NEOPLASIAS TROFOBLASTICAS — 1963 - 1971

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CALDAS - UNIVERSIDAD DE CALDAS - FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA. — Manizales, Diciembre de 1971.

Dr. Luis Alfonso Sierra Garzón*
Dr. Carlos Alberto Esparza Duque**
Dr. Octavio Vélez Ramírez***
Dr. Eduardo Mejía Rojas****
Dr. Humberto Góngora Sánchez*****

Introducción

En los últimos 7 años se han publicado en la literatura nacional seis estudios sobre neoplasias trofoblásticas (Acosta-Bendek, Valencia y cols., Acosta Bendek, Zabaleta y Milanés, Vergara y Ramírez, Duarte y cols.) los cuales ponen de manifiesto el creciente interés que se viene prestando a estas entidades dentro de la especialidad.

Valencia y cols. (39), realizaron en 1963 una revisión de 91 casos de embarazos molares y de un coriocarcinoma, tratados en el Hospital Universitario de Caldas entre el 1º de Enero de 1957 y el 30 de Junio de 1963. Nos sorprendió entonces el hecho de haber encontrado en nuestro Hospital una incidencia de un embarazo molar por cada 155 embarazos atendidos, cifra superada tan solo por la de Acosta-Sison (4) en Filipinas, de 1 x 145. Aunque la incidencia hospitalaria no corresponde exactamente a la incidencia real de estas entidades dentro de una comunidad determinada (8) debido a un fenómeno de "selección" inevitable, sí constituye un

índice de la importancia que ellas tienen dentro del conjunto de nuestra patología obstétrica. Es bien conocido el hecho de la imposibilidad en que nos encontramos de determinar el número exacto de embarazos en nuestra comunidad, ya que muchos de ellos son atendidos en forma domiciliaria por personal empírico y otro gran número corresponde a abortos que terminan fuera del hospital.

Las neoplasias trofoblásticas constituyen un caso verdaderamente singular dentro de la oncología puesto que se trata de tumores cuya estructura genética es diferente de la del huésped ya que contienen material genético de origen paterno y materno y corresponden a un injerto allogénico en la madre (35). Esto plantea interesantes problemas de histocompatibilidad e inmunológicos cuya investigación probablemente será de utilidad para el esclarecimiento de la

* Jefe, Unidad Obstétrica. Profesor Asistente.

** Profesor Docente Especial.

*** Profesor Asociado.

**** Profesor Asistente. Ad honorem.

***** Profesor Docente Especial.

etiología y el tratamiento de estas enfermedades.

En los últimos 15 años se han logrado progresos substanciales en cuanto al diagnóstico precoz, al tratamiento eficaz y al control adecuado de las neoplasias trofoblásticas, que nos obligan a realizar una evaluación de nuestras conductas y recursos diagnósticos y terapéuticos con el fin de actualizarlos y perfeccionarlos en la medida de nuestras posibilidades.

Las anteriores consideraciones nos han movido a complementar el estudio realizado en 1963 con el actual que comprende el período de Julio 1º de 1963 a Junio 30 de 1971. Nos proponemos evaluar nuestras propias realizaciones y contribuir en esta forma a una mejor comprensión y manejo de estas entidades. Hemos tratado también de revisar los principales trabajos publicados en la literatura gineco-obstétrica de los últimos 3 años, con el fin de confrontar con ellos nuestros hallazgos y lograr así establecer pautas actualizadas de diagnóstico, tratamiento y control.

Material y Métodos

Se analizan las neoplasias trofoblásticas, benignas y malignas, tratadas primaria o secundariamente en el Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Universitario de Caldas, en el período comprendido entre el 1º de Julio de 1963 y el 30 de Junio de 1971.

Se encontraron en total 91 casos de embarazo molar, 6 casos de corioma destruens y 11 casos de coriocarcinoma.

El estudio es de carácter retrospectivo y adolece por tanto de las limitaciones inherentes a este tipo de investigación. En cada caso se analiza-

ron los aspectos siguientes: profesión, estado civil, estado socioeconómico, procedencia, edad, paridad, semana en la que empezaron los síntomas, intervalo transcurrido entre el primer síntoma y la consulta de la paciente, antecedentes patológicos generales, síntomas, signos, edad del embarazo en semanas, diagnóstico presuntivo, título máximo de gonadotropinas coriónicas, estudios radiológicos practicados, grupo sanguíneo y Rh, tratamiento, diagnóstico anatómopatológico, morbilidad asociada al tratamiento, intervalo transcurrido entre el tratamiento y la negativización de la prueba de Galli-Mainini cuantitativa, días de hospitalización y controles.

Otros aspectos solo fue posible analizarlos en un número limitado de casos. El intervalo transcurrido entre la negativización de la prueba de Galli-Mainini cuantitativa y una nueva positividad se estudió en 13 casos. El intervalo entre el diagnóstico de embarazo molar y la aparición de corioma destruens o de coriocarcinoma, en 13. La cantidad de sangre transfundida, en 57 casos. El intervalo entre el diagnóstico de embarazo molar y el siguiente embarazo, en 23 casos.

Se excluyen de este estudio las neoplasias trofoblásticas tratadas por médicos particulares, en el Servicio de Pensionados del Hospital y también los casos atendidos en el Instituto Colombiano de los Seguros Sociales, por cuanto los criterios de manejo no siempre se ciñen muy estrictamente a las normas establecidas en el Departamento de Gineco-Obstetricia.

Se excluyen además, las pacientes cuyo estudio histológico fue reportado simplemente como edema de las vellosidades o endometritis sincicial.

ESTADO SOCIOECONOMICO

- INDIGENTES
- HASTA 1.000 PESOS
- 1.000 A 1.499
- 1.500 A 2.499
- SIN DATOS

NEOPLASIAS TROFOBlasticas	
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CALDAS	
DEPARTAMENTO DE GINECO - OBSTETRICIA	
1963	1971

Resultados

En el período de estudio se atendieron en la Unidad Obstétrica del Hospital Universitario de Caldas 21.037 embarazos. De ellos 3.191 correspondieron a abortos, 91 a embarazos molares, 228 a ectópicos y 17.527 a partos.

De acuerdo con los datos anteriores las siguientes cifras relativas a incidencia de los diferentes tipos de neoplasias trofoblásticas.

