de abdomen en posición antero~posterior en caso de existir un embarazo molar, el medio de contraste inyectado se dispersa alrededor de las vesículas coriónicas dando una imagen radiográfica llamada en panal de abeja (40)

DIAGNOSTICO ULTRASONOGRAFICO

MOLA COMPLETA

1. **PRIMER TRIMESTRE:** la imagen por ultrasonido abdominal, de una mola hidatidiforme completa en el primer trimestre es la de un útero aumentado de tamaño que contiene una masa endometrial predominantemente ecogénica. Esta imagen es inespecífico y puede simular un aborto espontáneo o una formación de coágulos. Las pequeñas vesículas, que pueden medir menos de 2 cm. de diámetro al examen patológico, frecuentemente no se demuestran ultrasonográficamente.

Con el ultrasonido transvaginal se puede apreciar una masa de forma oval, ecogénica, dentro de un saco gestacional o como una masa heterogénea dentro de un útero aumentado de tamaño. En esta etapa tan temprana las vesículas son tan pequeñas y con tantas internases, que la resolución se limita mucho.

2. **SEGUNDO TRIMESTRE:** el aspecto clásico de la mola completa en el segundo trimestre es la de un útero aumentado de tamaño que contiene numerosas estructuras quísticas que expanden la cavidad endometrial. Las vesículas, que en esta etapa pueden medir de 2 a 3 cm de diámetro, pueden ser visualizadas fácilmente con el transductor abdominal. Sin embargo, es necesario realizar un estudio transvaginal para evaluar la extensión y la posible invasión miometrial de la enfermedad.

MOLA PARCIAL

Los cambios hidatidiformes en la mola parcial tienden a ser focales y menos avanzados que en una mola completa de la misma edad gestacional. Puede estar asociada a la presencia de un embrión, membranas amnióticas y circulación vellosa funcional. Existe el reporte de un caso de mola parcial tubaria, descrita como una masa tubaria heterogénea con estructuras hipoeoicas semejantes a quistes.

Se han establecido diferentes criterios ultrasonográficos para el diagnóstico de la mola parcial. Naturalmente se mencionan los siguientes:

- La placenta es excesivamente grande para la cavidad uterina y contiene numerosos espacios quísticos, con la presencia de un saco gestacional, ya sea vacío o conteniendo ecos amorfos.
- Si existe un feto (vivo o muerto), su crecimiento debe estar retardado.
- Otros investigadores han descrito dos hallazgos ultrasonográficos que se asocian significativamente al diagnóstico de mola parcial (20)
- Cambios quísticos en la placenta.
- Una relación de los diámetros transverso y antero posterior de 1.5, del saco gestacional.
- Coexistencia de un feto con cambios hidróticos extensos en la placenta nos debe hacer pensar en la posibilidad de un embarazo gemelar con un feto normal y una mola completa. El diagnóstico requiere de confirmación patológica y citogenética.

MOLA INVASORA

La presencia de una mola invasora se manifiesta clínicamente pocos meses después de la evacuación. Generalmente la paciente presenta hemorragia transvaginal, crecimiento uterino, niveles de GCH que permanecen constantes o han aumentado después de 8 semanas de la evacuación. Histológicamente es similar a la mola completa, pero se caracteriza por invasión miometrial que no involucro al endometrio. Ultrasonográficamente se caracteriza por una masa esférica, ecogénica, bien definida, localizada en el miometrio.

CORIOCARCINOMA

El aspecto ultrasonográfico del coriocarcinoma se describe como similar al de la mola invasora.

TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO

Mediante ultrasonografía transvaginal, este tumor se ha descrito como una masa en la pared uterina posterior, con pequeñas estructuras quísticas, que se piensa representan vasos sanguíneos dilatados.

ULTRASONIDO DOPPLER

Esta técnica puede ayudar en la detección de neoplasia trofoblástica gestacional persistente, la cual es frecuentemente menor que la mola original y no puede ser detectada tan fácilmente con la sola imagen ultrasonográfica. El flujo sanguíneo de baja resistencia (índice de pulsatilidad, IP, bajo) es significativamente menor en pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional comparado con mujeres no embarazadas y embarazadas. Se ha encontrado que mujeres con mola invasora y coriocarcinoma, que tienen un flujo o de baja resistencia en la arteria uterina ($IP < 1.1$) eran significativamente más propensas a desarrollar resistencia a la quimioterapia, que aquellas con flujo de alta resistencia. Si este hecho se confirma en futuros estudios, es posible que el IP se agregue como parámetro al sistema de puntaje, para predecir qué pacientes desarrollarán resistencia a la quimioterapia.

Es posible también que el ultrasonido Doppler color pueda detectar persistencia muy tempranamente, antes de esperar varias semanas que disminuyan los valores de la GCH.

GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (GCH)

La hormona gonadotropina coriónica humana (GCH) ha probado ser un marcador biológico valioso para monitorizar la resolución espontánea de una mola hidatidiforme o la respuesta al tratamiento en caso de enfermedad persistente.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Estudios con las subunidades aisladas han revelado que carecen de actividad biológica. La reincubación de las subunidades alfa y beta libres, resulta en una recombinación de las mismas, con restauración de la actividad biológica. La actividad hormonal de la molécula recombinada está determinada por la subunidad alfa y beta, la cual es capaz de hibridarse no selectivamente, con cualquier subunidad-alfa originada cualquier hormona glucoproteica.

La configuración tridimensional del heterodímero de la GCH presenta un sitio activo de reconocimiento por el receptor LHIGCH. La subunidad-beta determina la especificidad de unión al receptor.

La subunidad-beta libre tiene actividad biológica intrínseca, pero muy baja. Los carbohidratos unidos a la GCH tienen influencia en su actividad biológica, ya que favorecen la retención de la hormona en la circulación. Y probablemente tengan un papel directo en la acción hormonal.

MEDICIÓN CUANTITATIVA

RADIOINMUNOENSAYO (RIA): Se basa en el principio de inhibición competitiva en la cual, la unión de hormona marcada radiactivamente a un número limitado de sitios de unión, es desplazado por la GCH presente en suero u orina agregada a las mezclas de incubación.

El nombre popular de ensayo de subunidad-beta, no se debe utilizar para denotar especificidad por la subunidad-beta libre, ya que la mayoría de estos ensayos no hacen la diferenciación entre subunidad-beta libre y la unida. Por lo que la actividad inmunológica de la GCH estará sobrestimada, en la medida en que se encuentre subunidad-beta libre en el espécimen. Sin embargo, esto es importante para la monitorización de tumores trofoblásticos, ya que estos producen cantidades importantes de subunidad-beta libre (hasta el 15% de la inmunoactividad detectada en el coriocarcinoma), la cual no es detectada con ensayos específicos para el dímero.

La contabilidad del RIA de GCH está en función de la especificidad del antisuero, para disminuir al máximo la reacción cruzada con LH. Muchos laboratorios que usan el ensayo de subunidad-beta para monitorizar la neoplasia trofoblástica gestacional, manejan un valor de corte de 5 mul/ml.

ENSAYO INMUNORRADIOMETRICO (IRMA): difiere del RIA fundamentalmente en cuanto a que los sitios de unión se encuentran en exceso y no limitados, y es el anticuerpo y no la hormona la que lleva la marca radioactiva.

Este ensayo es más específico y sensible que el RIA, además de ser más rápido. Tiene la desventaja de ser selectivo para el dímero completo de GCH, por lo que no detectaría la subunidad-beta libre producida por un tumor trofoblástico.

Se ha reportado que los embarazos molares que tienden a persistir muestran una relación subunidad-beta libre/GCH, mayor a los que se resuelven espontáneamente tras la evacuación. Por lo que podría recomendarse la medición de HCG completa y de subunidad-beta libre, para detectar embarazos molares de alto riesgo.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.

Una vez realizado el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional, el tratamiento consiste en la evacuación de la misma. previo a esto, la paciente debe de ser evaluada detenidamente para descartar la presencia de complicaciones médicas, como son preeclampsia, hipertiroidismo, desequilibrio hidroelectrolítico y anemia. Por lo que se deben solicitar exámenes de biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de coagulación, pruebas cruzadas, grupo sanguíneo y perfil tiroideo.

Así mismo, se debe descartar la posibilidad de metástasis, solicitando radiografía simple de tórax. Si hay evidencia de metástasis a este nivel, se deben de buscar intencionadamente metástasis a nivel hepático, de bazo, riñones y cerebro, con estudios de ultrasonido y tomografía axial computarizada, siendo esta última el estudio de elección para detectar metástasis a nivel torácico, abdominal, y aunque es menos sensible que la Resonancia Magnética para evaluar las lesiones cerebrales, por su aceptable sensibilidad y costo, es más utilizada que esta última.

MÉTODOS

LEGRADO POR ASPIRACIÓN: también llamado aspiración manual endouterina AMEU, seguido por el legrado cortante, es el método de elección, independientemente del tamaño uterino, en pacientes que desean mantener su fertilidad. Se debe de administrar oxitócina en forma simultánea a la aspiración, y mantenerla durante varias horas. Una vez terminada a aspiración se recomienda realizar un legrado cortante suave, para no dejar tejido molar remanente.

LEGRADO INSTRUMENTAL: se puede realizar cuando no se cuenta con succión. Antes del legrado es conveniente madurar el cérvix mediante la aplicación local de prostaglandinas.

HISTEROTOMÍA: prácticamente abandonada, puede estar indicada en el embarazo molar incompleto con feto viable.

HISTERECTOMÍA: es una alternativa del legrado por aspiración, si no se desea tener más hijos o si hay complicaciones como mío necrosis o perforación uterina. Los ovarios se pueden preservar aunque se observen quistes tecaluteínicos. Si estos últimos son muy grandes se pueden aspirar. La histerectomía no previene contra las metástasis, por lo que se deberá dar seguimiento a estas pacientes, como a las que sean tratadas con legrado.

QUIMIOTERAPIA PROFILÁCTICA

El uso de la quimioterapia profiláctica al momento de la evacuación del embarazo molar, es controversias. El debate se centra en el riesgo de exponer a todas las pacientes a una quimioterapia, cuando solo aproximadamente el 20% tienden a persistir después de la evacuación. Se ha demostrado que la quimioprofilaxis disminuye la incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional persistente al 6%-10%, en diversos estudios, ya sea con metotrexate o con actinomicina-D.

