

## HEMORRAGIAS DEL PRIMER TRIMESTRE

### ASPECTOS GENERALES

#### ABORTO

Incidencia

Aspectos etiológicos

Trastornos genéticos

Edad avanzada

Infecciones

Enfermedades crónicas

Trastornos endocrinos

Anomalías uterinas

Incompetencia cervical

Factores inmunológicos

Aspectos clínicos

Amenaza de aborto

Aborto en evolución

Aborto inevitable

Aborto incompleto

Aborto completo

Feto muerto retenido

Aspectos diagnósticos

Clínico

Ecosonográfico

Diagnóstico diferencial

Aspectos terapéuticos

Complicaciones

Aborto séptico

Patogénesis

Aspectos diagnósticos

Aspectos terapéuticos

#### EMBARAZO ECTÓPICO

Localización

Factores de riesgo

Aspectos diagnósticos

Clínico

Laboratorio

Imagenológico

Curetaje uterino

Laparoscopia

Aspectos terapéuticos

Laparoscopia

Laparotomía

Médico

#### ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA

Definición

Mola hidatidiforme

Coriocarcinoma

Tumor trofoblástico del lecho placentario

Incidencia

Epidemiología

Edad materna

Embarazo molar previo

Nuliparidad

Citogenética

Anatomía patológica

Aspectos diagnósticos

Clínica

Ecosonografía

Determinación de gonadotropina

Aspectos terapéuticos

Tratamiento quirúrgico

Quimioterapia profiláctica

Seguimiento

Coriocarcinoma

Tumor trofoblástico del lecho

placentario

#### CONCLUSIONES

#### REFERENCIAS

## ASPECTOS GENERALES

La hemorragia genital durante la gestación es un evento que, a pesar de ser frecuente en el primer trimestre, causa alarma por sus posibles implicaciones patológicas. En algunos casos, la implantación del embrión en el endometrio puede producir un pequeño sangrado, que suele ser confundido con la menstruación sin que esto tenga ninguna repercusión sobre la madre o el feto. También las modificaciones propias del cuello uterino, al exponer la mucosa endocervical al ambiente vaginal pueden producir un escaso sangrado; sin embargo, la cantidad y duración del sangrado, el tiempo de amenorrea y los síntomas concomitantes, como dolor, mareos, náuseas, vómitos, etc. permiten realizar el diagnóstico diferencial. Las causas de la hemorragia genital se dividen en obstétricas y no obstétricas (tabla 18-1). En este capítulo sólo se van a tratar las causas obstétricas.

**Tabla 18-1.** Causas de hemorragia genital en el primer trimestre.

<b>Obstétricas</b>
Aborto
Embarazo ectópico
Enfermedades del trofoblasto
<b>No obstétricas</b>
Cervicitis
Cáncer de cuello uterino
Miomas
Pólipos
Trauma genital

## ABORTO

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define el aborto como la expulsión o la extracción de un embrión o un feto con un peso igual o menor de 500 g, o con menos de 20 semanas de gestación contadas a partir de la fecha de la última regla (WHO, 1977). Esta definición actualmente carece de precisión porque con las técnicas modernas de cuidados intensivos neonatales, cada día aumenta la tasa de supervivencia de fetos que anteriormente no poseían ningún pronóstico favorable, por lo que el aborto se podría definir como la terminación del embarazo, por cualquier medio, antes que el feto esté lo suficiente desarrollado para sobrevivir.

## Incidencia

En el pasado se consideraba que el 25% de las mujeres embarazadas podían presentar hemorragia del primer trimestre del embarazo y que la mitad terminaría en aborto (Goldstein, 1994). Sin embargo, los avances tecnológicos de las últimas décadas, como el ultrasonido de alta resolución vía transvaginal, la determinación cuantitativa seriada de gonadotropina coriónica humana (HCG) por radioinmunoensayo, los abundantes datos obtenidos de los programas de fertilización in vitro y el continuo seguimiento de las muestras de vellosidades coriónicas obtenidas en los curetajes uterinos, han permitido realizar el diagnóstico precoz y establecer que, entre el 12% y el 20% de los embarazos reconocidos clínicamente, terminan en abortos espontáneos (Miller et al, 1980). Del total de abortos, más del 90% ocurren antes de la semana 12, aumentando el riesgo a medida que aumenta la paridad, así como la edad materna y paterna, como se analizará más adelante.

## Aspectos etiológicos

Los factores involucrados en la patogénesis de esta entidad varían si el aborto se produce antes de la semana 12, lo que se conoce como aborto temprano o después de esta semana, lo que se conoce como aborto tardío (tabla 18-2); sin embargo, en un porcentaje importante de casos es difícil establecer el diagnóstico etiológico.

**Tabla 18-2.** Etiología del aborto espontáneo

<b>Aborto temprano</b>
Factores fetales
Desarrollo anormal del cigoto/embrión
Anormalidades genéticas
Factores maternos
Edad avanzada
Infección
Enfermedades crónicas
Trastornos endocrinos
Malformaciones uterinas
Anomalías inmunológicas
<b>Aborto tardío</b>
Causas idiopáticas
Separaciones corioamnióticas
Factores maternos
Cuello uterino incompetente
Inmunológicas
Infecciones

**Trastornos genéticos.** Casi todos los abortos que se producen antes de la semana 8 son producto de huevos con anomalías genéticas, debido a un error en la meiosis I ó II materna o paterna. También puede ser por la superfecundación de un huevo por dos espermatozoides o por una división cromosómica sin que ocurra la división citoplasmática. En el 80% de estos huevos aberrantes se detectan anomalías cromosómicas y, cuando el producto de un aborto es sometido a estudio genético, se señala entre un 50% y 60% de anomalías cromosómicas (Goodman, 1993; Arias, 1993).

De todas las anomalías cromosómicas, las trisomías autosómicas son las más comunes y representan un 50% de los casos. La trisomía 16 es la más frecuente en el material de aborto. En estos casos, la bolsa amniótica está completamente vacía, por lo que resulta imposible que progrese el embarazo. Le siguen en frecuencia la monosomía X, entre el 20% y 25% de los casos, de éstos aproximadamente uno de cada 15 fetos llegan a término y nacen con el síndrome de Turner. La triploidia con 15%, la tetraploidia con 10%, los arreglos estructurales con 1,5% y la polisomía cromosómica sexual con 1,3% (Goodman, 1993; Arias, 1993).

**Edad avanzada.** El aborto espontáneo aumenta en proporción directa a la edad materna y es mucho más frecuente a partir de los 40 años, cuando el número de abortos euploides, es decir, con un número de cromosomas normal, es aproximadamente el doble, que el de una mujer de 20 años.

Los abortos con alteraciones del cariotipo también son más frecuentes y se observa una mayor incidencia de trisomías. En parejas de edad avanzada, son más frecuentes los trastornos endocrinológicos asociados con problemas de la ovulación, como fase luteal inadecuada, que puede dificultar la implantación o el mantenimiento temprano del embrión. Cuando se estudian los factores genéticos, estructurales, endocrinológicos, inmunológicos, etc. es frecuente no encontrar la causa y, en estos casos, el aborto se explica por una pérdida de las facultades reproductivas que ocurre en las etapas finales de la vida fértil porque los óvulos han pasado mucho tiempo en la etapa I de la meiosis.