1 embarazo molar x 231 embarazos	0,43 %
1 corioma destruens x 3.506 embarazos	0,03 %
1 coriocarcinoma x 1.913 embarazos	0,05 %
1 embarazo molar x 36 abortos	2,77 %
1 corioma destruens x 15 embarazos molares	6,59 %
1 coriocarcinoma x 11 embarazos molares	8,79 %

CUADRO Nº 1**PROCEDENCIA DE LAS PACIENTES**

Procedencia	Nº Casos	%
Manizales	64	59,80
Municipios de Caldas	37	34,60
Otras regiones	6	5,60
TOTAL	107	100,0

De los resultados anteriores vale la pena destacar únicamente los relacionados con el lugar de procedencia de las pacientes, el 59,8% procede de Manizales. Solo una tercera parte, de los restantes Municipios del Departamento de Caldas. En el estudio de 1963 se encontró que solamente el 33% de las pacientes procedía de Manizales.

CUADRO Nº 2**ESTADO SOCIOECONOMICO EXPRESADO EN TERMINOS DE INGRESO MENSUAL FAMILIAR, CONFORME A LAS PAUTAS EMPLEADAS EN EL SERVICIO SOCIAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CALDAS**

Ingreso mensual	Nº Casos	%
Indigentes	4	3,75
Hasta \$ 999,00	59	55,15
1.000 a 1.499	14	13,08
1:580 a 2.499	7	6,53
Sin dato	23	21,49
TOTAL	107	100,0

En la Tabla anterior hemos seguido el criterio cuantitativo que forma parte de la evaluación que se hace en el Servicio Social del Hospital de todas las pacientes. Pensamos que el ingreso familiar debe guardar cierta relación con las condiciones higiénicas y nutricionales de las pacientes y que puede servir por tanto como índice indirecto de estas últimas. Podemos observar que el 68,23% de las enfermas pertenecía a familias cuyos ingresos mensuales son inferiores a \$ 1.499,00 cifra ésta que teniendo en cuenta el tamaño promedio de la familia colombiana y el

CUADRO Nº 3**ANTECEDENTES PATOLOGICOS GENERALES Y OBSTETRICOS**

Antecedentes	Nº Casos	%
Sin dato	72	66,68
Abortos	26	24,07
Mola	2	1,85
Cardiovasculares	3	2,80
Nefropatías	1	0,92
Diabetes	1	0,92
Muerte fetal por isoimmunización. (Rh)	1	0,92
Esterilidad primaria	1	0,92
Epilepsia	1	0,92
TOTAL	108	100,0

EDAD DE LAS PACIENTES EN MOMENTO DE CONSULTA

EDAD	
A —	20 — 24
B —	15 — 19
C —	10 — 14
D —	5 — 9
E —	0 — 4
F —	35 — 39
G —	40 — 44
H —	45 — 49

Nº DE CASOS 106

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CALDAS	
DEPTO. GINECO — OBSTETRICIA	
1963 —	1971

costo actual de la vida es insuficiente para mantener un nivel higiénico y nutricional aceptable. El 55% pertenecía a familias con ingreso mensual inferior a los \$ 1.000,00.

Encontramos 2/3 partes de las historias "sin datos" sobre antecedentes, lo cual obviamente indica una notable deficiencia en la elaboración de las mismas.

Los abortos existían como antecedente en casi una cuarta parte de las pacientes.

Los demás antecedentes son esporádicos y aparentemente carecen de importancia en relación con la patología trofoblástica.

Merece destacarse el caso de una paciente con esterilidad primaria de 8 años, cuyo primer embarazo fue molar.

CUADRO N° 4

NUMERO DE EMBARAZOS EN QUE SE PRESENTO LA NEOPLASIA TROFOBLASTICA

N° del embarazo	N° Casos	%
1	15	13,90
2	20	18,51
3	9	8,33
4	6	5,55
5	14	12,96
6	8	7,40
7	4	3,70
8	3	2,80
9 o más	29	26,85
TOTAL	108	100,0

Podemos destacar que el 32,41% (35 casos) correspondió al primero y segundo embarazos. Le sigue en orden de frecuencia el 5° con 12,96% (14 casos).

En el estudio de Valencia y cols. (39) la máxima frecuencia se presentó en el 4° embarazo. Solo el 19,78%

(18 casos) en las dos primeras gestaciones.

CUADRO N° 5

EDAD DEL EMBARAZO EN SEMANAS DE ACUERDO CON LA FECHA DE LA ULTIMA MENSTRUACION

Semanas	N° Casos	%
6—7	4	4,21
8—9	16	16,83
10—11	8	8,43
12—13	14	14,73
14—15	12	12,63
16—17	18	18,94
18—19	6	6,32
20—21	9	9,47
22—23	3	3,16
24—25	2	2,11
26—27	2	2,11
28 o más	1	1,06
Sin dato	13	12,05
TOTAL	108	100,0

44 casos correspondientes a 40,74% fueron de embarazos comprendidos entre la 12ª y la 17ª semanas, es decir, de 3 a 4 meses.

Entre las 13 pacientes "sin dato" incluimos 3 casos de coriocarcinoma postparto, remitidas de otros municipios y en los cuales se desconoce la duración del embarazo.

El caso más temprano fue el de un embarazo de 7 semanas. El más tardío, de 30 semanas.

CUADRO N° 6

SEMANA EN QUE EMPEZARON A PRESENTARSE LOS SINTOMAS, DETERMINADA DE ACUERDO CON LA FECHA DE LA ULTIMA MENSTRUACION

Semana	N° Casos	%
1—4	5	4,62
5—8	27	25,00
9—12	21	19,44
13—15	22	20,40
17 y más	10	9,25
Sin dato	23	21,29
TOTAL	108	100,0

EDAD DEL EMBARAZO EN SEMANAS

- A — 6.7
- B — 8.9
- C — 10.11
- D — 12.13
- E — 14.15
- F — 16.17
- G — 18.19
- H — 20.21
- I — 22.23
- J — 24.25
- K — 26.27
- L — 28 y más

NEOPLASIAS TROFOBlasticas
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CALDAS
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
1963 — 1971

Se observa que el 64,84% de los casos (70 pacientes) empieza a presentar sintomatología entre la 5ª y la 16ª semanas del embarazo.

Solo hubo un caso excepcional cuyos síntomas empezaron en la 30ª semana de gestación.