La recomendación actualmente de los centros con mayor experiencia, como el Centro de Enfermedad Trofoblástica de Nueva Inglaterra, es la de aplicar quimioterapia profiláctica a las pacientes con embarazo molar de alto riesgo (útero mayor que el esperado para la edad gestacional, GCH >100,000 mUI/ml, quistes tecaluteínicos mayores de 6 cm de diámetro, complicaciones médicas como preeclampsia, hipertiroidismo), las cuales tienen un riesgo de presentar neoplasia trofoblástica gestacional persistente de hasta el 40% al 50%, y que con la profilaxis disminuyen este riesgo a un 10% a 15%. Se insiste en que debe ser aplicada la quimioterapia por personas familiarizadas con su manejo y sus complicaciones.

Otras pacientes que son candidatas a manejo quimioprofiláctico son aquellas que no son cooperadoras y se piensa que no llevarán un adecuado seguimiento ó en aquellos lugares en que no se cuente con determinación cuantitativa de GCH.

Hasta ahora no se ha reportado una reducción en la fertilidad futura, ni un incremento en productos malformados o en muertes fetales en las que han recibido quimioterapia por neoplasia trofoblástica gestacional persistente.

PROTOCOLO DE ESTUDIO.

- Historia clínica
 - Examen físico
 - Radiografía de tórax
 - Cuantificación de hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta.
 - Sensibilidad 100 %
 - Especificidad 63%
 - Estudio Patológico
 - Laboratorios
 - TAC, USG,
 - hCG > de 100,000 mUI/lm
 - Duración de la enfermedad por más de 6 meses.(48,49,50)
-
- Subestadio A: sin factores de riesgo
 - Subestadio B: un factor de riesgo.
 - Subestadio C: dos factores de riesgo.

Etapa I Enfermedad confinada al útero

- Fase Ia sin factor de riesgo
- Fase Ib con un factor de riesgo
- Fase Ic dos factores de riesgo

Etapa II El tumor se extiende fuera del útero pero esta limitado a las estructuras genitales.

- Fase Ia sin factor de riesgo
- Fase Ib con un factor de riesgo
- Fase Ic dos factores de riesgo

Etapa III El tumor se extiende a los pulmones con o sin afectación del tracto genital.

- Fase Ia sin factor de riesgo
- Fase Ib con un factor de riesgo
- Fase Ic dos factores de riesgo

Etapa IV Diseminación a otros sitios.

- Fase Ia sin factor de riesgo
- Fase Ib con un factor de riesgo
- Fase Ic dos factores de riesgo(47,49)

CORIOCARCINOMA

ANTECEDENTES DE RIESGO

- Embarazo molar 39-78%
- Aborto previo 30%
- Embarazo normal 20%
- Embarazo ectópico 05%
- Evolución: de semanas a varios años
- Biología molecular.
- Patrón materno-paterno: Embarazo Normal, Aborto espontáneo.
- Patrón paterno: Mola completa (48,50,51)

SITIOS FRECUENTES DE METÁSTASIS:

- Cérvix 30%.
- Vagina 30%.
- Cerebro 10%.
- Pulmón 80%.
- Hígado 10%.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA:

- · Pronóstico favorable y desfavorable
- · Metástasis a cerebro e hígado
- · hCG en orina < o > 100,000 UI/24hrs
- · hCG sérica < o > 40,000 mUI/lm
- · Antecedente de quimioterapia
- · Síntomas < o > de 4m
- · Asociado a embarazo a término (47,50)

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO METASTÁTICO

El tratamiento con un sólo agente de quimioterapia
Metrotexato con leucovorin
Actinomicina D
Etopósido (47,48,49)

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL METASTÁTICO.

PRONÓSTICO FAVORABLE.

- El tratamiento es con un solo agente de quimioterapia, las tasas de curación son al 100%. Con resistencia al primer agente de quimioterapia de 40-50%.
- La histerectomía primaria seguida de quimioterapia esta indicada si no hay interes en preservar la capacidad reproductiva.
- Metrotexato con leucovorin
- Actinomicina D
- Etopósido (48,50,51)

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL METASTÁTICO.

PRONÓSTICO DESFAVORABLE.

Pacientes con un puntaje mayor de 8 según OMS son de alto riesgo. El tratamiento con quimioterapia con agentes múltiples es la elección. Según el caso se administra también adicional como radioterapia o cirugía.
EMA-CO: Etoposido, metrotexato, actinomicina D y vincristina más ciclofosfamida.

PLAN DE TRATAMIENTO PARA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL ETAPA IV (New England Trophoblastic Disease Center)

INICIAL: QUIMIOTERAPIA COMBINADA.

CRANEO: Rt 30 Gy, craneotomía, manejo de las complicaciones médicas.

Resistencia: Quimioterapia segunda línea.

Seguimiento. Remisión del 77% de la neoplasia trofoblástica gestacional.

SEGUIMIENTO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

- Uso de anticonceptivos orales por un mínimo de 6 meses, e idealmente por 12 meses.
- La paciente no se debe de embarazar en los próximos 12 meses de finalizar el tratamiento
- Tres títulos semanales normales de hCG
- hCG cada 2 semanas por 3 meses.
- hCG Mensual por 3 meses.
- hCG Cada 2 meses por 6 meses.
- Y cada 6 meses.
- Examen pélvico cada 2 semanas (49,52)

ENFERMEDAD METASTÁTICA DE PRONÓSTICO DESFAVORABLE

- El tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional metastática de pronóstico desfavorable debe ser multidisciplinario.
- La etapificación de la neoplasia trofoblástica gestacional basada en la FIGO nos permite medir la extensión de la enfermedad. Pero conjuntamente con la clasificación de la WHO se forman grupos de manejo y se establecen planes de tratamiento.
- En el Instituto Nacional de Cancerología de México, ha utilizado el esquema de quimioterapia Etopósido más Actinomicina D en grupos de alto riesgo con buenas respuestas.
- La recurrencias en enfermedad metastática de pronóstico desfavorable puede presentar un 13%. (5).
- No tenemos datos de la tasa de recurrencia y de remisión en esta población en el INCan la literatura refiere que un 50 a 60% alcanzan una remisión sostenida. (47,53)

BAJO RIESGO (AGENTES ÚNICOS)

Metotrexate*: 30-50 mg/ml IM semanal; 0,4 mg/kg IM o IV diario x 5 días (repetir en 2 semanas); o 1 mg/kg IM o IV los días 1, 3, 5, y 7 (repetir en 2 semanas) más ácido folínico (leucovorin), 0, 1 mg/kg o IV los días 2, 4, 6, y 8.

Dactinomicina: 1,25 mg/ml IV (repetir en 2 semanas), o 10 microg/kg (por encima de 0,5 mg) IV diario x 5 días (repetir en 2 semanas)

INTERMEDIO Ó ALTO RIESGO (COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS)

EMA-CO consiste en ciclos alternantes de EMA (días 1 y 2) y CO (día 8)

Día 1 EMA: etopósido, 100 mg/ml IV; y dactinomicina, 0,5 mg IV-, y metotrexate, 100 mg IV en bolo seguido por 200 mg/ml en 12 horas IV.

Día 2 EMA: etopósido, 100 mg/ml IV, dactinomicina, 0,5 mg IV, y ácido folínico, 15 mg IV o PO cada 12 horas x 4, 24 horas después de comenzar metotrexate.

Día 8 CO: vincristina, 1 mg/ml IV y ciclofosfamida, 600 mg/ml IV

REGÍMENES DE RESCATE

(DROGAS INVESTIGACIONALES Y COMBINACIONES)

PEBA: cisplatino, etopósido, bleomicina, doxorubicina etopósido, fosfamida y cisplatino, también fosfamida sola.

Taxanos, análogos del platino y de la vinca, inhibidores de la topoisomerasa. Requiere función renal y medular normales y sin estomatitis.

SEGUIMIENTO

Ya se ha mencionado que aproximadamente el 80% de los embarazos molares se resuelven con la evacuación de los mismos. Pero por el riesgo de persistencia del 20%, es necesario dar un seguimiento a todas las pacientes con embarazo molar después de ser evacuado.

El tiempo que transcurre para la negativización de la fracción-beta de GCH es variable, y va de 8 a 16 semanas en promedio. Esto varía dependiendo de los niveles previos a la evacuación, cantidad de trofoblasto residual y la técnica empleada.

El Colegio Americano recomienda el siguiente seguimiento:

Determinación de fracción-beta de GCH

Semanalmente hasta tener 3 valores negativos consecutivos.

Mensualmente, hasta obtener valores negativos 6 meses consecutivos

ESTADIO CLÍNICO Y SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA PERSISTENTE

El manejo óptimo de una paciente con neoplasia trofoblástica persistente requiere de una valoración acuciosa, del riesgo de la paciente para desarrollar resistencia a la quimioterapia. Desde hace varios años se ha intentado establecer un sistema de estadificación práctico y confiable.

En 1973, Hanunond presentó la primera clasificación clínica de la Neoplasia trofoblástica persistente:

I. NO METASTASICA

II. METASTASICA

A. Buen pronóstico:

1. GCH <100,000 mUI/24hr (orina) <40,000 mUI/ml (sérica)
2. Síntomas presentes por menos de 4 meses
3. Sin metástasis a cerebro ni hígado
4. Sin quimioterapia previa
5. Antecedente de embarazo no de término

B. Mal pronóstico:

1. GCH > 1 00,000 mUI/24hr (orina) >40,000 mUI/ml (sérica)
2. Síntomas presentes por más de 4 meses
3. Metástasis cerebrales o hepáticas
4. Quimioterapia previa fallida
5. Antecedente de embarazo de término

En el año de 1976, Bagshawe formuló un sistema de puntaje, dándole un valor diferente a cada factor de riesgo, y de acuerdo al valor acumulado de los diferentes parámetros, dividió a las pacientes en bajo, mediano o alto riesgo de resistencia a quimioterapia.