**Infecciones.** Es una causa relativamente infrecuente de pérdida del embarazo y no se ha establecido su fisiopatología exacta. Los siguientes organismos se han relacionado con aborto: *Chlamydia trachomatis*, *Brucella melitensis*, Citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, Herpes virus, *Mycoplasma hominis* y *Listeria monocytogenes*.

El único organismo al que se le ha identificado un ciclo vital capaz de producir un aborto es al *Toxoplasma gondii*, que durante la fase aguda de parasitemia produce lesiones fetales que pueden ocasionar un aborto o bien el nacimiento de niños con lesiones. En la fase crónica, se logra el equi-

librio entre los mecanismos inmunológicos del huésped y el parásito, no se afecta al producto de la concepción y, en consecuencia, no se repite el aborto.

**Enfermedades crónicas.** Cualquier enfermedad que comprometa seriamente la salud de la madre está asociada con un incremento en la incidencia de aborto. Es raro que una paciente con una enfermedad crónica grave, salga embarazada y, en los pocos casos en que lo logra, la enfermedad puede empeorar. **La enfermedad de Wilson**, la fenilcetonuria, las cardiopatías cianógenas y las hemoglobinopatías, están asociadas con un aumento en la incidencia de abortos. Ciertas condiciones como la hipertensión y las enfermedades del colágeno predisponen a los infartos placentarios, lesionando áreas de la placenta que ocasiona pérdida del producto en cualquier etapa de la gestación (Librizzo et al, 1992).

**Trastornos endocrinos.** La función reproductora humana es consecuencia de la integridad funcional del sistema endocrinológico. Cualquier endocrinopatía importante afecta la reproducción en alguna de sus fases, ovulación, concepción, implantación o crecimiento y desarrollo del embrión/feto. Una deficiencia en la producción de estradiol durante la fase folicular y luteal o una inadecuada respuesta endometrial a la progesterona circulante, pueden ocasionar un deficiente soporte hormonal del embarazo. La insuficiencia del cuerpo lúteo y la diabetes, son las causas más frecuentes.

Se sabe que el cuerpo lúteo es necesario para la implantación y el mantenimiento del embarazo durante las primeras 12 semanas. La insuficiencia luteal ocasiona un desarrollo endometrial inadecuado, como consecuencia de la insuficiente secreción o actividad de la progesterona. Para hacer el diagnóstico, se requiere la confirmación histológica de un endometrio fuera de fase en dos o más días de la etapa secretora del ciclo menstrual, también un nivel de progesterona sérica en la fase medio luteal del ciclo menor de 10 hg/ml, está asociado con esta deficiencia (Goodman, 1993). El tratamiento con progesterona o HCG se debe administrar a pacientes que presentan síntomas de amenaza de aborto luego de haber realizado inducción de la ovulación, también cuando los niveles séricos de progesterona son inferiores a 15 hg/ml y en aquellas con historia de pérdidas precoces del embarazo.

Se ha demostrado que las pacientes diabéticas con hiperglicemia y elevación de los niveles de hemoglobina glicosilada en el primer trimestre, tienen un riesgo significativamente elevado de aborto espontáneo, mientras que aquellas con un adecuado control metabólico, presentan un riesgo similar al de las no diabéticas (Mills et al, 1988)(ver cap. 32).

**Anomalías uterinas.** Las anomalías de la cavidad uterina congénitas o adquiridas, han sido señaladas como factor en el 15% de los casos de aborto con desarrollo fetal adecuado (Diamond and Poland, 1989). Aproximadamente del 20% al 25% de las mujeres con anomalías müllerianas experimentan dificultades con la función reproductora, incluyendo el aborto espontáneo (Hammond, 1989).

Entre las anomalías uterinas adquiridas, las sinequias son las que más se han asociado con pérdidas recurrentes. Los mecanismos etiológicos propuestos son la restricción física a la implantación y al crecimiento del producto y la limitación del suministro vascular del endometrio (Rock and Zacur, 1983).

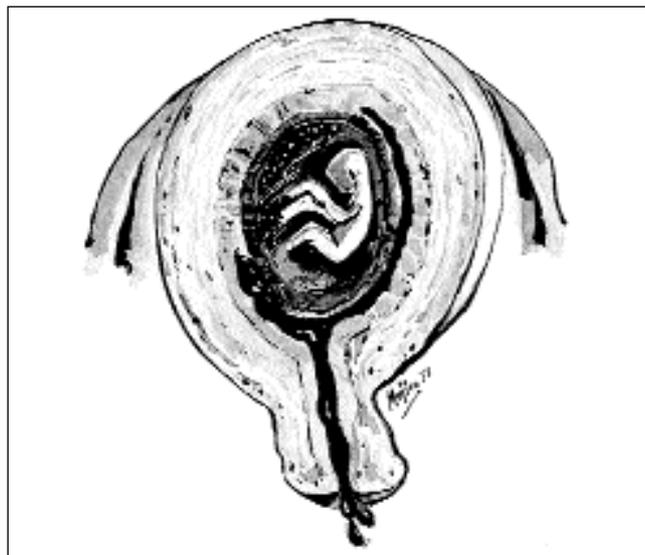
**Incompetencia cervical.** El cuello incompetente es responsable del 8% al 15% de los abortos habituales (Shortle and Jewelewicz, 1989). Dentro de sus posibles causas tenemos: traumatismos cervicales como dilataciones múltiples o excesivas, conización cervical amplia y anomalías müllerianas. La asociación de incompetencia cervical en mujeres expuestas al dietilestilbestrol en útero, fue señalada por primera vez por Singer y Hochman (1978) (ver cap. 17).

**Factores inmunológicos.** La posibilidad de un rechazo inmunológico del embrión es una hipótesis utilizada para explicar algunos casos de abortos espontáneos recurrentes. El concepto de una etiología inmune para la pérdida recurrente está basado en el hecho de que el embrión y el trofoblasto representan material antigénico extraño al sistema inmune materno. Cuando el sistema inmune falla, en el reconocimiento de la unidad feto-placentaria, puede ocurrir un rechazo del producto. Los anticuerpos involucrados en ésta respuesta inmune exagerada son los anticuerpos antifosfolípidicos, el anticoagulante lúpico y las anticardiolipinas (Feinstein, 1985) (ver cap. 17).

### Aspectos clínicos

Los síntomas más frecuentes de un aborto en evolución son el sangrado genital y el dolor tipo cólico en hipogastrio. Se pueden identificar algunas formas de presentación clínica del aborto, las que suelen ser sólo las diferentes manifestaciones con las cuales la paciente acude a la consulta, como el proceso es dinámico se puede presentar en cualquiera de estas fases.