CUADRO N° 7**SINTOMAS INFORMADOS POR LAS PACIENTES EN LA CONSULTA INICIAL**

Síntoma	Nº Casos	%
Metrorragia	106	98,14
Dolor pélvico	55	61,11
Vómito	22	20,37
Fiebre	13	12,03
Crecimiento excesivo del abdomen	9	8,33
Flujo achocolatado	6	5,55
Cefálea	5	4,62
Expulsión espontánea de vesículas	4	3,70
Ausencia de movimientos fetales	2	1,85
Tumor vaginal	1	0,92

Estos hallazgos coinciden con los del estudio de Valencia y cols. (39) en cuanto a la frecuencia de la metrorragia y al dolor pélvico como los síntomas más comunes.

La expulsión espontánea de vesículas se presentó en número muy escaso de pacientes, correspondiendo a tal síntoma solo el 3,7%.

La única paciente que consultó por tumor vaginal, tenía un coriocarcinoma metastásico.

Se presentaron además casos aislados en que los síntomas fueron distintos a los mencionados en la tabla anterior: dolor lumbar, disuria y poliuria, edema de miembros inferiores y trastornos visuales.

CUADRO N° 8**INTERVALO EN DÍAS, ENTRE LA APARICIÓN DEL PRIMER SÍNTOMA Y EL MOMENTO DE LA CONSULTA INICIAL**

Días	Nº Casos	%
1—15	40	37,06
16—30	34	31,50
31—45	5	4,62
46—60	6	5,55
61 y más	7	6,45
No consignado	16	14,82
TOTAL	108	100,0

Las pacientes consultaron en promedio a los 23,5 días. El 68,56% de ellas lo hicieron antes de los 30 días. Solamente hubo 2 casos excepcionales que consultaron al cabo de 1 y 2½ años respectivamente. El primero de ellos correspondía a una mujer joven quien 2 años antes había sido tratada en Pensilvania por un embarazo molar y permaneció asintomática durante los 14 meses siguientes. 10 meses más tarde vino al Hospital Universitario en donde se le confirmó la existencia de coriocarcinoma localizado en el útero.

CUADRO N° 9**SIGNOS CLÍNICOS ENCONTRADOS EN EL EXAMEN DE INGRESO DE LAS PACIENTES**

Signos	Nº Casos	%
Metrorragia	95	87,95
Anemia clínica	38	36,18
Expulsión vesículas	25	22,93
Fiebre	17	15,59
Ausencia fetocard.	15	13,89
Aus. partes fetales	10	9,26
Quistes luteínicos	9	8,34
Hipertensión	8	7,33
Dolor pélvico	8	7,33
Útero doloroso	7	6,42
Flujo achocolatado	6	5,50
Choque hipovolémico	3	2,75
Nódulo vag. sangrante	2	1,83

El segundo caso, procedente de Quinchía, suministró un antecedente de "aborto" 2½ años antes, el cual fue seguido de metrorragias irregulares, tratadas mediante legrados repetidos. Cuando consultó al Hospital Universitario presentaba una masa abdominal, correspondiente a un coriocarcinoma localizado al útero.

Tienen también importancia, por la frecuencia con que ocurren, signos tales como anemia clínica, ausencia de fetocardia, expulsión de vesículas y ausencia de partes fetales.

Los quistes ováricos, considerados como luteínicos, se presentaron en 8,34% de los casos.

Los dos casos de nódulo vaginal sangrante encontrado al examen clínico fueron de naturaleza maligna.

CUADRO N° 10

RELACION ENTRE LA ALTURA UTERINA Y LA DURACION DEL EMBARAZO EN 62 CASOS

Altura	Nº Casos	%
Mayor	34	54,8
Correspondiente	13	21,0
Menor	15	24,2
TOTAL	62	100,0

La altura uterina fue mayor que la correspondiente a la edad del embarazo, determinada de acuerdo a la fecha de la última menstruación, en el 54,8% de los casos.

Una altura menor que la correspondiente se encontró casi en la cuarta parte de las pacientes. La razón principal de este hallazgo puede ser que ya se hubiera producido un aborto incompleto en el momento de la consulta.

CUADRO N° 11

DIAGNOSTICO

Diagnóstico	Presuntivo		Anatomopatológico	
	Nº	%	Nº	%
E. Molar	61	56,5	91	84,3
Corioma D.	0	0,0	6	5,5
Coriocarcinoma	3	2,8	11	10,2
Amenaza aborto	31	28,7	—	10
A. Incompleto	15	13,8	—	—
Miomatosis	5	4,5	—	—
Placenta previa	3	2,8	—	—
Hiperemesis	2	1,8	—	—
Ab. diferido	2	1,8	—	—
Otros	7	6,5	—	—

Se hizo diagnóstico inicial de embarazo molar o de coriocarcinoma en 64 pacientes (59,3%) de los casos. Anatomopatológicamente se diagnosticaron 91 embarazos molares y 11 coriocarcinomas (94,5%). Por tanto no se diagnosticó clínicamente la neoplasia trofoblástica benigna o maligna en 36,2% de los casos. No se diagnosticó clínicamente ningún corioma destruens.

En el 44,4% de los casos se pensó en alguna forma de aborto.

Entre los 7 casos que figuran con "otros" diagnósticos, encontramos los siguientes: tumor ovárico, placenta acreta, endometriitis y sepsis pélvica.

En el Departamento de Anatomía Patológica se emplean solo las tres categorías anotadas en la tabla para clasificar las neoplasias trofoblásticas.

El diagnóstico de 1 coriocarcinoma se hizo en una muestra obtenida por legrado, en la cual habían fragmentos de miometrio.

El de corioma destruens se basó siempre en el estudio de la pieza de histerectomía.

CUADRO N° 12

TITULO MAXIMO DE GONADOTROPINAS CORIONICAS ENCONTRADO DURANTE LA HOSPITALIZACION DE LAS PACIENTES

Título	Nº Casos	%
Negativo	3	2,77
Menor de 64.000	30	27,77
128.000	9	8,32
256.000	32	29,62
512.000	4	3,70
1.024.000	3	2,77
2.048.000	5	4,68
Sin dato	22	20,37
TOTAL	108	100,0

En nuestro laboratorio se emplea la prueba de Galli-Mainini cuantitativa. Hasta hace aproximadamente 2 años, por razones de costos, la dosificación cuantitativa solamente se hacía hasta 256.000 U. Aunque los títulos pudieran ser mayores no se dosificaban.