En el año de 1983, la Organización Mundial de la Salud adoptó el sistema de Bagshawe, con algunas modificaciones, para que fuera útil en todo el mundo, y es el que actualmente recomienda la OMS:

PARAMETRO	PUNTAJE			
	CERO	UNO	DOS	CUATRO
*EDAD (AÑOS)	< 39	>39		
*INTERVALO DE EMBARAZO EN MESES PREVIO AL INICIO DE QT	< 4	4-6 MESES	7-12 MESES	>12 MESES
*VALOR DE HGC- BETA PREVIO AL TX.	> 10	10-10	10-10	>10
*EMBARAZO PREVIO		ABORTO	TERMINO	
*ABO (ELLA X EL)		O X A	B ó AB	
*TUMOR GRANDE	MAS	3 A 5 CM.	MAYOR DE 5CM	
*SITIOS DE METÁSTASIS	DE	BAZO, RIÑON	S.GASTROINTESTINAL, HÍGADO.	CEREBRO.
*NÚMERO DE METÁSTASIS	DE	1 A 4	4 A 8	MÁS DE 8
*QUIMIOTERAPIA PREVIA			1 DROGA	2 Ó MÁS

El puntaje total de cada paciente se obtiene sumando el valor individual de cada factor de riesgo. Si el valor total es menor de 5 se considera de bajo riesgo, si es de 5 a 7, es de riesgo mediano, y si es mayor, de 7, es de alto riesgo.

Finalmente, en 1982, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), adoptó un sistema de estadificación anatómico, el cual describe la extensión anatómica de la enfermedad.

En 1992 se modificó este sistema, agregándole dos factores de riesgo, que de acuerdo a estudios multivariados, parecen tener el impacto más importante en el resultado final: niveles séricos de GCH (mUl/ml), y duración de la enfermedad > 6 meses, desde el embarazo previo hasta el inicio de la quimioterapia.

Aún no existe acuerdo respecto a cuál de estos sistemas es el más adecuado y ninguno ha demostrado ser claramente superior. Se considera que el sistema de la FIGO es más fácil de utilizar, pero el sistema de la OMS es más exacto al momento de seleccionar pacientes para utilizar quimioterapia con un sólo agente ó combinada.

Actualmente se ha recomendado que se divida a las pacientes, clasificadas con el sistema de la OMS, en bajo riesgo (menos de 8 puntos), y alto riesgo (de 8 puntos ó más), ya que la diferencia en la tasa de curación con quimioterapia de monodroga no ha sido significativamente diferente entre los grupos de riesgo bajo e intermedio.

Las tasas de curación de las pacientes clasificadas como de 7 puntos o menos con este sistema, son similares a las de las pacientes clasificadas como etapas I (A, B, C), II (A, B, C) y III (A y B) del sistema de la FIGO, es decir, de más del 80%.

A las pacientes con calificación de 8 ó más puntos del sistema de la OMS, o etapa III-C y IV del sistema de la FIGO, deben de ser tratadas desde el inicio con quimioterapia combinada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Hospital de la mujer es uno de los centros de concentración de atención Gineco-obstétrica, ubicado en el D.F., atiende a pacientes del área metropolitana y conurbana, así como a pacientes referidos de toda la República Mexicana. Este hospital cuenta con el servicio de Oncología en donde se tratan los cánceres gineco-obstétricos así como los de mama, por lo que es importante conocer la incidencia de Neoplasia trofoblástica gestacional metastásica.

La detección precoz en estado asintomático puede tener lugar tras la realización de la cuantificación de hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta, además la estadificación requiere de otros estudios de gabinete complementarios para descartar o confirmar la presencia de metástasis. Implementar el estadiaje anatómico de la neoplasia trofoblástica gestacional metastásica, asociando el sistema de puntuación basado en los factores pronósticos, la importancia de este sistema de puntuación radica en identificar la presencia de neoplasia trofoblástica gestacional maligna de alto riesgo, ya que esta requiere el uso de combinaciones de drogas antineoplásicas para conseguir curas y prevenir la aparición de resistencia.

Conocemos el sistema de seguimiento de estas pacientes posterior a la evacuación uterina de los embarazos molares, implementarlos rigurosamente para asegurar la cura de las pacientes; ya que la neoplasia trofoblástica gestacional en especial la mola hidatidiforme completa un porcentaje que varios autores mencionan del 1 al 3% evoluciona a coriocarcinoma y otros del 3 al 7 % por lo que es importante estadificar y reconocer los factores de riesgo en estas pacientes.

HIPÓTESIS.

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional debe tener porcentajes altos de curación y sobrevida posterior a estadificación y tratamiento de quimioterapia, aún en enfermedad metastásica.

OBJETIVOS.

GENERALES.

Conocer la incidencia y el tratamiento de Neoplasia trofoblástica gestacional.

Reconocer los antecedentes de importancia, para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Conocer las modalidades de tratamiento de Neoplasia Trofoblástica Gestacional maligna.

ESPECÍFICOS.

Describir los diagnósticos con los que ingresan las pacientes a la Unidad de Oncología.

Describir los grupos de edad más afectados.

Describir los antecedentes gineco-obstétricos que se presentan con mayor frecuencia en las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional maligna.

Determinar el método de evacuación uterino más utilizado, sus complicaciones; así como las reintervenciones necesarias.

Identificar el tiempo de negativización de la hormona gonadotropina coriónica-Beta con tratamiento quirúrgico y Quimioterapia.

Determinar el número de ciclos de quimioterapia para determinar curación o remisión de la enfermedad.

Determinar en cuantos casos se presenta el síndrome anémico y la toxicidad a la quimioterapia.

Describir el tipo de quimioterapia recibida en estas pacientes, así como el cambio a otros esquemas.

Mencionar cuantos y cuales son los casos que evolucionan a malignidad de mal pronóstico.

Establecer el tipo histológico de degeneración maligna más frecuente.

Tratamientos paliativos.

JUSTIFICACIÓN

El reconocimiento temprano de los antecedentes de alto riesgo para Neoplasia Trofoblástica Gestacional maligna, la estadificación de la enfermedad a su diagnóstico, el seguimiento y tratamiento adecuado a cada paciente con neoplasia trofoblástica gestacional con factores de riesgo para malignización. sabemos que se trata de un problema de salud con serias repercusiones tanto económicas, psicosociales, y reproductivas para la mujer y su familiar, que es importante plantear estrategias necesarias para disminuir las variantes de morbimortalidad y por ello favorecer una mejor atención a nuestra población afectada.

Es importante plantear las estrategias necesarias para disminuir las variantes de morbimortalidad , para favorecer una mejor atención a nuestra población afectada.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Edad.

Diagnóstico a su ingreso.

Lugar de origen.

Antecedentes Gineco-Obstetricos. (Embarazos molares previos)

Padecimientos asociados a neoplasia trofoblástica gestacional.

Grupo y Rh.

Estudios de laboratorio y gabinete.

Presencia y persistencia de quistes tealuteínicos.

Presencia de metástasis a hígado, cerebro, riñon, pulmón, etc.

Método de evacuación, complicaciones y reintervenciones.

Resultados histopatológicos.

Número de ciclos de Quimioterapia, cambio de Quimioterapia.

Respuesta de la quimioterapia.

Sobrevida a 5 años .

DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

Retrospectivo, observacional y longitudinal.

METODOLOGÍA.

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Todas las pacientes que ingresaron al hospital de la mujer S.S. con diagnóstico confirmado por histopatología de neoplasia trofoblástica gestacional maligna que requirieron quimioterapia, cirugía y / o radioterapia. Durante el periodo comprendido del 1ero de enero de 1994 al 30 de agosto del 2004.

Tamaño de la muestra: 20 pacientes con diagnóstico confirmado durante el periodo de estudio de 10 años.

Criterios de inclusión.

Todas las pacientes en quienes se confirmara el diagnóstico clínico, histopatológico y ultrasonográfico de neoplasia trofoblástica gestacional maligna.

Criterios de exclusión.

Todas las pacientes quienes no se confirmo el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional maligna por estudio histopatológico.

Criterios de eliminación.

Todas las pacientes que no recibieron quimioterapia, cirugía ó radioterapia como tratamiento de neoplasia trofoblástica gestacional maligna.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional en la clínica de Oncología, del hospital de la Mujer S.S. durante el periodo comprendido del 1ero de enero de 1994 al 30 de agosto del 2004.

Los datos se obtuvieron con apoyo del departamento de estadística, archivo clínico del hospital, de los reportes del servicio de patología , de la libreta de ingresos y egresos del servicio de oncología, y en forma directa del expediente clínico.

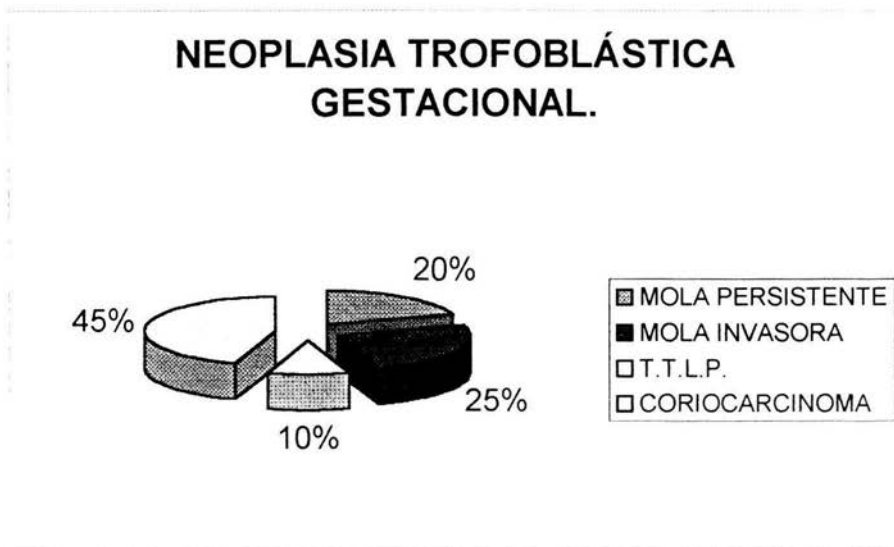
Se revisaron en este estudio 16 expedientes con neoplasia trofoblástica gestacional maligna, se excluyeron 2 por no ingresar al protocolo de oncología para quimioterapia. Se incluyeron 6 pacientes sin expediente por depuración del archivo clínico, sin embargo se localizaron los reportes histopatológicos, así como el número de ciclos de quimioterapia, transfusiones, ingresos y fallecimientos reportados en la estadística del servicio. Estas pacientes ingresaran en la estadística en sólo las variables presentes y se marcaran en el rubro se desconoce.