**Amenaza de aborto.** Se trata de una paciente que manifiesta amenorrea y los síntomas precoces de embarazo, que se presenta en la consulta por sangrado genital en ausencia de dolor. Al examen vaginal el cuello uterino es de longitud normal y se encuentra cerrado (fig. 18-1).



**Figura 18-1.** Características de la amenaza de aborto.

Se debe determinar la hemoglobina y el hematocrito para valorar la magnitud del sangrado, examen de orina para descartar la presencia de bacteriuria asintomática, que está asociada a parto pretérmino. La ecosonografía es de mucha utilidad en el diagnóstico de viabilidad y bienestar fetal porque permite observar un embrión con latido, en cuyo caso el tratamiento consiste en reposo y analgésicos con vigilancia clínica y ecosonográfica semanal hasta que ceda el sangrado. No se recomienda terapia hormonal complementaria, a no ser que la causa así lo requiera. También puede ocurrir que con la ecosonografía se observe un saco gestacional con ausencia de estructuras embrionarias, lo que se denomina "huevo ciego". En estos casos está indicado el vaciamiento antes de que ocurra la expulsión espontánea.

**Aborto en evolución.** Es un cuadro más avanzado en el progreso del aborto. Se caracteriza por sangrado genital más o menos abundante, sin expulsión de estructuras gestacionales, contracciones uterinas ocasionales y el cuello corto y permeable pero sin dilatación (fig. 18-2). El pronóstico es malo y menos del 25% de los casos llegan al término de la gestación. El tratamiento es similar al anterior, sólo que algunos casos requieren de hospitalización y el control ecosonográfico debe ser más frecuente.



**Figura 18-2.**  
Características del aborto en evolución.

**Aborto inevitable.** La paciente refiere la misma sintomatología anterior, pero al examen vaginal se aprecia el cuello dilatado a través del cual se ven las membranas ovulares íntegras. Su pronóstico es sombrío, aún en presencia de feto vivo. Se debe hospitalizar a la paciente y mantener una conducta expectante. El diagnóstico se puede hacer con ultrasonido (fig. 3-6), y al examen con espéculo o mediante tacto vaginal, se puede apreciar el cuello abierto donde sobresalen las estructuras embrionarias (fig. 18-3). La expulsión del producto suele ocurrir al poco tiempo y puede convertirse en un aborto completo o incompleto. La conducta es expectante y se debe proceder al legrado, en caso de ser necesario.

**Aborto incompleto.** A las modificaciones clínicas antes descritas, se le agrega la salida de estructuras embrionarias visibles por el examinador. En la mayoría de los casos la expulsión es incompleta, con retención de parte del tejido en la cavidad uterina (fig. 18-4). Durante el examen físico se puede apreciar el útero aumentado de tamaño, menor que el que corresponde al período de amenorrea y está blando y doloroso a la palpación.

La ecosonografía es fundamental porque se puede apreciar dentro de la cavidad uterina imágenes eco-refringentes sugestivas de coágulos, mezcladas con imágenes ecomixtas sugestivas de tejido ovular aún sin expulsar. Aunque la cavidad uterina muestre esas imágenes, siempre es importante visualizar los anexos porque se puede estar en presencia de un embarazo ectópico, cuya manifestación es el sangrado genital o, más raro aún, ante un embarazo heterotópico, que

es un embarazo ectópico simultáneamente con un embarazo intrauterino.



**Figura 18-3.**  
Características del aborto inevitable.



**Figura 18-4.**  
Características del aborto incompleto.

**Aborto completo.** Es cuando el observador aprecia la totalidad del producto de la concepción en el exterior de la cavidad uterina. Al examen físico pélvico el útero es de tamaño correspondiente al estado no grávido, y con la ecosonografía se puede observar claramente la línea endometrial sin imágenes ecomixtas en su interior. En estos casos se puede observar a la paciente, si el sangrado per-

siste se procede al curetaje, aunque la mayoría de los casos evoluciona sin necesidad de este procedimiento.

**Feto muerto retenido.** El diagnóstico se hace con la ecosonografía que permite observar un embrión o feto con ausencia de latido cardíaco y de un tamaño menor al que corresponde para la fecha de amenorrea. El tratamiento es el vaciamiento una vez que se hace el diagnóstico (fig. 18-5).



**Figura 18-5.**  
Características del feto muerto retenido.

### Aspectos diagnósticos

**Clínico.** El diagnóstico debe ser el resultado de un interrogatorio acucioso y completo, con énfasis en la fecha de la última menstruación, regularidad de los ciclos menstruales, uso de métodos anticonceptivos, etc. Así mismo, se debe investigar la duración de los signos y síntomas concomitantes porque con éstos se puede sospechar un embarazo ectópico, un embarazo molar u otras causas no obstétricas. Se debe realizar un examen físico general, haciendo énfasis en el ginecológico.

El tamaño del útero es clave en el diagnóstico porque cuando está exageradamente aumentado de tamaño con relación a la amenorrea, se puede sospechar un embarazo molar, y cuando es menor que el esperado, puede tratarse de un aborto incompleto o un feto muerto retenido. Es importante determinar cualquier alteración de la anatomía normal que pueda orientar hacia alguna causa orgánica que esté produciendo el aborto, como miomas o incompetencia cervical, así como también estigmas de traumatismo que hagan suponer maniobras abortivas. Siempre se debe tener en cuenta el estado hemodinámico de la paciente porque en algunos casos puede haber un sangrado profuso que pone en peligro la vida de la paciente.

**Ecosonográfico.** El ultrasonido representa un instrumento valioso para el diagnóstico de esta patología obstétrica, especialmente cuando se trata de discernir la viabilidad y anticipar el pronóstico de un embrión (ver cap. 3).

La integridad del saco gestacional, el feto con latido cardíaco y el saco vitelino pueden verse a las 6 semanas (Warren et al, 1989). Una vez demostrada la presencia de latido cardíaco, la probabilidad de aborto es del 2% al 4% (MacKenzie et al, 1987). La ausencia de latido cardíaco, la deformación del saco gestacional o la ausencia de un embrión identificable, hacen el diagnóstico definitivo.

Entre los exámenes de laboratorio recomendados se encuentran los que se enumeran a continuación.

1. Determinación cuantitativa seriada de HCG, que varía según la edad del embarazo y la viabilidad del embrión (ver cap. 1).
2. Hemoglobina y hematocrito. En caso de anemia, se debe iniciar tratamiento de inmediato.
3. Grupo sanguíneo y Rh. En caso de que la paciente sea Rh negativo se le debe indicar inmunoglobulina anti-Rh, con el fin de prevenir la isoimmunización Rh (ver cap. 33).

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las otras causas de hemorragia del primer trimestre, bien sea de causa obstétrica o no obstétrica, las cuales se analizan más adelante; sin embargo, es importante hacer mención a la separación corioamniótica, por ser una causa relativamente común de hemorragia en el primer trimestre. Consiste en la separación de las membranas corioamnióticas o en la separación del corion y la decidua. La causa es desconocida, la hemorragia desaparece espontáneamente al cabo de unos días y el embarazo sigue su curso normal, en la mayoría de los casos. En la ecosonografía se aprecia un embrión con latido y una separación de las membranas fetales o una imagen de hematoma subcorial.