Los títulos consignados en la tabla corresponden a los máximos encontrados en las historias clínicas, pero no indican si fueron o no las cifras máximas presentadas por cada paciente durante su embarazo patológico. Esto se debe a que la dosificación no se hizo sistemáticamente, a intervalos y en condiciones establecidas claramente.

De las 32 pacientes con títulos de GCH de 256.000 U. 14 tenían altura uterina mayor que la correspondiente al tiempo de gestación; 2 una altura correspondiente y 4 una altura menor. En 12 no encontramos consignado este dato.

De las 4 pacientes con título de 512.000 U., 3 tenían altura uterina mayor y 1 la correspondiente a la edad del embarazo.

De las 5 con título de 2.048.000 U., todas tenían altura uterina mayor

que la correspondiente a la duración del embarazo.

CUADRO N° 13

ESTUDIOS RADIOLOGICOS PRACTICADOS PARA DIAGNOSTICO O CONTROL

Estudio	Nº Casos	%
Placa simple de abdomen	8	7,40
Histerografía transabdominal	3	2,80
Rx tórax	66	61,10
Sin estudio	31	28,70
TOTAL	108	100,0

El estudio que se realizó de manera más sistemática fue el de tórax en 66 pacientes. De ellos 63 resultaron normales, es decir, el 95,45%. Tres de las placas revelaron la presencia de metástasis pulmonares. Una de ellas correspondía a un caso clasificado histopatológicamente como corioma destruens.

Cuatro placas simples de abdomen fueron reportadas como "compatibles" con el diagnóstico de embarazo molar. Otra dio lugar a un diagnóstico radiológico de quiste ovárico.

Las 3 histerografías transabdominales mostraron imágenes diagnósticas de embarazo molar.

CUADRO N° 14

METODOS DE TRATAMIENTO EMPLEADOS

Tratamiento	Nº Casos	%
Legrado único	31	28,70
Legrado repetido	52	48,14
Legrado + quimioterapia	3	2,80
Legrado + histerectomía	6	5,55
Legrado + histeroanexectomía	3	2,80
Legrado + histerectomía + quimioterapia	5	4,60
Legrado + histeroanexectomía + quimioterapia	3	2,80
Histerectomía + quimioterapia	2	1,85
Histerectomía	1	0,92
Laparotomía + quimioterapia	1	0,92
Histerotomía	1	0,92
TOTAL	108	100,0

La forma más común de tratamiento fue el legrado único o repetido: 76,84%.

Se practicaron 20 histerectomías correspondientes al 14,82% de las pacientes. Solamente se hicieron 6 histerectomías en pacientes con embarazo molar, todas ellas multíparas y mayores de 35 años. Las restantes se practicaron por neoplasias invasoras.

La histerotomía se realizó solamente en una enferma con gestación avanzada y con diagnóstico presuntivo de placenta previa.

Para quimioterapia se empleó Methotrexate por vía oral o intramuscular. Generalmente se la empleó como complemento de tratamientos quirúrgicos. Solo en tres casos se usó profilácticamente siguiendo los criterios establecidos por Goldstein y cols. (23).

Solo en una paciente se practicó histerectomía con la mola in situ.

CUADRO N° 15

MORBILIDAD DIRECTAMENTE ATRIBUIBLE A LOS DISTINTOS METODOS DE TRATAMIENTO EMPLEADOS

Morbilidad	Nº Casos	%
Ninguna	66	61,10
Hemorragia Anemia	31	28,70
Depresión medular severa	7	6,48
Endometritis	7	6,48
Choque hipovolémico	5	4,62
Toxicidad hepática	3	2,80
Reacción transfusional	3	2,80
Infección pélvica	1	0,92

La anemia es consecuencia de la hemorragia prolongada y a veces se-

vera que sufren la mayoría de las pacientes con neoplasias trofoblásticas. Se presentó en 28,7%.

La depresión medular se determinó mediante controles frecuentes de leucogramas y plaquetas. En un caso se practicó estudio de médula ósea. Este tipo de complicación ocurrió en 7 de las pacientes tratadas con Methotrexate.

CUADRO N° 16

INTERVALO TRANSCURRIDO ENTRE EL TRATAMIENTO Y LA NEGATIVIZACION DE LA PRUEBA DE GALLI-MAININI CUANTITATIVA

Intervalo	Nº Casos	%
1—15 días	27	41,55
16—30 "	29	44,60
31—45 "	2	3,10
46—60 "	3	4,60
61—75 "	4	4,15
TOTAL	66	100,0

La prueba de Galli-Mainini cuantitativa fue negativa en 86,15% de las pacientes durante las 8 semanas que siguieron al tratamiento.

Hubo dos pacientes en las que se negativizó a los 105 y 120 días respectivamente.

Una paciente tuvo prueba negativa desde el ingreso pero fue positiva con 16.000 U. sapo 39 días más tarde.

En 11 pacientes no se negativizó mientras permanecieron hospitalizadas: 8 pacientes con embarazo molar, que por distintas razones fueron dadas de alta rápidamente y no regresaron a control y 3 por tratarse de coriocarcinomas.

CUADRO Nº 17
DÍAS DE HOSPITALIZACION

Días	Nº Casos	%
1—14	68	63,00
15—27	16	14,81
28—40	5	4,63
41—53	2	1,85
54—66	3	2,78
67—79	4	3,68
No hospitalizadas	10	9,25
TOTAL	108	100,0

El tiempo promedio de hospitalización fue de 13,5 días.

CUADRO Nº 18

TIEMPO QUE LAS PACIENTES PERMANECIERON EN CONTROL, EXPRESADO EN MESES

MeSES	Nº Casos	%
Menos de 1	1	0,92
1—2	23	23,30
3—4	12	11,11
5—6	10	9,25
7 o más	22	20,37
Sin dato	40	37,05
TOTAL	108	100,0

Solamente un 12% de las pacientes tuvo control hasta 1 año después del tratamiento. Hasta aproximadamente un año y medio solamente fue posible controlar a 6 pacientes 5,55%.

En nuestra serie tuvimos dos defunciones hospitalarias. Una de una paciente de 33 años procedente de Manizales a quien se le evacuó un embarazo molar mediante tres legrados. Un mes más tarde reingresó con un nódulo vaginal en pared anterior que histológicamente correspondía a un coriocarcinoma. Se le practicó histerectomía abdominal con anexectomía bilateral (tenía quistes luteínicos bilaterales).