RESULTADOS

En este estudio se revisaron los expedientes clínicos, los reportes de patología con diagnósticos confirmados por estudio histopatológico de neoplasia trofoblástica gestacional y su ingreso al servicio de oncología a quimioterapia. En el periodo de 10 años de revisión, se reportaron 20 casos de neoplasia trofoblástica gestacional, de los cuales 4 fueron molas persistentes equivalente al 20% de los casos; además de 5 molas invasoras correspondientes al 25% de los casos; 2 casos de tumor trofoblástico de lecho placentario equivalente al 10% y 9 casos de coriocarcinoma que corresponden al 45% de las pacientes del estudio. Gráfica 1.

Encontramos en nuestro Hospital en este año, una incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional maligna de 1.2×1000 embarazos y una frecuencia de 1: 8 105 abortos.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

En la revisión de 10 años se localizaron 20 pacientes, que ingresaron a protocolo de estudio y manejo por el servicio de oncología para la aplicación de quimioterapia. Se realizó una cuantificación por año iniciando el 1ero de enero de 1994 hasta el 30 de agosto del 2004, los años revisados corresponden de 1994 hasta el 2004.

En 1994 se presentaron 2 casos que corresponden al 10% de pacientes.

En 1995 no se reportaron casos.

En 1996 se presentaron 4 casos, que corresponden al 20% de pacientes.

En 1997 se presentaron 2 casos, que corresponden al 10% de los casos.

En 1998 no se reportaron casos.

En 1999 se presentaron 2 casos, que corresponden al 10% de los casos.

En el 2000 se reportaron 2 casos, que corresponden al 10% de los casos.

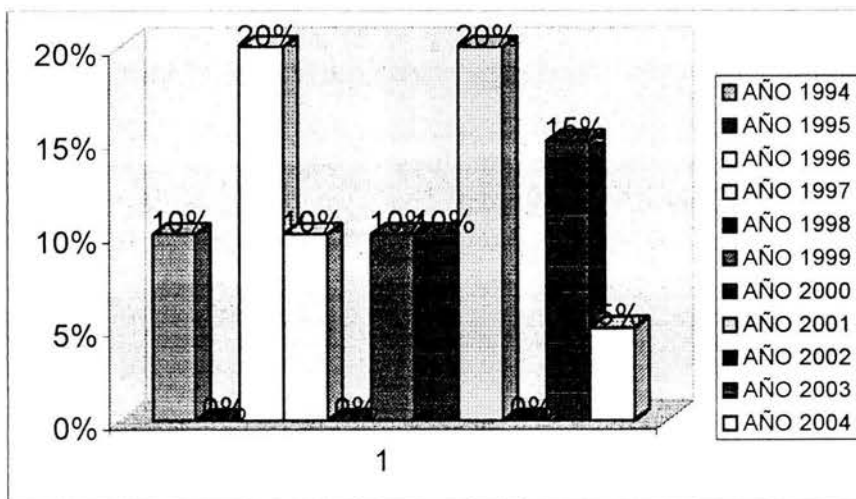
En el 2001 se reportaron 4 casos, que corresponden al 20% de los casos.

En el 2002 no se reportaron casos.

En el 2003 se reportaron 3 casos, que corresponden al 15% de los casos.

En el 2004 se ha reportado un solo caso, que corresponde al 5% de pacientes en estudio. Gráfica 2.

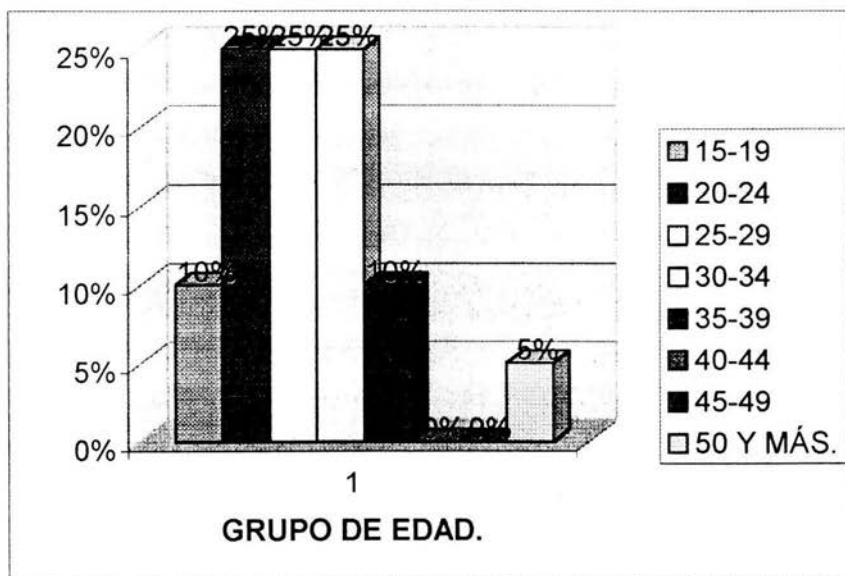
NÚMERO DE CASOS QUE SE PRESENTARON DE NEOPLASIA TROFBLÁSTICA GESTACIONAL EN 10 AÑOS.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

Las pacientes se agruparon de acuerdo a su edad en quinquenios como se representa en esta gráfica, obtuvimos 2 pacientes entre 15 y 19 años que equivalen al 10%; de 20 a 24 años 5 pacientes que corresponden al 25%; de 25 a 29 años 5 pacientes que también corresponden al 25% de los casos; en el grupo de edad de los 35 a 39 años se reportaron 2 pacientes que equivalen al 10%; en los grupos de edad de 40 a 44 años y de 45 a 49 años no se reportó ningún caso; y del grupo de 50 y más una paciente que representó el 5% de los casos.

**NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.
DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD.**

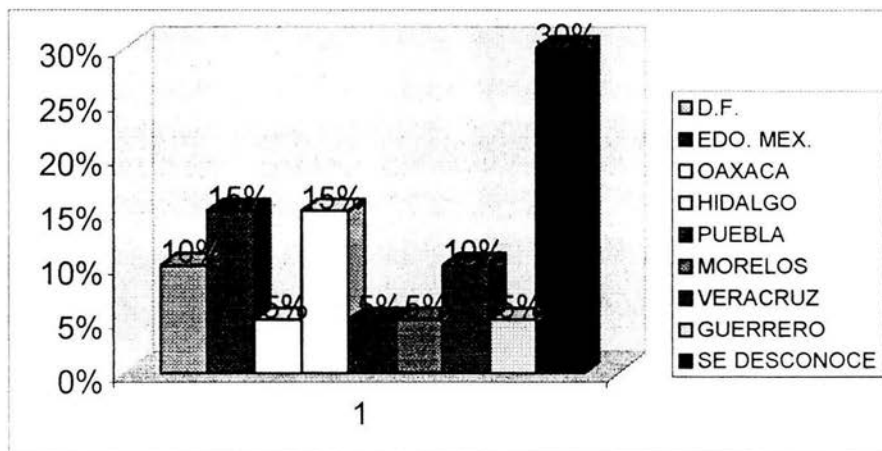


Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

Se evaluó el lugar de origen de las pacientes, ya que el Hospital de la Mujer, es uno de los centros de concentración que da servicio a la población abierta a nivel nacional.

De las pacientes originarias del D.F. se encontraron a 2 pacientes que corresponden al 10% de los casos; 3 del estado de México que corresponden al 15% de los casos; 3 pacientes originarias del estado de Hidalgo, que equivalen al 15% de los casos, 2 pacientes del estado de Veracruz, que equivalen al 10%; 1 paciente del estado de Oaxaca, 1 del estado de Puebla, 1 paciente del estado de Morelos, y 1 más del estado de Guerrero, que equivalen cada una de ellas al 5% respectivamente; el 30% de las pacientes, que equivale a 6 pacientes desconocemos su lugar de origen por no contar con el expediente clínico completo. Se expresan los porcentajes en la gráfica 4 de acuerdo al lugar de origen de las pacientes. Gráfica 4.

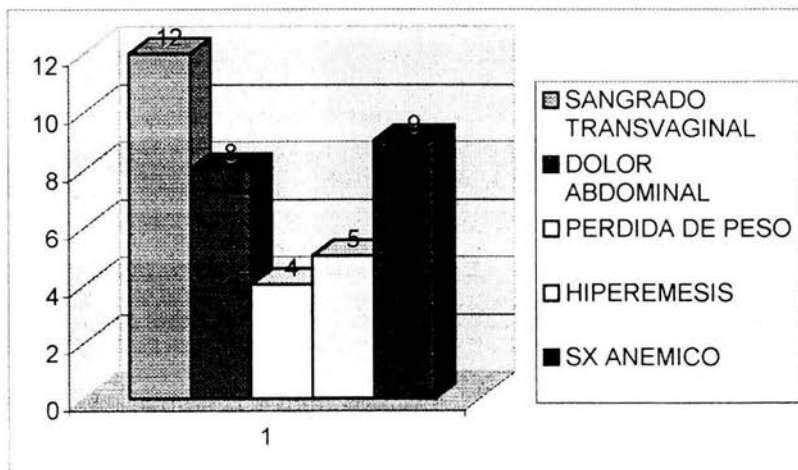
LUGAR DE ORIGEN DE CADA PACIENTE.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

El principal motivo de consulta e ingreso a este Hospital fue el sangrado transvaginal, ya que los presentaron 12 de 14 pacientes de las que conocemos su motivo de consulta correspondiendo el 85.7% de los casos; el dolor abdominal se presentó en 8 de las pacientes correspondiendo al 57.1% de las pacientes; la perdida de peso se observó en 4 pacientes siendo el 28.5% de la sintomatología asociada a su ingreso; la hiperemesis se observó en 5 pacientes correspondiendo al 35.7% de la sintomatología y en 9 pacientes se observó síndrome anémico correspondiendo al 64.2% de la sintomatología en este grupo de pacientes. Es importante mencionar que los ingresos aumentaron al presentarse el síndrome anémico secundario a toxicidad de la quimioterapia. Gráfica 5.