### Aspectos terapéuticos

Se puede realizar mediante curetaje o aspiración, ambas técnicas son descritas en el capítulo 41. La histerectomía se realiza en aquellas pacientes en quienes se ha hecho el diagnóstico de aborto séptico grado III o con neoplasias cervicales (ver cap. 45).

## Complicaciones

Para realizar un análisis de las complicaciones del aborto, se deben diferenciar las que ocurren cuando el procedimiento se realiza bajo las debidas condiciones de antisepsia, por un médico experimentado y con todos los recursos presentes en un área quirúrgica, de las que ocurren cuando el aborto es ilegal y se realiza en forma clandestina por personal no bien entrenado, muchas veces sin las medidas de antisepsia básicas para evitar la infección. Las complicaciones del curetaje y de la aspiración uterina son analizadas en el capítulo 41 y las relacionadas con la sensibilización Rh en el capítulo 29.

## Aborto séptico

El aborto séptico es un aborto asociado con infección, en el cual hay diseminación del microorganismo y/o toxinas que originan fiebre, endometritis, parametritis y septicemia. El aborto séptico es una entidad que no existe en los países donde el aborto es legal; sin embargo, sigue siendo la principal causa de muerte materna en los países donde el aborto se hace en forma clandestina. En un análisis de la situación en Venezuela, entre 1985 y 1994, las defunciones maternas por aborto séptico constituyeron el 22,9%, siendo la primera causa de muerte materna obstétrica directa (Boletín Estadístico MCP, 1994).

**Patogénesis.** En la mayoría de los casos, la invasión de la cavidad uterina por microorganismos es producto de prácticas abortivas ilegales con la finalidad de terminar con el embarazo. Las infecciones asociadas con el aborto séptico son polimicrobianas, derivadas de la flora normal de la vagina y el cuello, con la adición de patógenos transmitidos sexualmente, como lo son aerobios gram positivos y negativos y anaerobios facultativos como *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (Burkman et al, 1977). La serie de eventos iniciados por la bacteremia o endotoxemia es compleja. La activación local del sistema inmune y sus células efectoras, linfocitos T y neutrófilos, es importante en el sitio de la infección. Si la inactivación local no es posible mediante esta respuesta, se activan los mecanismos sistémicos con sus células efectoras, leucocitos B y eosinófilos, productores de inmunoglobulinas y enzimas capaces de iniciar la cascada de la inflamación, al liberar citoquinas, histamina, serotonina y leucotrienos. Son estos productos los que causan los síntomas clínicos, tales como el aumento de la permeabilidad capilar, hipotensión y activación del sistema de coagulación.

En un principio, la infección se limita a los restos ovulares, posteriormente, se disemina a las paredes uterinas, en forma de metritis (grado I), luego se puede extender a los anexos, parametrio y peritoneo (grado II) para, finalmente,

extenderse más allá de la cavidad pelviana y producir cuadros de peritonitis generalizada, septicemia y choque séptico (grado III).

**Aspectos diagnósticos.** La paciente puede presentar la clínica clásica de un aborto en evolución o de un aborto incompleto, sin manifestar la práctica de maniobras abortivas invasivas de la cavidad uterina (se excluye aquí el uso de medicamentos abortivos, que no alteran el medio microbiológico de la cavidad uterina).

El médico debe estar alerta a la presencia de signos indicativos de la etiología infecciosa del problema, como lo son hipertermia, restos ovulares fétidos y dolor a la movilización del útero y los anexos. Estos hallazgos ca-talogan el caso como de aborto séptico y se deben iniciar las medidas tendientes a evitar la progresión hacia el choque. Cuando éste se instala, las respuestas reflejas de los arcos neuronales intactos producen una profunda vasoconstricción en todos los órganos y sistemas, con deterioro del estado general, hipotermia, palidez cutáneo mucosa, taquicardia, taquipnea, oliguria, colapso cardiovascular (hipotensión, cianosis distal, llenado capilar lento) y falla multiorgánica. Los siguientes son los criterios para considerar un aborto como séptico.

1. Temperatura superior a 38,5° C en ausencia de otra causa que la explique.
2. Antecedentes de maniobras abortivas.
3. Drenaje purulento a través del orificio cervical.
4. Leucocitosis superior a 15 000 con neutrofilia y formas jóvenes en el recuento.
5. Hipersensibilidad abdominal.
6. Hipotensión no acorde con el sangrado genital.

Los hallazgos de laboratorio varían según la fase en la cual se encuentre la paciente. El conteo de glóbulos blancos puede mostrar un incremento en la fase inicial para al final disminuir severamente. Se puede observar una hiperglicemia transitoria, producto de la liberación de catecolaminas y de la subutilización tisular de glucosa como sustrato, debido a la hipoxia. Pueden identificarse trastornos de la coagulación como trombocitopenia y prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, que pueden llevar a una coagulación intravascular diseminada. Las determinaciones de gases arteriales tienden a reflejar una alcalosis respiratoria y una acidosis metabólica producto de la subutilización de glucosa hasta lactato.

En la mayoría de los casos, se identifican restos ovulares que son los portadores de los gérmenes. La ecosonografía permite observar estos restos como áreas ecorrefringentes de aspecto decidual más o menos adheridas a alguna pared uterina. Generalmente, se acompañan de coágulos que aparecen como pequeñas áreas fuertemente ecorrefringentes de bordes irregulares. En caso de existir miometritis, se puede observar aumento de la refringencia del miometrio. Es importante examinar los fondos de saco, porque cualquier colección en ellos es anormal y sugiere perforación uterina.

**Aspectos terapéuticos.** El tratamiento persigue minimizar el daño que puede ocasionar la enfermedad y reducir las secuelas que pueda producir. La paciente debe ser hospitalizada para la administración de líquidos y antibióticos vía parenteral y para proceder a la evacuación del útero (Last, 1980). Deben obtenerse cultivos de sangre, orina y cuello uterino e iniciar inmediatamente tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Los cultivos de cavidad uterina se obtienen por medio de aspiración o curetaje y se sugiere una coloración de Gram inmediata para orientar el tratamiento antibiótico. El esquema más recomendado es de penicilina cristalina 5 000 000 UI, cada 4 horas, combinado con clindamicina, a la dosis de 900 mg cada 8 horas y un aminoglicósido, tipo gentamicina o tobramicina, a la dosis de 2 mg/kg como dosis inicial, seguidos por 1,5 mg/kg cada 8 horas, según la función renal. Todos estos medicamentos administrar por vía intravenosa (Stubblefield and Grimes, 1994). La parte más importante del tratamiento es la erradicación del foco séptico, para ello está indicado el vaciamiento uterino mediante legrado uterino o por aspiración (ver cap. 41).