Sufrió una insuficiencia renal aguda secundaria a transfusión, en el postoperatorio. A los 8 días se inició la fase poliúrica. La paciente fue trasladada 3 días más tarde, al Servicio de Radioterapia en donde le administraron Methotrexate en dosis total de 60 mg. I.M. Los exámenes de laboratorio mostraban: la víspera: Hb. 9.15; Hc. 28; Leucocitos 8.050; NU 46.5 mg.; UT 99.5; Proteinemia 5.6 gm.; albúmina 2.9 y globulinas 3.7 gm. Al quinto día de quimioterapia presentó signos de estomatitis, luego diarrea y disfagia y vómito. La víspera de su fallecimiento tenía: leucocitos 1.600. H. 8,71; Hc. 30. Plaquetas 75.000. Los familiares no permitieron hacer autopsia.

El segundo caso correspondía a paciente de 45 años, procedente de Manizales a quien se le practicó legrado por aborto molar. A los 4 meses volvió a consulta por amenorrea. El examen clínico fue normal y la prueba de Galli-Mainini negativa. 10 meses más tarde regresó a consulta por amenorrea de 2 meses, náuseas, vómito. El examen físico fue normal. Se perdió de control durante 21 meses cuando regresó por tumor de labio mayor izquierdo de un mes de evolución. La biopsia de la lesión fue reportada como coriocarcinoma y una placa de tórax mostró lesiones compatibles con metástasis. Fue tratada con Methotrexate en dosis total de 90 mg. (75 por vía oral y 15 I.M.). El estado general de la paciente era malo. La excreción de bromosulfaleína, normal. NU 18; UT 38.5; Leucocitos 8.400. La paciente empeoró rápidamente; tuvo esputo hemoptoico y epistaxis. Leucocitos y plaquetas disminuyeron rápidamente llegando a 500 y 10.000 respectivamente a los 8 días después de haber iniciado la quimioterapia. Falleció al 13º día.

Discusión

La incidencia de neoplasias trofoblásticas, reportada en varios hospitales colombianos es muy alta. En la tabla siguiente presentamos algunos datos que lo demuestran:

MOLA HIDATIFORME

Hospital	Incidencia
San José de Barranquilla (2,3)	1 x 311 embarazos
Universitario de Caldas (39)	1 x 155 embarazos
San Ignacio de Bogotá (40)	1 x 508 embarazos
San Juan de Dios de Cúcuta (18)	1 x 543 embarazos

En la revisión actual encontramos por cada 231 embarazos 1 molar. Es claro, por tanto, que estas neoplasias constituyen en nuestro medio hospitalario un problema importante de patología obstétrica. Sin embargo, la importancia del mismo en las comunidades de donde provienen los informes, no se ha establecido. La incidencia verdadera en esas comunidades tiene que ser diferente de la hospitalaria, en la que hay una inevitable selección de casos. Parece lógico pensar que las cifras de incidencia verdadera deben de ser menores que las obtenidas en nuestros hospitales (6).

Se acepta, en general, una relación directa entre la frecuencia de estas neoplasias, el nivel socioeconómico bajo y la desnutrición (22). Más de la mitad de nuestras enfermas proviene de grupos familiares con ingresos mensuales inferiores a \$ 999,00. Este es un índice de su bajo estado socioeconómico. Por otra parte, la desnutrición, en este grupo colombiano, no requiere ser demostrada con nuevas estadísticas. Carr (14) ha intentado correlacionar desnutrición y

embarazo molar, a través de la disfunción hepática, con el desequilibrio hormonal consecuente. Los niveles estrogénicos altos, estimularían la producción de LH. El desequilibrio endocrino resultante alteraría el desarrollo normal de las vellosidades, en época temprana. El informe de un caso de embarazo molar en una paciente tratada con clomifén, hace más sugestiva, para este autor, la relación entre neoplasias del corion y cambios hormonales.

Se ha sugerido también, de acuerdo con datos epidemiológicos, la posibilidad de una etiología viral para estos tumores (19). Sin embargo, la evidencia actual es insuficiente.

Con respecto a la edad de las pacientes, observamos que hay una alta frecuencia en mujeres muy jóvenes, con un 44% menores de 24 años. Probablemente se puede aducir como razón de esto el que nuestras mujeres comienzan su vida genital activa en edad muy temprana. No podemos, empero, establecer relación causal o condicionante entre edad y neoplasias del corion, porque desconocemos el número de embarazos por edades. De acuerdo con otros autores (19, 38, 42) encontramos un número importante de casos en los grupos extremos de edad reproductiva. 18,5% en menores de 19 años y 32,7% en mayores de 35. Este dato sugiere también la posible relación con los cambios del equilibrio hormonal, frecuentes en estos grupos etarios.

Se ha discutido, sin llegar a un acuerdo, si la edad tiene relación con la frecuencia de malignización trofoblástica (5). Encontramos 17 neoplasias invasoras (11 coriocarcinomas y 6 coriomas) 7 coriocarcinomas (63,8%) ocurrieron en pacientes menores de 29 años, 5 casos de

corioma destruens se presentaron en mujeres de 30 a 44 años. Después de los 40, solamente encontramos 3 casos de neoplasias invasoras (2 coriocarcinomas y un corioma destruens).

La determinación de la frecuencia relativa de neoplasias invasoras y no invasoras reviste una gran importancia (8) ya que de este factor dependería mucho la aceptación de la quimioterapia profiláctica. Su alta toxicidad hace necesario idear métodos de selección de las pacientes. En nuestra casuística encontramos 15,48% de neoplasias invasoras. Es una cifra bastante alta comparada con otras publicadas y que oscilan entre 2,96 y 17,0% (4, 8).

Se ha discutido (4) la posibilidad de que exista verdadera mola embrionada (15) por falta de acuerdo en su definición (27). Opinamos que tanto macroscópicamente como microscópicamente nuestros 2 casos llenan todos los requisitos para ser considerados como tales.

El 64,8% de nuestras pacientes empezaron a presentar síntomas entre la 5ª y la 15ª semanas de gestación. Las enfermas suelen consultar en los primeros 30 días que siguen a la iniciación de los mismos. Así lo hicieron el 57,6%. Solamente una cuarta parte de ellas vienen a consulta antes de los 14 días.