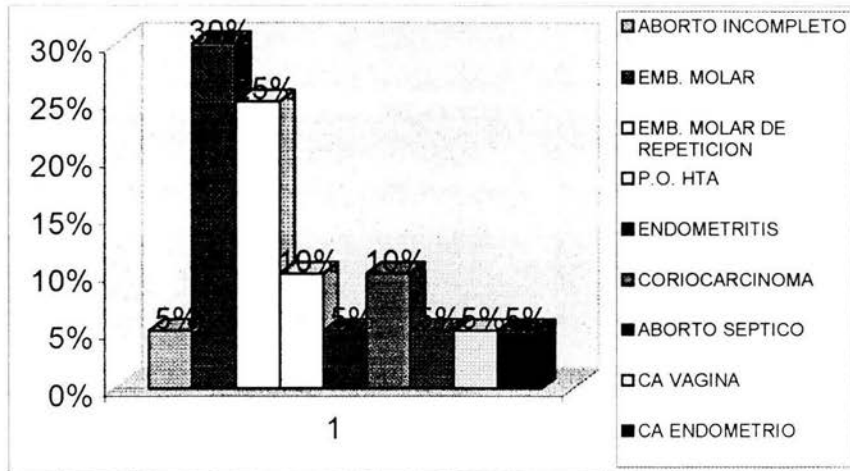
MOTIVO DE HOSPITALIZACION.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

El diagnóstico de ingreso hospitalario se evaluó para determinar la eficacia clínica y ultrasonográfica. Se encontró que 6 pacientes ingresaron con el diagnóstico de embarazo molar que equivale al 30% de los casos; 2 pacientes ingresan con diagnóstico de histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral realizada en otra institución que corresponden al 10%; 2 pacientes con diagnóstico de probable coriocarcinoma siendo el 10% de los casos; 5 con diagnóstico de embarazo molar de repetición que corresponde al 25% de los casos, una de las pacientes presentó los siguientes AGO gesta VI aborto molar III; 1 paciente con diagnóstico de aborto incompleto; 1 con diagnóstico de endometritis posterior a legrado uterino instrumentado secundario a aborto séptico; 1 paciente con diagnóstico de aborto séptico; 1 paciente con diagnóstico de cáncer de vagina y una más con diagnóstico de cáncer de vagina, cada una equivalente del 5% de los casos. Gráfica 6.

DIAGNÓSTICO DE INGRESO HOSPITALARIO.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

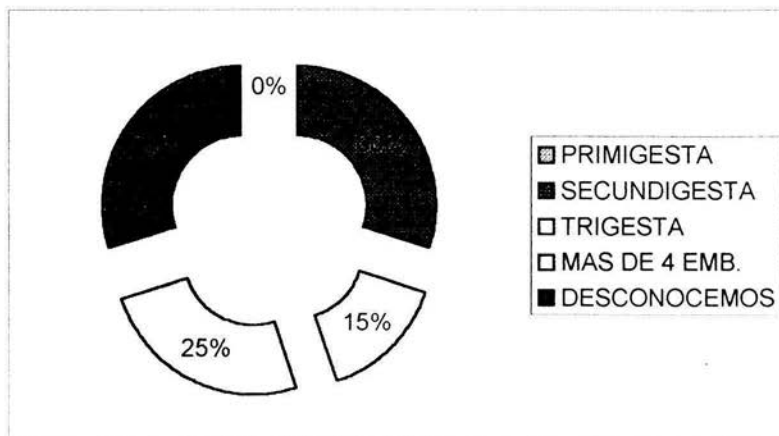
Evaluando el número de gestas encontrando que ninguna paciente fue primigesta; que la gran mayoría, 6 pacientes eran secundigestas correspondiendo al 30% de los casos; 3 de las pacientes eran trigestas equivalente al 15% de los casos; 5 de las pacientes multigestas equivalente al 25% de los casos y 6 de las pacientes se desconocen sus antecedentes gineco-obstétricos correspondiendo al 30% de los casos.

La presentación de la menarca en las pacientes, se observó la menor de 11 años y la mayor de 18 años de edad con una media de presentación de la menarca de 14.5 años de edad.

El inicio de vida sexual activa se observó encontrando que este iniciaba a los 14 años la menor y la mayor a los 24 años de edad, con una media para la edad de I.V.S.A. a los 19 años de edad.

También se evaluó el número de compañeros sexuales que habían tenido las pacientes en donde se encontró que 10 pacientes refirieron tener solo una pareja sexual correspondiendo al 50% de las pacientes en estudio; 2 pacientes reportaron dos parejas sexuales que corresponden al 10%; 3 de las pacientes refirió tres parejas sexuales correspondiendo al 15% de los casos, y 6 de las pacientes que desconocemos estos antecedentes, correspondiendo al 30% de las pacientes en estudio. Gráfica 7.

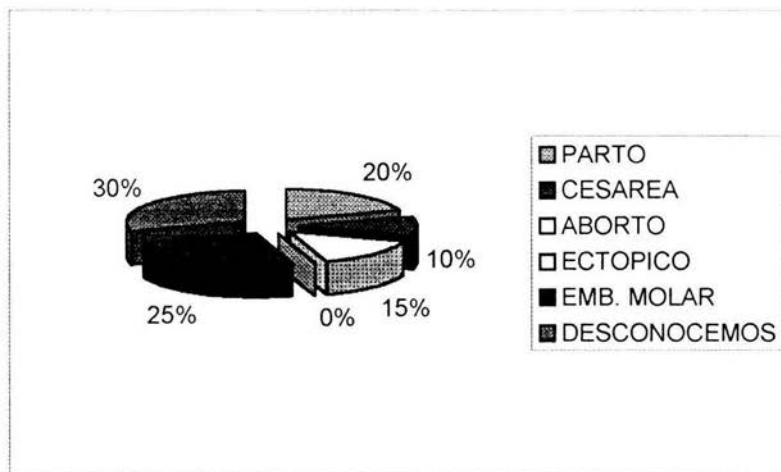
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS.



FUENTE: Departamento de estadística, archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

Uno de los puntos de mayor importancia en los antecedentes es el echo de haber presentado embarazos molares previos, encontrando los siguientes datos: 4 de las pacientes referian un parto previo que corresponden al 20% del grupo en estudio; 3 pacientes con abortos previos referidos verbalmente como incompletos sin reporte de patologia, que corresponden al 15% de los casos; 2 pacientes con evento obstétrico previo de cesárea sin antecedente de embarazo molar, correspondiendo al 10%; 5 pacientes con embarazo molar previo, una de las pacientes con su cuarto embarazo molar, esto corresponde al 25% de las pacientes en este estudio y 6 pacientes de las cuales desconocemos estos antecedentes, equivale al 30% de los casos. Gráfica 8.

EVENTO OBSTÉTRICO PREVIO.



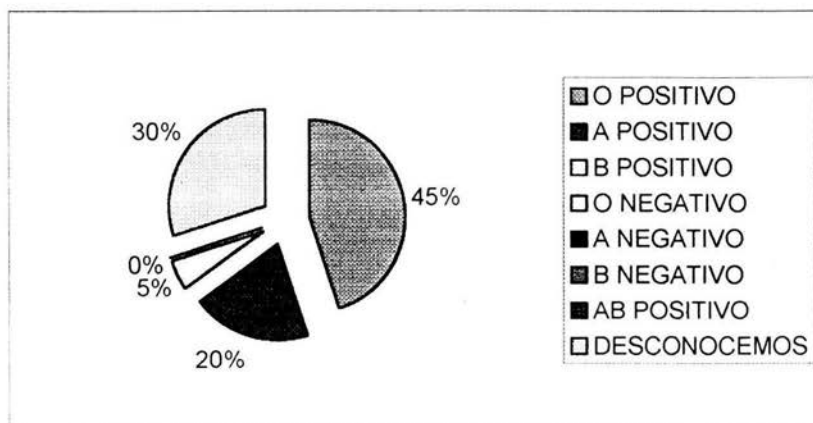
FUENTE: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

Otra de las variables de estudio, es el grupo sanguíneo y factor Rh en donde encontramos los siguientes datos: todas las pacientes que contaron con esta variable el factor Rh fue positivo; en lo que corresponde a grupo de sangre, 9 pacientes tuvieron sangre tipo "O" que corresponde al 45% de los casos; 4 pacientes con grupo de sangre "A" correspondiendo al 20%; 1 paciente con grupo de sangre "B" que corresponde al 5% de los casos.

También se evaluó la biometría hemática de estas pacientes encontrando que 9 de las pacientes a su ingreso al hospital presentaban anemia correspondiendo al 45% de los casos; 5 de las pacientes con niveles aceptables de hemoglobina, correspondiendo al 25% y 6 pacientes de las que desconocemos su estado de salud al su ingreso. Para la química sanguínea y los tiempos de coagulación se encontraban dentro de parámetros normales. Sólo en las pacientes en quienes se sospechaba de desequilibrio hidroelectrolítico y alteraciones hepáticas se solicitaron estos estudios por lo que no todas las pacientes cuentan con ellos.

La determinación de hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta encontrados como máximos fueron de 1,050,000mUI/ml, que correspondieron a un caso de Tumor trofoblástico de lecho placentario, y como mínimo de 800 mUI/ml. que correspondió a una paciente con coriocarcinoma. Gráfica 9.