La laparotomía está indicada en aquellas pacientes que no respondan al tratamiento médico y al curetaje, y en aquellos casos de perforación uterina con sospecha de lesión intestinal, absceso pélvico y miometritis por *Clostridium*. Otra indicación, es en aquellos abortos producidos por introducción de soluciones jabonosas en la cavidad uterina. En estos casos la solución se convierte en un elemento corrosivo de la pared miometrial, infiltrándola y favoreciendo la diseminación del germen en todo su espesor. Una vez ocurrido esto, partículas de jabón y bacterias tienen acceso al torrente sanguíneo y, en un lapso variable pero breve, se instala un cuadro de coagulación intravascular diseminada y choque séptico.

La histerectomía abdominal total con ooforosalingectomía izquierda más el drenaje de los abscesos, es la intervención indicada en casos de aborto séptico grado III. La arteria ovárica izquierda drena en la renal izquierda y de esta manera se evitan las complicaciones renales de una dis-

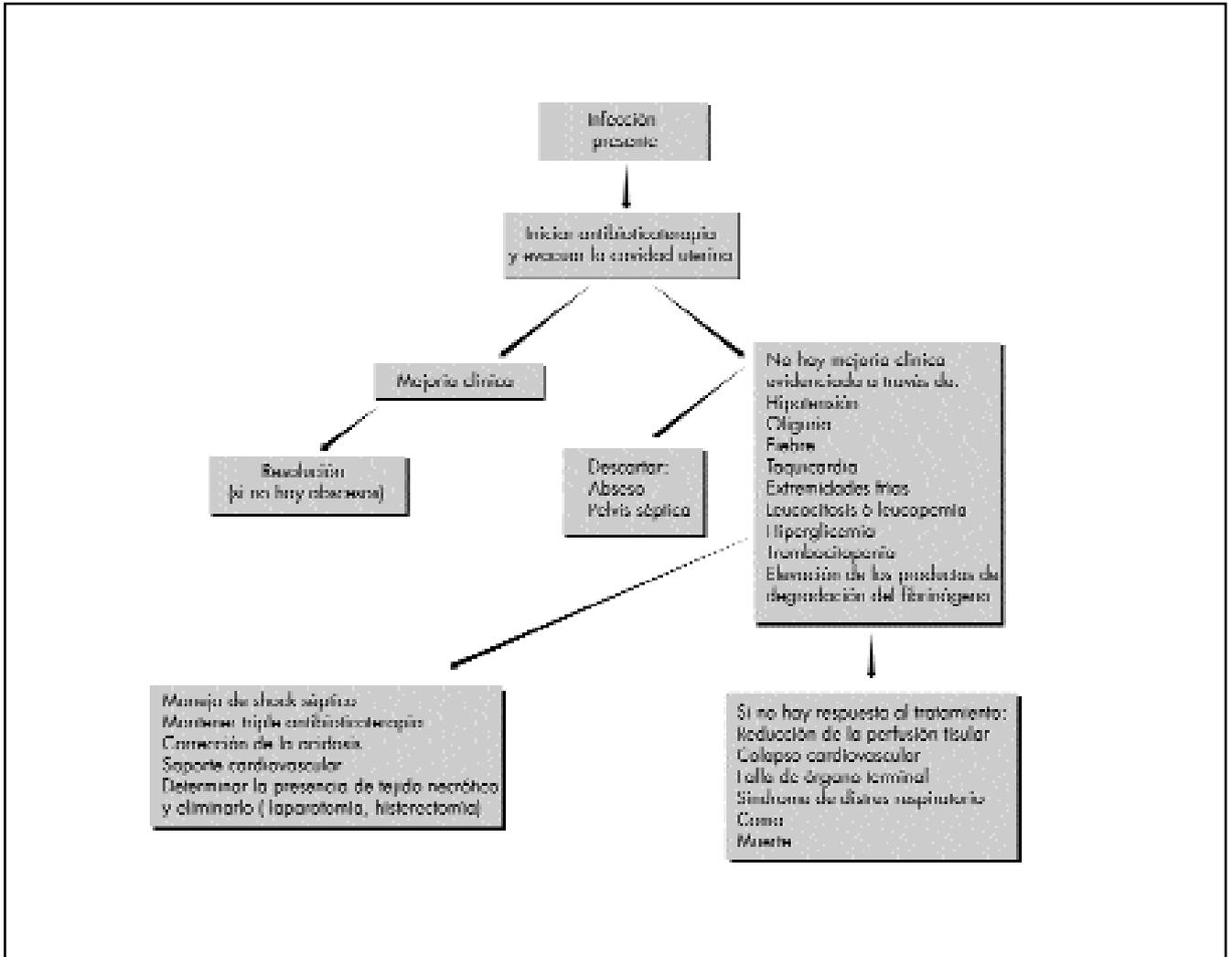
eminación bacteriana. Se deben colocar sistemas de drenaje conectados a succión intermitente y la síntesis del abdomen debe hacerse con sutura tipo Smead-Jones o cierre en masa el que incluye peritoneo, rectos anteriores y aponeurosis. El tejido celular subcutáneo y la piel se dejan sin suturar para cierre por segunda intención (Stubblefield and Grimes, 1994). Estos pacientes deben recibir medidas de apoyo en unidades de terapia intensiva que incluye lo siguiente (fig. 18-6) (Gonik, 1997).

1. Manejo de fluidos a través de accesos vasculares centrales.
2. Medicamentos vasopresores.
3. Soporte ventilatorio en caso de que se desarrolle insuficiencia respiratoria.
4. Transfusión de hemoderivados.
5. Antibioticoterapia de amplio espectro.

## EMBARAZO ECTÓPICO

Se denomina embarazo ectópico (EE), aquel donde la implantación embrionaria ocurre fuera del endometrio que recubre la cavidad uterina. Durante los últimos 20 años, ha aumentado la frecuencia en el mundo occidental, cuadruplicándose desde 1970. En países desarrollados aumentó de 4,3/1 000 embarazos en 1970, a 14,6/1 000 embarazos en 1986, lo que representa un EE por cada 44 recién nacidos vivos y un EE por cada 13 pacientes en el primer trimestre del embarazo (Stovall et al, 1990). Y en países en vías de desarrollo, entre 1974 y 1982, fue de 2,6 a 3,4/1 000 embarazos y, entre 1987 y 1990, de 3,5 a 4,4/1 000 embarazos (Gutiérrez y col, 1990; Agüero, 1990).