En el 44,3% de los casos el diagnóstico inicial se confundió con alguna forma de aborto, particularmente amenaza, aborto incompleto y aborto diferido (8). Sin embargo en el 59,28% la historia clínica y el conjunto de signos encontrados al examen fueron suficientes para hacer un diagnóstico presuntivo correcto. Vale la pena mencionar que síntomas tales como expulsión espontánea de vesículas, crecimiento excesivo del

abdomen y ausencia de movimientos fetales, solo rara vez constituyeron motivo de consulta.

Los signos más importantes que se encontraron al examen fueron: metrorragia (87,96%), anemia clínica (35,18%), altura uterina mayor que la correspondiente a la duración del embarazo (54,8%), expulsión espontánea de vesículas (22,93%) y ausencia de fetocardia y partes fetales. El hallazgo de altura uterina correspondiente a la duración del embarazo no excluye el diagnóstico ya que así sucedió en una quinta parte de nuestras enfermas. Solamente encontramos quistes ováricos, considerados como luteínicos en el 8,25% de los casos.

Otras estadísticas informan de este hallazgo en el 4 a 20% (8, 32).

En cuanto a los métodos de diagnóstico se han logrado progresos substanciales en años recientes. No obstante, el sospechar la entidad ante síntomas mínimos sugestivos, la historia clínica cuidadosa y el examen físico completo, no han perdido absolutamente nada de su vigencia, como pasos fundamentales para el diagnóstico correcto. El examen más empleado durante muchos años ha sido la dosificación de GCH. Nosotros hemos empleado la prueba cuantitativa de Galli-Mainini. Hoy sabemos que es inadecuada para control, porque es negativa por debajo de 4.000 U.I. sapo y hasta un 30% de pacientes con neoplasias trofoblásticas puede tener títulos inferiores a 1.000 U.I. en 24 horas (9). Otro tanto sucede en casos tratados con ametopterina (12). Existen en la actualidad pruebas más sensibles y adecuadas, tales como peso uterino de la ratona y radioinmunoensayo, pero su alto costo limita por completo su empleo en nuestro medio.

Cuando la historia y el cuadro clínico sugestivos se asocian a títulos altos de GCH, la probabilidad de que exista una neoplasia trofoblástica es importante, pero debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades como oembarazo general, etc. (26). Por desgracia en nuestros casos hizo falta sistematización en los controles, que nos permitiera obtener alguna conclusión útil a este respecto.

Desde el punto de vista de control, la dosificación seriada, para establecer una curva de GCH, tiene más importancia que títulos altos aislados, porque guarda relación con el pronóstico y con la selección de pacientes para tratamiento con quimioterapia y/o cirugía (9, 11).

Se ha afirmado también que la dosificación simultánea de GCH y LPH (lactógeno placentario humano) u oxitocinasa (7), es más útil para el diagnóstico y para selección de tratamientos. Goldstein (24) afirma que la dosificación de LPH permitiría diferenciar neoplasias malignas de benignas.

Otros métodos descritos en la literatura tienen menor importancia práctica, tales como: determinaciones de esteroides urinarios (1, 13) y relación pigmentos urinarios/creatinina (21).

Queremos destacar dos métodos paraclínicos cuya utilidad está bien documentada y establecida: a) histerografía transabdominal, menos correctamente llamada amniografía (37), y b) la arteriografía pélvica (10, 29, 30).

Respecto de la histerografía debemos insistir en la necesidad de no convertirla en rutina por las secuelas potenciales de la irradiación materna. La arteriografía puede hacerse

por vía transfemorale (29) u ovárica (30). Nosotros no la hemos empleado por falta de personal entrenado. Permite diagnóstico precoz, exacto, diferencial y adecuado control después del tratamiento. Algunas lesiones pueden persistir radiológicamente (10). Solo con este método es posible diagnosticar metástasis intramiométriales y paramétriales. Combinada con dosificaciones seriadas de GCH podría servir para selección de las pacientes que han de requerir quimioterapia (29).

Empleamos más la radiografía de tórax como parte del estudio de nuestras pacientes. De 56 radiografías 63 resultaron normales. Por tanto, y con el criterio de evitar en cuanto sea posible irradiación innecesaria de las enfermas, pensamos que se debe tomar solamente en aquellas mujeres en quienes la historia, el examen clínico, la evolución y los hallazgos histopatológicos induzcan a pensar en la posibilidad de neoplasia invasora o en la coexistencia de otra patología cardiorrespiratoria.

Establecido el diagnóstico, se procede de inmediato al tratamiento. Se fundamenta en: a) cirugía y b) quimioterapia. Aquella incluye el legrado y/o la histerectomía. Esta se puede emplear sola o como complemento de la cirugía (17).

En nuestro Departamento acostumbramos practicar histerectomía a todas las pacientes con neoplasia trofoblástica multíparas y que tienen más de 35 años. No extirpamos los quistes luteínicos ni los anexos, a menos que haya metástasis u otra patología asociada que lo justifique.

En cuanto a quimioterapia, la empleamos sola únicamente en una paciente con lesiones técnicamente inoperables. En otros 13 casos se empe-

todos quirúrgicos. En 3 pacientes empleamos quimioterapia profiláctica, siguiendo los criterios establecidos por Goldstein y cols. (23). Posteriormente, revisando la literatura, pensamos que esta forma de quimioterapia es discutible por su toxicidad (5, 9, 28, 33). La evolución clínica de cada caso particular, la dosificación seriada de GCH y el estudio anatomopatológico completo, pueden servir como pautas para seleccionar las pacientes que deberán someterse a este tipo de tratamiento. En la mayor parte de los casos esto será suficiente para un correcto manejo de las enfermas (25).

El estudio histológico del material obtenido por legrado o por cualquier otro tipo de cirugía, se hace de rutina. En el Departamento de Anatomía Patológica se consideran tres tipos de lesiones: a) mola hidatidiforme, b) corioma destruens y c) coriocarcinoma. El diagnóstico de mola se hace por el aspecto macroscópico y por la presencia histológica de hiperplasia, edema y avascularidad de las vellosidades. El de corioma destruens por el estudio del útero extirpado. El de coriocarcinoma se hizo por legrado en el que había miometrio, solo en un caso, y el tratamiento se basó en dicho resultado. En la pieza de histerectomía no se encontró lesión residual.