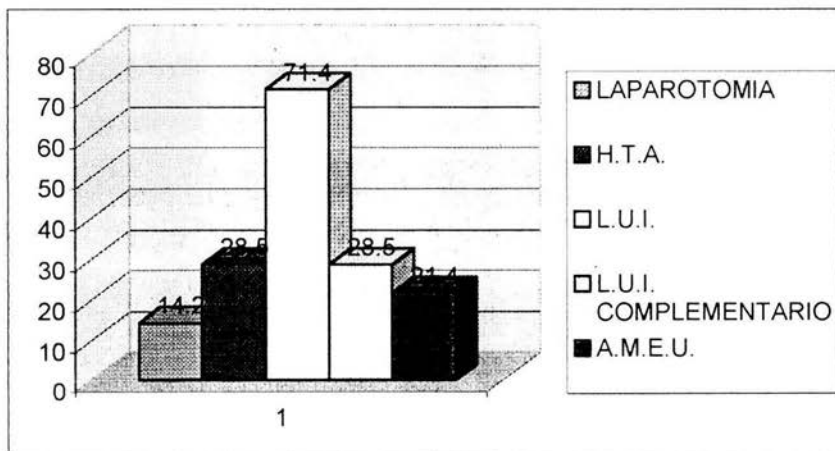
GRUPO SANGUÍNEO MATERNOS EN LA
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

Los métodos necesarios para la evacuación del útero de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional para su tratamiento se registran en esta gráfica colocando los porcentajes de utilización de los mismos, recordando que a todas las pacientes se le realizó más de un procedimiento quirúrgico. Se observó que 2 pacientes requirieron de laparotomía exploradora, una paciente programada para histerectomía con pelvis congelada y otra paciente con síndrome doloroso abdominal secundario a perforación uterina posterior a legrado, lo que corresponde al 14.2% de los casos; 4 pacientes requirieron para su tratamiento de histerectomía total abdominal corresponde al 28.5% de los casos; en 10 pacientes se realizó L.U.I. correspondiendo al 71.4% de método requerido para tratamiento de estas pacientes; en 4 pacientes más fue necesario el L.U.I. complementario por retención de restos en cavidad uterina lo que corresponde al 28.5% de los métodos utilizados y el A.M.E.U. utilizado en 4 pacientes que corresponde al 21.4% de los métodos utilizados para tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional. Es importante mencionar que dos pacientes ingresaron a este Hospital ya histerectomizadas por hemorragias incoercibles durante la evacuación uterina. Gráfica 10.

MÉTODOS DE EVACUACIÓN Y PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS NECESARIOS EN PACIENTES CON NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.



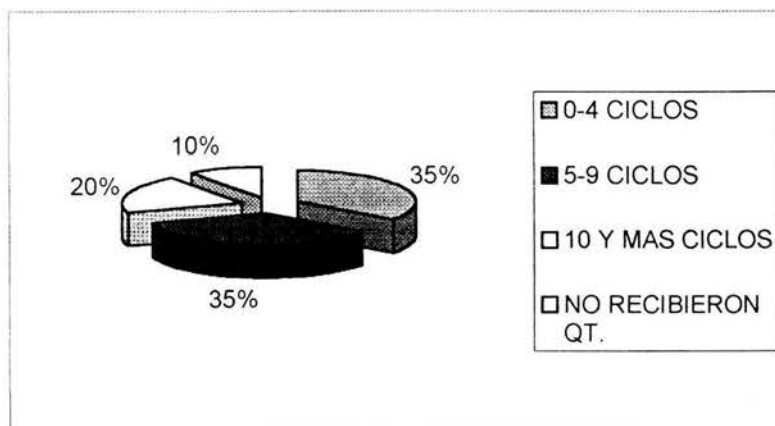
Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

En el grupo de estudio de las 20 pacientes sólo a 18 se les administraron ciclos de quimioterapia que es el 90% de los casos, el 10% restante equivale a 2 pacientes que por la gravedad de su enfermedad fallecieron antes de recibir la quimioterapia.

De las 18 pacientes que si recibieron quimioterapia 7 recibieron de cero a cuatro ciclos que equivalen al 35% de las pacientes, tres de ellas están en tratamiento aún (una paciente con etoposido y cisplatino); 7 pacientes más con aplicación de 5 a 9 ciclos que equivalen al 35%; más de 10 ciclos recibieron 4 pacientes, dos de ellas con cambio de agentes (EMA-CO) con enfermedad refractaria a tratamiento, equivalen al 20% de los casos.

Se evaluó la respuesta a la quimioterapia y se observo que el 25% de las pacientes se negativizo la HGC en un lapso en promedio de 12 meses, del 15% desconocemos su evolución ya que no cuenta con expediente y seguimiento, el otro 60% tiene sobrevida menor a 5 años. Gráfica 11.

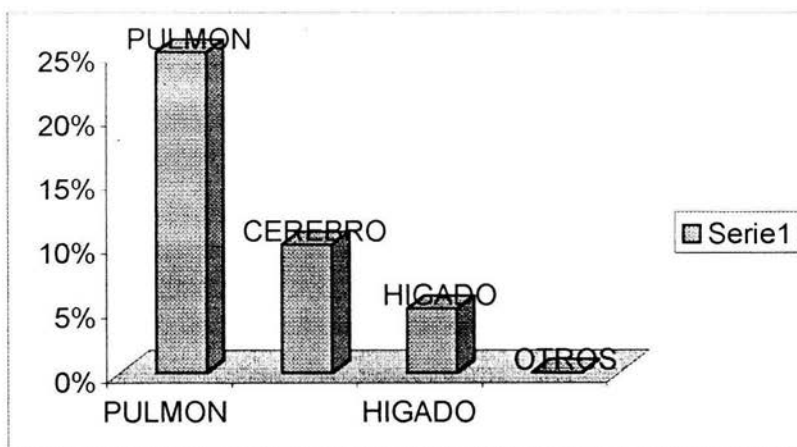
NUMERO DE CICLOS Y RESPUESTA DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

De las 20 pacientes que reporta este estudio sólo 6 presentaron enfermedad metastásica, que corresponden al 30% de los casos. El mayor número de metástasis se localiza a nivel del pulmón con 5 pacientes equivale al 25%; 1 paciente con metástasis a hígado (simultáneamente con metástasis a pulmón), que corresponden al 5% de los casos y 2 pacientes con metástasis a cerebro equivale al 10%, una paciente con metástasis a cerebro también con metástasis a pulmón. Gráfica 12.

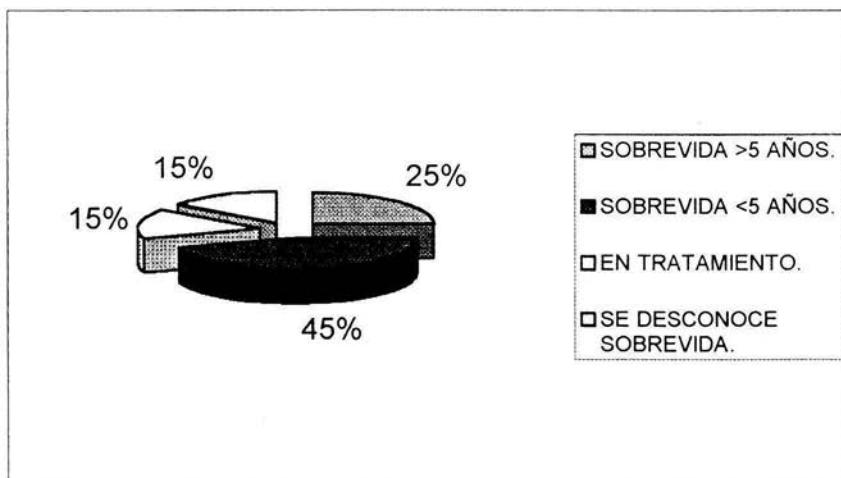
PACIENTES CON NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL LOCALIZACIÓN Y FRECUENCIA DE METASTASIS.



Fuente: Departamento de estadístico y archivo clínico del Hospital de la Mujer S. S.

Dentro de las variables esta reportar la sobrevida de estas pacientes. Del total de las pacientes fallecen 9 durante el tratamiento, con una sobrevida menor a 2 años, siendo el 45% de los casos; sólo 5 pacientes se reportan con sobrevida mayor de 5 años equivalente al 25%, de estas pacientes una de ellas presenta después del tratamiento embarazo normoevolutivo; 3 de las pacientes en tratamiento con sobrevida menor de 5 años que corresponden al 15% de los casos, y 3 pacientes que desconocemos sobrevida ya que no continuaron con tratamiento y 7 o no contamos con expediente completo, una de las pacientes gesta III aborto II nuevamente presenta embarazo molar y solicita resumen para tratamiento en otra institución. Gráfica 13.

PORCENTAJE DE SOBREVIDA EN LAS PACIENTES CON NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.



Fuente: Departamento de estadística y archivo clínico del Hospital de la Mujer S.S.

ANALISIS DE RESULTADOS.

La Neoplasia trofoblástica gestacional se conoce desde la antigüedad. Actualmente este término es el que habitualmente se aplica al coriocarcinoma y a los tumores relacionados, es considerada como la neoplasia ginecológica maligna con mayores posibilidades de curación.

Se ha observado un aumento significativo de la incidencia de mola en mujeres de 15 años y menos y en mujeres con 40 años y más. No parece existir diferencia entre pacientes con embarazo molares y pacientes con embarazo normales.

La incidencia reportada de coriocarcinoma a nivel mundial es del 1/10 000 casos de neoplasia trofoblástica gestacional. En el Hospital de la Mujer S.S. reportado en el 2002 es del 3.81 x 1000 embarazos y una frecuencia de 1:262 abortos.

En nuestro Hospital observamos una incidencia de 1.2 x 1000 embarazos y una frecuencia de 1:81 055 abortos, distribuyéndose de la siguiente forma:

- ❖ Mola persistente: 30%.
- ❖ Mola Invasora: 15%.
- ❖ Coriocarcinoma: 45%.
- ❖ Tumor trofoblástico del lecho placentario: 10%.

Nosotros describimos estos porcentajes de presentación y no encontramos bibliografía para comparar resultados.

Se observa que de acuerdo a los grupos de edades, la mayor frecuencia en la que se presenta la neoplasia trofoblástica gestacional es entre los 25 y los 40 años, equivalente al 75% (15 pacientes). Comparado con otros autores que refieren el 72.2%, similar a lo reportado en nuestro estudio. También se ha descrito un aumento significativo de la incidencia de embarazo molar en mujeres de 15 años o menores y en mujeres de 40 años o más. No parece existir diferencia entre pacientes con embarazo molar y en pacientes con embarazos normales.

Encontramos una presentación en estos diez años de revisión de la neoplasia trofoblástica gestacional sin existir uniformidad y sin encontrar correlación entre éstos.