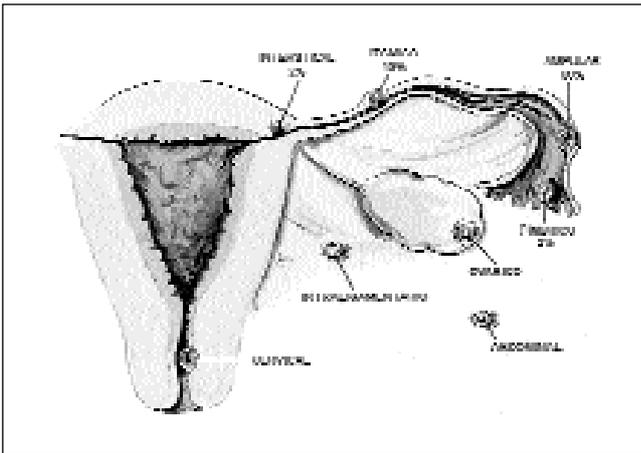
Debido al diagnóstico y tratamiento precoz, la tasa de mortalidad materna ha disminuido tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. (Stovall et al, 1990; Agüero, 1990). El avance tecnológico y el uso de métodos menos invasivos permiten un diagnóstico más precoz de la enfermedad, lo que ha traído como consecuencia un aumento en su prevalencia y, al mismo tiempo, una disminución en la mortalidad. El tener posibilidad de un diagnóstico más precoz, ha revolucionado las alternativas terapéuticas, pasando de uno exclusivamente quirúrgico a uno médico mucho más conservador, con aumento en los embarazos intrauterinos subsiguientes, disminución de la recurrencia y de los costos en el diagnóstico y el tratamiento.



**Figura 18-6.** Algoritmo para el manejo del choque séptico.

## Localización

La trompa de Falopio es el sitio más común de implantación extrauterina, con una frecuencia que varía entre 95% y 98%. En la trompa la localización más frecuente es a nivel de: ampolla (80%), istmo (13%), fimbria (2%), y región intersticial (2%) (Rizquez y Szajnert, 1995). Otras localizaciones menos comunes son el cuello, el ligamento ancho, los ovarios y la cavidad abdominal. La mayoría de los EE son unilaterales, siendo el bilateral una entidad muy rara (fig. 18-7).



**Figura 18-7.** Localización y frecuencia de las diferentes formas de embarazo ectópico.

## Factores de riesgo

A pesar de los avances tecnológicos, el diagnóstico de EE sigue siendo uno de los más difíciles en la medicina moderna. El conocimiento de los factores de riesgo, permite conocer cuáles son las pacientes con mayor probabilidad de padecerlo para realizar un tratamiento menos agresivo que preserve la fertilidad. El 50% de los pacientes con el diagnóstico de EE, pueden presentar uno o más de los siguientes factores de riesgo (Stovall and Ling, 1992; Brumsted, 1992).

1. Uso de dispositivos intrauterinos.
2. Antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica.
3. Intervenciones tubáricas previas (esterilización tubárica, embarazo ectópico previo).
4. Antecedentes de infertilidad.
5. Uso de progesterona como anticonceptivo.

6. Uso de inductores de la ovulación.
7. Anormalidades del desarrollo tubárico.
8. Técnicas de reproducción asistida.
9. Cambios en la fisiología tubárica.

## Aspectos diagnósticos

El uso de esquemas o metodología de trabajo es lo que permite tener éxito en el diagnóstico de la enfermedad, por ello se presentaron las diversas alternativas del manejo (fig. 18-8).

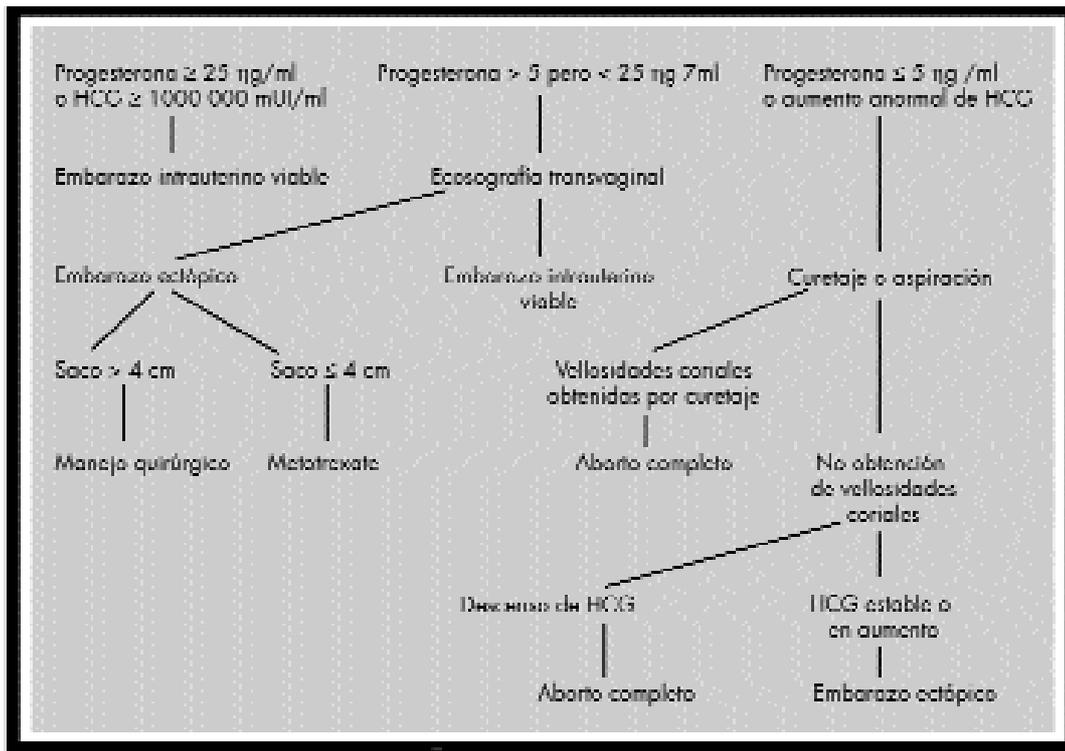
**Clínico.** La sintomatología puede variar desde un simple retraso menstrual, sin dolor, ni sangrado, hasta la clínica de choque hipovolémico. La tríada clásica de amenorrea, sangrado genital irregular y dolor abdominal está presente en el 50% de los pacientes con EE, y su ausencia no descarta el diagnóstico. Del 75% al 80% de los casos cursan con amenorrea, de manera que la presencia de sangrado genital no excluye la posibilidad de EE. El 90% de los pacientes presentan dolor abdominal o pélvico y al examen físico se puede encontrar que el tamaño del útero aumenta al mismo ritmo que en los embarazos intrauterinos. Entre el 20% y el 40% de los casos se puede palpar una masa anexial. El diagnóstico diferencial se debe hacer con la apendicitis aguda, la enfermedad inflamatoria pélvica y la amenaza de aborto (Stovall and Ling, 1992). Para poder hacer el diagnóstico precoz antes de la primera falta de la menstruación, se deben considerar los factores de riesgo y la clínica descrita, así como el uso de otros métodos que se analizan a continuación.