Queremos llamar la atención, siguiendo el criterio de Novak, sobre la incorrección del término CORIO-ADENOMA, ya que adenoma implica la existencia de tejido glandular, el cual no existe en las neoplasias trofoblásticas. Por tal motivo hemos venido empleando el de CORIOMA DESTRUENS, a lo largo de este estudio.

El control de las pacientes ha sido uno de nuestros mayores problemas. Creemos que esto es lo usual en to-

do el país. Solo logramos controlar el 12% hasta un año. Podemos aducir como razones: a) el bajo nivel cultural de nuestra población que no comprende la importancia del control aunque el médico le insista sobre ella. b) La distancia de las zonas rurales a los centros, asociadas a los medios de comunicación precarios y a la pobreza. La colaboración del Servicio Social para este empeño debe buscarse más activamente, ya que sin control o evaluación es imposible saber si estamos actuando bien o mal para modificar racionalmente nuestras conductas.

Los criterios más importantes en cuanto al pronóstico son: a) duración de la enfermedad antes del tratamiento (44); b) tiempo que tardan las gonadotropinas en negativizarse después del tratamiento inicial (9, 25); c) el sitio de las metástasis en casos de neoplasias invasoras, teniendo mejor pronóstico las pulmonares (9).

Conclusiones y Recomendaciones

1. La frecuencia de neoplasias trofoblásticas en nuestros hospitales Universitarios es alta.

2. En el Hospital Universitario de Caldas encontramos un porcentaje de invasión secundaria a embarazo molar de 15,48%, superior al informado en otros hospitales del país.

3. El 68,23% de los casos se presentó en pacientes de nivel socioeconómico bajo.

4. El síntoma más constante fue la metrorragia.

5. Los signos más importantes encontrados fueron:

—Metrorragia

—Anemia clínica

—A.U. mayor que la correspondiente a la edad del embarazo

—Expulsión de vesículas

—Ausencia de fetocardia y de partes fetales.

6. El diagnóstico se confundió principalmente con alguna forma de aborto: amenaza, incompleto, diferido.

7. La reacción cuantitativa de Galli-Mainini que continuamos empleando es insuficiente para control adecuado de estas pacientes. Tiene mayor importancia la determinación seriada, con el fin de obtener una curva de GCH. Se recomienda el empleo de métodos más sensibles (31) o combinarla con otros métodos complementarios (7, 24).

8. Creemos que los Rx de tórax no deben emplearse de rutina sino únicamente en casos seleccionados.

Se recomienda emplear más, pero de acuerdo a criterios bien establecidos, la histerografía transabdominal.

9. Se recomienda, como tratamiento la histerectomía, en pacientes de 35 o más años que han cumplido su función reproductiva y que presentan embarazo molar. Sin embargo esto no garantiza completamente la curación (16).

10. La histerotomía se empleó como método de evacuación del embarazo molar solamente en uno de nuestros casos, accidentalmente, con diagnóstico presuntivo de placenta previa en un embarazo de semanas.

Se han reportado en la literatura mejores resultados mediante legrado por aspiración (25). Se recomienda la aplicación de este procedimiento.

Excepcionalmente algunos embarazos molares han sido evacuados

exitosamente mediante el empleo de prostaglandina E₂ (20) o corriente eléctrica aplicada directamente al cérvix (41).

11. Se recomienda emplear el término de CORIOMA DESTRUENS en vez del de CORIOADENOMA DESTRUENS.

12. Urge hacer una clasificación de las neoplasias trofoblásticas que permita estudios comparativos y evaluación de los resultados del tratamiento, de una manera más objetiva.

Resumen

Se hace el estudio retrospectivo de 91 embarazos molares, 6 casos de corioma destruens y 11 coriocarcinomas, que se presentaron en el Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Universitario de Caldas en el lapso del 1º de Julio de 1963 al 30 de Junio de 1971.

Se presentan los resultados del estudio y algunos comentarios sobre la literatura de los últimos 3 años.

Se formulan algunas conclusiones y recomendaciones.

Summary

A retrospective study of ninety one mole pregnancies, six cases of chorioma destruens and eleven choriocarcinoma which occurred at the Gynecological and Obstetrical Department of Hospital Universitario of Caldas during the period July 1, 1963 to June 30, 1971.

The results of the study and certain comments are given here on the literature available during the past three years.