Los años en que se diagnosticaron mayor número de pacientes fue en 1996 y en el 2001 cada uno con cuatro pacientes diagnosticadas.

A su vez, las entidades que muestran un mayor índice de presentación, son los Estados de México e Hidalgo, cada uno con un 15% del total de casos. No se describe en nuestros antecedentes estudiados particularidad que nos revele importancia clínica. Pensamos que la colindancia de estas entidades con nuestro centro hospitalario sea la causa. Cabe mencionar que el nivel socio-cultural y económico en estos estados ocasiona en sus habitantes, altos índices de desnutrición, condición descrita que es predisponente en el desarrollo de esta enfermedad.

Las manifestaciones clínicas que deben tomarse en cuenta para sospechar la neoplasia son flujo hemático continuo o intermitente que se evidencia alrededor de las 12 semanas de aspecto achocolatado, agrandamiento uterino fuera de proporción con respecto a la duración del embarazo, ausencia de partes fetales a la palpación y de ruidos cardiacos fetales aún cuando el útero pueda estar agrandado a nivel del ombligo o más, aspecto ecográfico característico, un nivel de gonadotropina coriónica mayor que el esperado para el estadio de la gestación e hiperemesis gravidica. Con lo anteriormente expuesto podemos describir las manifestaciones clínicas por las cuales las pacientes presentadas en este trabajo, acudieron por presentar al menos dos de los síntomas mencionados que corresponden al 92.1%.

El sangrado transvaginal es el síntoma que con mayor frecuencia se presentó en las pacientes que corresponde al 85.7%, el síndrome anémico, el dolor abdominal y la pérdida de peso fueron otros de los síntomas acompañantes de la enfermedad.

No tenemos diferencia significativa con lo descrito en la bibliografía aunque se menciona el crecimiento uterino mayor a la edad gestacional y la hiperemesis como causas frecuentes de consulta.

Respecto al diagnóstico de ingreso, el 45% de las pacientes se ingresó con diagnóstico de embarazo molar. Otros diagnósticos de ingreso fueron aborto incompleto, endometritis, cáncer de vagina y endometrial, representando estos diagnósticos el 55% restante. Para poder hacer el diagnóstico lo más importante es sospecharlo y enseguida realizar la cuantificación del marcador tumoral específico, que para esta patología se utiliza la gonadotropina coriónica fracción beta. Todas las pacientes tuvieron cuantificaciones a su ingreso en donde se reportó la mayor de 1,050,000 mUI/ml. y la menor de 800mUI/ml.

En la bibliografía se menciona que los antecedentes gineco-obstétricos no son de importancia para la presentación de neoplasia trofoblástica gestacional. En este estudio corroboramos en nuestra gráfica de antecedentes gineco-obstétricos es prácticamente equitativa con respecto al número de embarazos, es importante mencionar que desconocemos el 30% de los antecedentes de las pacientes, el resto se subdivide entre un 30% que es el mayor para las secundigestas.

Más que el antecedente gineco-obstétrico el evento obstétrico inmediato previo es relevante para el desarrollo de la neoplasia trofoblástica gestacional, refiere la literatura como antecedente de riesgo un embarazo molar previo del 39 al 78%, aborto previo 30%, embarazo normal 20%, embarazo ectópico 0.5%. Nuestras pacientes previamente habían padecido embarazo molar en el 25% de los casos, no se presentó el antecedente de embarazo ectópico previo y en las pacientes con antecedente de aborto incompleto no contamos con reporte histopatológico para corroborar este hecho. Los resultados presentados coinciden con lo reportado en la bibliografía.

Se ha descrito que el grupo sanguíneo "A" y el factor Rh positivo son los más frecuentes en neoplasia trofoblástica gestacional. Observamos que el grupo sanguíneo "O" y factor Rh positivo fue el mayormente reportado en un 45% de nuestros casos.

Dado que es diferente con los reportes de otras áreas geográficas en donde coincide que la mayor frecuencia se agrupa en el tipo A positivo.

Con respecto al manejo de las pacientes diagnosticadas con neoplasia trofoblástica gestacional coincidimos con los procedimientos ya protocolizados, el uso de legrado uterino instrumentado se utilizó en un 71.4%, y en un 28.5% se requirió un legrado uterino instrumentado complementario, sólo ocasionalmente utilizamos la aspiración manual endouterina (AMEU) siendo este el método de elección para la evacuación uterina referido en la bibliografía.

La Histerectomía total abdominal y la laparotomía exploradora se utilizaron en el 28.5% y 14.2% respectivamente. Estos métodos se utilizaron como tratamiento a incidentes presentes durante la realización de la evacuación uterina, en donde se presentó perforación uterina o hemorragia incoercible. A este respecto no encontramos reportes en la bibliografía.

La piedra angular del tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional es la quimioterapia, contamos con una serie de factores histopronósticos para adecuar dicho tratamiento y esperar una respuesta favorable. Sin embargo la conducta biológica de la enfermedad predispone a que el número de ciclos de quimioterapia sea variable. La mayor parte de nuestras pacientes respondió con los primeros 10 ciclos de quimioterapia. El 35% de los casos requirió de 0 a 4 ciclos y el otro 35% de los casos requirió 5 a 9 ciclos. Lo que nos hace suponer que la diferencia es similar a la encontrada en la bibliografía y que nosotros no definimos por no contar con toda la infraestructura para la estadificación de estas pacientes y con esto catalogarlas en pacientes con mayor o menor riesgo.

Con relación al esquema de quimioterapia utilizando en el Instituto Nacional de Cancerología se han tenido buenos resultados en el control de la enfermedad con Etoposido y Actinomicina D; con una remisión del 85% de estas se presentan antes de los 18 meses de tratamiento. En nuestra experiencia esto no sucede así ya que el porcentaje de sobrevida a 5 años es del 25% con un alto porcentaje de mortalidad del 45%. Las pacientes con enfermedad a Sistema Nervioso Central alcanzan una remisión de la enfermedad de hasta el 60% en el Instituto Nacional de Cancerología. Nosotros observamos una mortalidad alta en este tipo de pacientes en las que se presentó enfermedad metastásica a cerebro, dos pacientes que equivalen al 10% de los casos y en ambas hubo deceso.

La sobrevida después de tratamiento con quimioterapia el 45% de nuestros pacientes no sobrevivieron más de 5 años, solo el 25% sobrevivió más de 5 años, en un 15% desconocemos el dato por no continuar las pacientes en tratamiento y control, actualmente tenemos un 15% en tratamiento. Nuestros resultados no son acordes con los porcentajes de curación obtenidos en otros centros, en donde obtienen hasta el 85% de remisión con sobrevida mayor a 5 años y remisión aún con metastásis de hasta el 60% con un 13% de recurrencia y enfermedad refractaria al tratamiento.

Estos resultados son producto de diferentes motivos en el trayecto del tratamiento de nuestras pacientes. Pensamos que influye que no contamos con una clínica establecida de estudio de neoplasia trofoblástica gestacional, lo cual da lugar a que nuestras pacientes sean diagnosticadas y protocolizadas insuficientemente y tardamente. Aunado a la falta de infraestructura para realizar estudios diagnósticos de extensión oportunamente; con lo cual el resultado quizás impide obtener la experiencia suficiente en el tratamiento. Nosotros sugerimos la formación de una clínica para el tratamiento de neoplasia trofoblástica gestacional, la cuál daría como resultado que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de nuestras pacientes sería un protocolo individualizado y con esto se lograría una mayor respuesta de participación por parte de las pacientes, una mayor respuesta y concientización de su enfermedad para dar el resultado final. *mayor apego en la evolución del tratamiento hasta lograr la curación.*

Otro punto de discordia es si la neoplasia trofoblástica gestacional es de incumbencia para el gineco-obstetra ó el oncólogo ocasiona retardo en el inicio del manejo.

CONCLUSIONES.

1. Las pacientes deben de etapificarse clínicamente y de acuerdo a los criterios de la FIGO, para poder reconocer a las pacientes de alto riesgo, en las cuales se elige quimioterapia con agentes múltiples.
2. Todos los procedimientos obstétricos vinculados con pérdidas gestacionales tempranas y tardías deben contar con un estudio histopatológico, para corroborar el diagnóstico.
3. Dicho diagnóstico dará la pauta en el tratamiento óptimo e individualizado en cada paciente.
4. Las pacientes deben de ser tratadas de manera conjunta por especialistas quienes elegirán el protocolo de manejo.
5. El tratamiento debe ser establecido de forma individualizada según el cuadro clínico, la estirpe histológica y los factores de riesgo que la paciente presenta.
6. La enfermedad metastásica a cerebro es de mal pronóstico, presentando las pacientes una evolución desfavorable con resultados desalentadores a pesar de la quimioterapia con agentes múltiples.
7. La supervivencia a 5 años se ha reportado en este hospital del 25% siendo menor de lo reportado en la literatura, probablemente influyan en este punto el bajo nivel socio-cultural y económico de nuestras pacientes, así como la falta de Centros Médicos especializados que se ocupen de informar, prevenir, diagnosticar y tratar oportunamente esta patología.
8. Además de recordar que el hecho del estado de salud previo, influye sobre manera en la agresión tóxica de la quimioterapia. Esto representa un incremento en el número de ingresos cama necesarios para corrección del síndrome anémico y mejora del estado hemodinámico de las pacientes consecuencia de la toxicidad al tratamiento.
9. Es necesario mejorar e implementar el protocolo de estudio para poder establecer tratamientos efectivos y obtener así resultados similares reportados en la literatura. Podemos concluir que la neoplasia trofoblástica gestacional es potencialmente curable, a pesar de la enfermedad metastásica, aunque las condiciones de pobreza, desnutrición y analfabetismo de nuestras pacientes influyen en la respuesta y eficacia del tratamiento quimioterápico.

RESUMEN

Desde Hipócrates la neoplasia trofoblástica gestacional ya era conocida, por los médicos de la época, quien la describió como hidropesía del útero y la atribuyó al agua insalubre; hasta nuestros días continuamos con muchas interrogantes y algunos esclarecimientos a cerca de esta enfermedad, pese al tiempo aún desconocemos exactamente por que se presenta y otras interrogantes más.