**Laboratorio.** La determinación de la HCG en sangre, permite realizar el diagnóstico de embarazo ocho días después de que ha ocurrido la relación sexual fecundante, o sea, antes de que ocurra retraso menstrual, por lo que representa el método de elección para el diagnóstico precoz de embarazo (ver cap. 1). En los embarazos normales, el nivel sérico de HCG aumenta exponencialmente con un tiempo de duplicación de 1,4 a 2,1 días, llega al pico máximo entre las semanas 8 y 12 de gestación, para luego caer paulatinamente entre las semanas 16 y 24 (fig. 1-1) (Lenton et al, 1992). En los embarazos ectópicos el nivel de HCG aumenta más lentamente en comparación con los embarazos normales, por lo que la falta de duplicación en la determinación sérica seriada, es un indicio de que se trata de una desviación del embarazo de lo normal, siendo el EE una de las posibilidades. Este método tiene la desventaja que obliga a tener un lapso de espera de 2 días y tiene poca especificidad porque del 10% al 15% de las gestaciones ectópicas tienen un tiempo de duplicación normal, así como también el

10% a 15% de las gestaciones normales tienen un tiempo de duplicación anormal. El tiempo de duplicación varía más cuando la determinación inicial de HCG es mayor de 10 000 mUI/ml (Kadar et al, 1980).

La determinación de progesterona se ha utilizado como un método diagnóstico de embarazos no viables, sean ectópicos o no. Es un método económico, de fácil acceso y que permite excluir un EE con 97,5% de sensibilidad e identifica embarazos no viables con el 100% de sensibilidad

(fig. 18-8) (Carson and Buster, 1993). Un nivel de progesterona sérica de 5 hg/ml, identifica un embarazo no viable, pero no confirma que la localización del embarazo sea intra o extrauterino. Con valores de progesterona entre 5 y 25 hg/ml, la viabilidad del embarazo debe ser confirmada por ecosonografía transvaginal. Niveles séricos de progesterona mayores de 25 hg/ml identifican un embarazo como viable e intrauterino en el 99% de los casos (Stovall and Ling, 1992; O'Leary et al, 1996).



(Adaptado de Carson and Buster, 1993)

**Figura 18-8.** Algoritmo para el diagnóstico hormonal de embarazo ectópico.

**Imagenológico.** La histerosalpingografía fue utilizada en el pasado para el diagnóstico de EE no roto. Hoy en día ha sido sustituida por la salpingografía selectiva por cateterización tubárica retrograda (Rizquez et al, 1993). Este procedimiento, que se realiza mediante la inyección de material de contraste bajo visión fluoroscópica, puede dar una orientación sobre la ubicación del EE. La imagen radiológica corresponde a una obliteración completa del lumen,

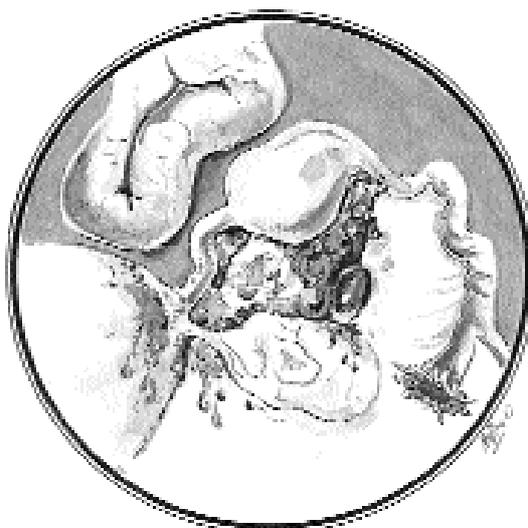
como un defecto de llenado en el interior de la porción ampular de la trompa o como una "media luna" de material de contraste. Varios autores han demostrado el valor clínico de la prueba en pacientes con sospecha de EE, además de reducir los riesgos y costos al eliminar la laparoscopia y la anestesia general (Confinio et al, 1993). Sin embargo, no ha tenido mayor difusión por ser una técnica que requiere de personal entrenado y equipos de radiología costosos.

La evidencia ecosonográfica de un embrión vivo o de un saco vitelino fuera de la cavidad uterina, es el único signo definitivo de EE; sin embargo, existen otros signos indirectos de ayuda en el diagnóstico, como son la presencia de un anillo o halo anexial, el cual probablemente sea formado por el edema tubárico y la presencia de pequeñas cantidades de líquido libre en la cavidad peritoneal o en el fondo de saco de Douglas (Bury, 1994). El nivel sérico de HCG, con el que se puede visualizar un saco gestacional intrauterino es de 2 000 mUI/ml, por lo que si se detectan estos valores y no se ve saco gestacional con la ecosonografía transvaginal, se debe sospechar un EE (Stovall and Ling, 1992).

**Curetaje uterino.** Algunos autores recomiendan realizarlo después que se ha diagnosticado un embarazo no viable, si la determinación de progesterona sérica es de 5 hg/ml o menos o si hay una meseta o disminución en los niveles de HCG (Stovall and Ling, 1992; Carson and Buster, 1993). El tejido que se obtiene debe ser colocado en solución salina, si flota, se confirma la presencia de vellosidades coriales, lo cual refleja el diagnóstico de aborto intrauterino espontáneo. Si hay ausencia de vellosidades coriales y descenso del nivel sérico de HCG en un 15% o más, entre las 8 y las 12 horas del curetaje, el diagnóstico es de aborto. Si los valores de HCG se mantienen constantes o aumentan, el trofoblasto no fue removido y es probable el diagnóstico de EE (Carson and Buster, 1993).

Esta técnica puede pasar por alto el 1% de los casos de EE precoces, en los que los niveles hormonales se alteran. Además, existen estudios recientes que señalan una incidencia de embarazos heterotópicos entre 1% y 3% en embarazos que ocurren como consecuencia de tratamientos de reproducción asistida y de 1/4 000 en la población general (Stovall and Ling, 1992). Por lo que todavía debe considerarse la posibilidad de EE en casos de haber confirmado un diagnóstico de gestación intrauterina, sobre todo, en casos de embarazos producto de técnicas de reproducción asistida.

**Laparoscopia.** Es un método de gran valor para el diagnóstico de EE, con una tasa de falsos positivos del 5% y de falsos negativos del 3% al 4%. Esta técnica se debe utilizar siempre que no se esté seguro que se trata de un EE porque, además de realizar el diagnóstico, permite evaluar la pelvis y practicar un tratamiento quirúrgico conservador con lo que se preserva la fertilidad (Carson and Buster, 1993) (fig. 18-9).



**Figura 18-9.** Vista laparoscópica de un embarazo ectópico ampular roto.

### Aspectos terapéuticos

El diagnóstico temprano, permite aplicar una terapia conservadora que puede ser médica o quirúrgica. Si la cirugía no es necesaria para hacer el diagnóstico, entonces el tratamiento médico es el apropiado. Sin embargo, cuando hay que recurrir a una laparoscopia para hacer el diagnóstico, el tratamiento quirúrgico es el más apropiado.

**Laparoscopia.** Es el tratamiento quirúrgico de elección y la laparotomía se reserva sólo para los casos en que no se puede practicar una laparoscopia o que la paciente esté hemodinámicamente inestable, aunque recientemente se han descrito casos de tratamiento laparoscópico en pacientes con choque hipovolémico, con buenos resultados (Soriano et al, 1997). Cuando la masa ectópica no está rota, pero mide más de 4 cm por ecosonografía, se puede realizar una salpingostomía lineal laparoscópica, mediante una incisión sobre el borde antimesentérico de la trompa para extraer el tejido embrionario sin extirpar la trompa. Una vez realizado el neumoperitoneo e introducidos los trocares y pinzas de laparoscopia, se procede a la aspiración del hemoperitoneo y así identificar el sitio de la hemorragia activa. Luego con pinzas atraumáticas se sostiene la trompa en la que se ha identificado el EE. Se puede utilizar vasopresina, con el fin de disminuir el sangrado, a la dosis de 5 UI en 20 ml de solución fisiológica inyectadas en el borde antimesentérico.