Some conclusions and recommendations are given.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ACEVEDO, H. F. et al. Urinary Steroid Profile in Patients Hydatidiform Mole. Report of 3 Cases. *Obst. Gynec.* 35: 857, 1970.
- 2 ACOSTA-BENDEK, E. Mola hidatidiforme. Comentarios a propósito de 168 observaciones. *Rev. Col. Obst. Ginec.* 15: 233, 1964.
- 3 ACOSTA-BENDEK, E. Tumores del trofoblasto. A propósito de 12 casos de corioepitelioma y 2 de corioadenoma destruens. *Rev. Col. Obst. Ginec.* 15: 405, 1964.
- 4 ACOSTA-SISON, H. Diseases of the Chorion: Hydatidiform Mole, Synctioma, Choriodenoma Destruens and Choriocarcinoma. En Greenhill, J. P. *Obstetrics*. Saunders Company, Philadelphia, 1965. Pág. 794, 13th. Edition.
- 5 MANAHAN, C. Enfermedad trofoblástica. En Rovinsky, J. J. y Guttmacher, A. F. *Complicaciones médicas, quirúrgicas y ginecológicas en el embarazo*. Interamericana, S. A. México, 1967. Pág. 355, segunda edición.
- 6 ALVAREZ, H. et al. Trophoblast Hyperplasia and Maternal Arterial Pressure at Term. *Am. J. Obst. Gynec.* 105: 1015, 1969.
- 7 BABUNA, C. et al. An Enzymatic Method for Diagnosis of Hydatidiform Mole. *Obst. Gynec.* 35: 852, 1970.
- 8 BEISCHER, N. A. et al. Hydatidiform Mole and its Complications in the State of Victoria. *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* 77: 263, 1970.
- 9 BLOOMFIELD, R. D. Current Cancer Chemotherapy in Obstetrics and Gynecology. *Am. J. Obst. Gynec.* 109: 487, 1971.
- 10 BRONOW, R. C. Pelvic Arteriography after Chemotherapy of Malignant Trophoblastic Disease. A Case for Caution. *Obst. Gynec.* 36: 675, 1970.
- 11 BREWER, J. I. et al. Hydatidiform Mole. *Am. J. Obst. Gynec.* 101: 567, 1968.
- 12 BREWER, J. I. et al. Gestational Trophoblastic Disease. A Comparative Study of the Results of Therapy in Patients with Invasive Mole and with Choriocarcinoma. *Am. J. Obst. Gynec.* 109: 335, 1971.
- 13 BRINCK-JOHNSSEN, T. et al. Urinary Excretion of Estrogens in Women with Hydatidiform Mole and Choriocarcinoma. *Obst. Gynec.* 36: 671, 1970.
- 14 CARR, D. H. Cytogenetics and the Pathology of Hydatidiform Degeneration. *Obst. Gynec.* 33: 333, 1969.
- 15 CLARK, P. B. et al. Hydatidiform Mole with Coexistent Fetus: Discussion and Review of Diagnostic Methods. *Obst. Gynec.* 35: 597, 1970.
- 16 CHAN, D. P. C. et al. Extrauterine Gestational Choriocarcinoma. *Obst. Gynec.* 35: 730, 1970.
- 17 HSU, CH. T. and CHENG, Y. Sh. Methotrexate Therapy in Trophoblastic Disease at the Provincial Taipei Hospital (1955-1966). *Am. J. Obst. Gynec.* 103: 60, 1969.
- 18 DUARTE A. y cols. Enfermedad trofoblástica en el Hospital San Juan de Dios. *Rev. Col. Obst. Ginec.* 21: 587, 1970.
- 19 ENG SOON THED, et al. Epidemiology of Hydatidiform Mole in Singapore. *Am. J. Obst. Gynec.* 110: 415, 1971.
- 20 FILSHIE, G. M. The Use of Prostaglandin E2 in the Management of Intrauterine Death, Missed Abortion and Hydatidiform Mole. *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* 78: 87, 1971.
- 21 FRANKLIN, C. A. B. et al. Urinary Pigment Creatinine Ratio in Normal and Molar Pregnancy. *Obst. Gynec.* 37: 751, 1971.
- 22 GHALI, F. H. Incidence of Trophoblastic Neoplasia in Iraq. *Am. U. Obst. Gynec.* 105: 992, 1969.
- 23 GOLDSTEIN, D. P. Adelantos recientes en el tratamiento del embarazo. *Clin. Obstet. y Ginec. Editorial Interamericana, S. A. México*. Junio de 1967. pp. 313 y sig.
- 24 GOLDSTEIN, D. P. Serum Placental Lactogen Activity in Patients with Molar Pregnancy and Trophoblastic Tumors. A Reliable Index of Malignancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 110: 583, 1971.
- 25 BOLDSTEIN, D. P. Cinco años de experiencia en la prevención de Tumores Trofoblásticos por quimioterapia en pacientes de embarazo molar. *Clin. Obst. y Ginec. Editorial Interamericana S. A. México*. 1970. pág. 945.
- 26 HALPIN, Th. F. Human Chorionic Gonadotropin Titers in Twin Pregnancies. *Am. J. Obst. Gynec.* 106: 317, 1970.
- 27 HENDERSON, S. R. et al. Severe Preeclampsia, Disseminated Intravascular Coagulopathy and Hydatidiform Mole Complicating a

- 20 Week Pregnancy with a Fetus. *Obst. Gynec.* 37: 722, 1971.
- 28 KOIDE, Y. et al. Effects of Hormones, Methotrexate and Dactinomycin on Benign Trophoblastic. *Am. J. Obst. Gynec.* 109: 453, 1971.
- 29 KOLSTAD, P. and LIVERUD, K. Pelvic Arteriography in Malignant Trophoblastic Neoplasia. *Am. J. Obst. Gynec.* 106: 175, 1969.
- 30 LATHROP, J. C. et al. Selective Ovarian Angiography in Trophoblastic Disease. *Obst. Gynec.* 35: 844, 1970.
- 31 LORRIN LAU, H. A New Simple Immunoassay for Human Chorionic Gonadotropin. *Am. J. Obst. Gynec.* 109: 29, 1971.
- 32 MCGREGOR, C. et al. Hydatidiform Mole. Analysis of 145 Patients. *Obst. Gynec.* 33: 343, 1969.
- 33 MA, H. K. et al. Chemotherapy in the treatment of Undelivered Hydatidiform Mole. *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.* 78: 80, 1971.
- 34 PARANJOTHY, D. and SAMUEL, I. A Rare case of Choriocarcinoma Recurring Twelve Years after Hysterectomy. *Am. J. Obst. Gynec.* 110: 410, 19.
- 35 RUDOLPH, R. H. and THOMAS, E. D. Histocompatibility Studies in Patients with Trophoblastic Tumors. *Am. J. Obst. Gynec.* 108: 1126, 1970.
- 36 SCIARRA, N. Human Chorionic Gonadotropin in Hydatidiform Moles. *Obst. Gynec.* 77: 420, 1970.
- 37 SENTIES, L. M. et al. Diagnosis of Hydatidiform Mole by Hystero-graphy Through Transabdominal Injection. *Obst. Gynec.* 33: 352, 1969.
- 38 SLOCUMB, J. C. and LUND, C. J. Incidence of Trophoblastic Disease: Increased Rate in Youngest Age Group. *Am. J. Obst. Gynec.* 104: 421, 1969.
- 39 VALENCIA, F. y cols. Mola Hidatidiforme. Revisión de 91 casos clínicos en el Hospital Universitario de Caldas. *Rev. Col. Obst. Gynec.* 15: 345, 1964.
- 40 VERGARA, R. y RAMIREZ, H. Tumores trofoblásticos. *Rev. Col. Obst. Gynec.* 18: 165, 1967.
- 41 WALTMAN, R. and HASSIMI, M. Hydatidiform Mole. Evacuation with an Electric Current. *Am. J. Obst. Gynec.* 104: 1220, 1969.
- 42 WESTERHOUT, F. C. et al. Observations on 138 Molar Pregnancies. *Am. J. Obst. Gynec.* 103: 56, 1969.
- 43 ZABALETA, A. y MILANES, J. Mola hidatidiforme benigna. *Rev. Col. Obst. Gynec.* 16: 459, 1965.
- 44 Three Types of Trophoblastic Disease Held Different Phases of the Same Disorder. *Ob-Gin. Observer.* 8: 1, 1969.