La enfermedad trofoblástica gestacional se define como aquel tumor materno de origen fetal con actividad hormonal cuantificaba que puede regresar espontáneamente y que en su forma maligna (coriocarcinoma) es el único tumor que puede ser curado con quimioterapia; que presenta una degeneración hidrópica y avascular de las vellosidades coriónicas con diferentes grados de anaplasia o displasia.

La enfermedad trofoblástica gestacional engloba un espectro de condiciones interrelacionadas que unen cambios proliferativos desde una fertilización anormal hasta una lesión altamente maligna como el coriocarcinoma.

Han sido descritas cuatro entidades clínico patológicas: embarazo molar (completas y parciales), mola invasiva (corioadenoma destruens), tumor placentario trofoblástico y coriocarcinoma.

Se desconoce la etiología de la enfermedad trofoblástica gestacional, se han observado alteraciones cromosómicas, inmunológicas, y la presencia de factores predisponentes para el desarrollo de esta patología.

La enfermedad trofoblástica gestacional se expresa biológicamente a través de su marcador hormonal, la gonadotropina corionica humana en su fracción beta (específica) La cual nos hará sospechar de una enfermedad trofoblástica gestacional, cuando se encuentre en niveles superiores a los de un embarazo normal. Este marcador tumoral es el que da la pauta en esta entidad para la toma de desiciones, ya que al continuar elevada o persistir, se debe descartar la posibilidad de la malignidad.

Para el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional, debemos de sospechar la presencia de esta entidad y corroborarla por estudio histopatológico, otro de los nuevos métodos es el ultrasonido con modo doppler uno de los más utilizados en la actualidad.

La quimioterapia es la piedra angular del tratamiento y los niveles hormonales de la gonadotropina corionica humana son el marcador específico para el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad, lo cual nos indica que si no disminuyen y / ó se mantienen elevados podremos intuir la presencia de una mola maligna.

Existen varias clasificaciones, una es la clasificación clínica de la FIGO que nos sirve para la etapificación de los tumores trofoblásticos gestacionales, esto nos va a poder dar mayor información sobre la gravedad de la paciente, ya que pueden existir metastasis y el inicio de tratamiento quimioterapéutico debe ser inmediato ya que como sabemos es una de las pocas neoplasias con un alto porcentaje de curación, el 80%; en manos expertas y con la tecnología que se requiere.

Actualmente contamos con tratamientos muy avanzados en quimioterapia cuando la resistencia a los agentes quimioterapéuticos se presentan podemos realizar cambio de nuevos esquemas y uso de radioterapia en pacientes con metástasis a cerebro. Sin embargo debemos recordar que los esquemas de quimioterapia también presentan en muchos de los casos toxicidad.

Otra de las causas por las que las pacientes no se adhieren al tratamiento, es el nivel socioeconómico de la gran mayoría de nuestras pacientes, en los que la desnutrición y los malos hábitos higiénico dietéticos empeoran sus condiciones de salud.

En esta revisión del Hospital de la Mujer, podemos observar que nuestra experiencia en el manejo adecuado de este tipo de pacientes es muy escaso, así como de los pobres resultados en cuanto a curación, por lo que es necesario, implementar nuevas estrategias como estadificar a las pacientes, hacer una clínica conjunta de neoplasia trofoblástica gestacional para el óptimo control de esta neoplasia con altos índices de curación.

BIBLIOGRAFIA.

1. Atrash HK, Hcgue C.j. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation, AM J. Obstet Gynecol 1986; 154 pag. 906 a 909.
2. Freedman RS, Tortolero-Luna G, Pandey DK, et al. Malpica A, Gestational Trophoblastic Disease. Obstet Gynecol Clin Nort Am. 1996; 23(2): 545-71
3. 3.Recent Advances in Gestational trophoblastic Disease. Hematology Oncology Clinics North América. 1999.
4. Gestational Trophoblastic Disease. NIC 1999.
5. Ayala AR. Embarazo molar. Ginecología y obstétrica México 1989; 57 pag.139a 141
6. Badia J.I. Enfermedad del trofoblásto. Hospital maternal la paz, Madrid España. 1997
7. Bagshawe KD, Lawier SD, Paradinas FJ, Dent J, Brown P, Boxer GM: Gestational
8. trophoblastic tumours following initial diagnosis of partial hydatidiform mole . Lsneet 1990; 335 390
9. Bagshawe KD. Enfermedad trofoblástica metastásica de alto riesgo ginecologia y obstetricia temas actuales 1988 529-542
10. García C. Y. Incidencia de la Enfermedad Trofoblástica gestacional en el hospital Hospital de la Mujer, Revisión de 12 años Tesis año 2002.
11. Balasch J: Mola hidatiforme. En balasch cortina J.: Casos clínicos Obstetricia y Ginecología Vol.II Masson-salvat Medicina Barcelona España, 1990.
12. 11.Berkwitz RS, Goldstein DP: Diagnosis and management of the primary hydatidiform mole. Obstet Gynecol. Clin. 1988 15: 491
13. 12.Bracken MB. Incidence and etiology of hydatidiform mole: an epidemiological review J. Obstet Gynecoll 1987; 94: 1123-1135
14. Bonfante R. In block hysterectomy. Institutional experience of 6 years. Ginecología y obstetricia México 1997 jun 65 239-242
15. 1 4. Cabrillo RE. Dans FM. Embarazo molar Hospital Materna La Paz. Madrid 1996.
16. Calero F. Tumores trofoblásticos gestacionales. Fundamento de oncología ginecológica. pag. 435-438 Edición Diaz de Santos S. A. Madrid 1986
17. Calero F: Enfermedad trofoblástica gestacional. Actualidad Obstetricia. Ginecol. Vol 1, No. 4, pag 3-20 1989
18. Callen Evolución ecográfica de la enfermedad trofoblástica gestacional 1994 : 419-425
19. Coleman BG Ultrasonografía en embarazo en fase temprana. Clínica de Ginecología y obstetricia 1988; 3-16.
20. Chase JS. First trimester serum levels of the beta-subunit of human chorionic gonadotropin in tubal molar pregnancy. AM J obstat Gynecol 1987, 157-1
21. Dexeus Tratado de obstetricia Vol. II Cap. VII: 71-79
22. DiSaia-Creasman. Oncología Ginecológica Clínica. Neoplasia trofoblástica gestacional cuarta edición 1994 : 210-237
23. Durfee RB. Complicaciones del embarazo. Benson México manual, moderno 1986:700-726
24. Fernández F. Enfermedad trofoblástica gestacional Revista de Perinatología 1986: 19-22
25. FIGO boletin informativo Revisión de los estadios cinicos de la enfermedad trofoblástica gestacional. 1994
26. Fisher RA. Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles. Stimated by locus specific minisatellite and y chromosome-specific in probes Hum Genet 1989; 82 ; 259-263

27. Germa Jr, Begent RHT. Enfermedad trofoblástica maligna gestacional. Perinatología, Tomo 11 1ra edición Pag. 85-120 Barcelona, 1989
28. Goldstein DP, Berkowitz RS. Staging system for gestational trophoblastic tumors. J. Reprod med. 1994 29:792
29. Güit., Yilmaztark A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University J.
30. Obstet Gynecol Reprod-Biol 1997 Jul 74 (1) 37-40
31. Hammond CB. Neoplasia trofoblástica gestacional. Historia de los conocimientos actuales Ginecología y obstetricia Temas actuales Madrid 1988 431-440
32. Hankings GD. Trophoblastic embolization during molar evacuation central hemodynamic observations Obstet Gynecol 1987; 69: 369-371
33. Herting AT Hydatidiform mole A. Genesis Human Trophoblastic 1968, -225-238
34. Jones WB. integración de la intervención quirúrgica y otras técnicas para el tratamiento de las lesiones malignas trofoblásticas Ginecología y obstetricia 1988 563-574
35. Khazaeli MB. Radioinmunoasay of free beta-subunidad of Hcg in diagnosis of high-risk and low-risk of gest,tional trophoblastic disease. Am J obstet Gynecol 1989; 160: 44
36. Lage JM. Flow Cytometric analysis of DNA content in partial hydatidiforme moles with persistent gestational trophoblastic tumor. Obstet Gynecol 1991; 77: 111-111
37. Lejarcegui ja: Enfermedad trofoblástica. Obstétrica 3ra. Edición Salvat. Barcelona 1988 pag. 306-340
38. Lemon M. Función tiroidea en la enfermedad trofoblástica J. Obstet I Gynecoll987; 94: 1084-1088
39. Lurain JR. Pronostic Factors in gestational trophoblastic tumors: A proposed I new scoring system ba.sed in multivariate analysis AM J Obstet Gynecol 1991; 164611-625
40. Messerli: Factores de riesgo de la enfermedad trofoblástica gestacional Am I J. Obstet Gynecol 1985; 153 294-300
41. Mortakiss "poor prognosis" Enfermedad trofoblástica gestacional metastásica Obstet Gynecol 1990 76:272-277
42. Morrow CP. Enfermedad trofoblástica gestacional metastásica de bajo riesgo Ginecología y Obstetricia Temas actuales 1988:519-527
43. Norvak-Woodruff. Patología. Ginecología y obstetricia Mola hidatidiforme y coriocarcinoma 1982; 657-694
44. Norvailis Patología benigna. Historia de la Ginecología y Obstetricia.:71- 74
45. Ozturk M. Diferential production of human chorionic gonadotropin and. Free subunits id gestational trophoblastic disease, Am J. Obstet Gynecol 1987: 158: 193-198
46. Parazzini. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1988;158: 93-100.
47. Gestacional Trophoblastic Disease. Seminar in Oncology. Vol. 22 No. 1 February 1999.
48. newlands E. And Goldstein D. Gestational Trophoblastic Disease. Hematology Oncology Clinics of North America. Vol. 13 No. February 1999.
49. Berkowitz R. And Goldstein D. Gestational Trophoblastic Diseases. Hoskins W. Principns and Practice of Gynecologic Oncology. Third Edition. Lippinott Williams and Wilkins 2001.
50. Mutch DG, et al: Recurrent gestational trophoblastic disease; experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. Cancer 66(5); 978-982. 1990.
51. Small W. Et al; Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic diseas Journal of Clinical Oncology 12(12); 2737-2742, 1994.