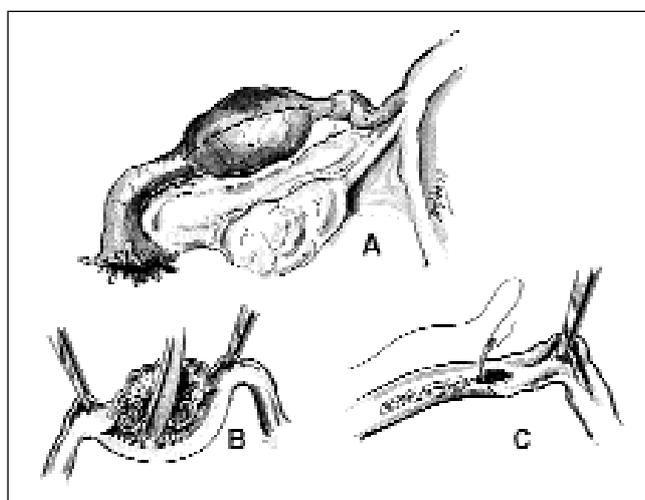
En los casos de EE ampular se efectúa una incisión de 2 cm sobre el borde antimesentérico, la cual puede ser realizada con electrocauterio, tijeras o láser. Cuando el EE se localiza en la porción ampulo-infundibular de la trompa de Falopio, la incisión puede hacerse sobre la gestación ectópica y extenderse hasta la fimbria correspondiente. El producto de la concepción se expulsa, con frecuencia, en forma espontánea a través de la incisión de la trompa. En muchos casos se puede retirar el tejido trofoblástico del lecho de implantación ectópica con pinza aunque, en ocasiones, es difícil su eliminación total (Rizquez y Szajnert, 1995). Una vez que se logra la hemostasia se deja cicatrizar por segunda intención, aunque también se puede suturar.

La salpingostomía laparoscópica tiene la ventaja de disminuir el tiempo quirúrgico, la necesidad de analgésicos, el período de recuperación y el tiempo de hospitalización. No está demostrado que los resultados en la fertilidad futura mejoren con respecto a la laparotomía. Se puede observar sangrado genital, aumento de la HCG y persistencia de la sintomatología en el 5% al 20% de los casos, luego de una laparoscopia quirúrgica conservadora, lo cual indica la persistencia de trofoblasto viable. En estos casos hay que reintervenir y reseca la trompa comprometida, aunque se han descrito resultados favorables con el tratamiento médico (Bengtsson et al, 1992).

En caso de que no se lleve a cabo un tratamiento conservador porque el daño tisular es muy extenso o la paciente no desea conservar su fertilidad, se debe practicar una salpingectomía total. Este procedimiento garantiza la hemostasia y la extracción del producto de la concepción de una manera más segura que el tratamiento conservador. Al igual que en el procedimiento anterior, se aspiran los coágulos y los fragmentos trofoblásticos del fondo de saco de Douglas. Se introduce una pinza en el lado del EE, para sujetar la trompa en la porción ístmico-ampular y así exponer la zona cornual. A través de dos trocares suprapúbicos, colocados en el lado opuesto al embarazo ectópico, se introduce la tijera y la pinza para la coagulación bipolar. La coagulación se comienza en la región ístmica de la trompa, para realizar disección y coagulación sucesiva del mesosalpinx hasta el ligamento infundíbulo pélvico, disecando totalmente la trompa. Finalmente, es removida utilizando pinzas introducidas por las incisiones suprapúbicas o por una culdotomía posterior. Se debe realizar lavado de la cavidad y verificar hemostasia antes de dar como finalizado el procedimiento. Existen en el mercado pinzas especiales que permiten hacer una salpingectomía y que al mismo tiempo dejan una sutura hemostática en el mesosalpinx. Esta técnica se recomienda cuando el ectópico está localizado en la fimbria, la ampolla o el istmo. Cuando el hematosalpinx es grande es preferible hacer primero una salp-

ingostomía, para reducir el volumen de la trompa y luego realizar la salpingectomía (Rizquez y Szajnert, 1995).

**Laparotomía.** En los casos donde la paciente se presente con compromiso hemodinámico o abdomen agudo, se debe practicar una laparotomía de emergencia para realizar una hemostasia rápida mediante la salpingectomía parcial o total. Si la paciente se estabiliza con rapidez y se ha realizado la laparotomía, se puede practicar una salpingostomía, una salpingectomía parcial o total y la expresión digital, con lo cual se puede extraer el producto de la concepción a través de la fimbria en los EE distales, de manera similar a como ocurren en forma espontánea en el aborto tubárico. Las técnicas de salpingectomía y salpingostomía son similares a las descritas para la laparoscopia (fig. 18-10).



**Figura 18-10.** Técnica de la salpingostomía en la cirugía conservadora del embarazo ectópico. A: sitio donde se debe practicar la incisión. B: disección y extracción del tejido embrionario. C: salpingorrafia por planos.

**Médico.** Debido a que la laparoscopia puede tener algunas complicaciones, el tratamiento médico puede reducir esta morbilidad y por ello se ha convertido en una alternativa terapéutica; sin embargo, para poder sustituir a la cirugía, el tratamiento médico debe ser más exitoso, disminuir las complicaciones y mantener la capacidad reproductora por encima de los niveles alcanzados por la cirugía. Tanaka (1982), es el primero que logra éxito con el metotrexate (MTX) en el tratamiento de un EE. A partir de esa fecha se han presentado una gama de medicamentos con diferentes resultados, entre ellos: prostaglandinas, actinomicina D, ectopósido, solución glucosada hiperosmolar, anticuerpos anti-HCG, cloruro de potasio y mifepristona (RU-486). Para realizar el tratamiento médico, se deben cumplir las siguientes condiciones: paciente hemo-dinámicamente

estable, embarazo ectópico no roto y a la ecosonografía, una masa ectópica de 4 cm o menos con ausencia de actividad cardíaca.

El MTX es un antagonista del ácido fólico, que inhibe la síntesis espontánea de las purinas y pirimidinas, lo cual interfiere con la síntesis de ADN y la multiplicación celular. Se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la enfermedad trofoblástica y tejido placentario residual, después del tratamiento de EE abdominales (Leach and Ory, 1989). El tratamiento con MTX puede ser administrado en forma sistémica o inyectado directamente en el saco gestacional. Para el tratamiento sistémico se ha utilizado el esquema de multidosis y el de unidosis, el primero consiste en la aplicación de MTX, a la dosis de 1 mg/kg de peso, por vía IM, en días alternos, asociado a ácido folínico (leucovorina), a la dosis de 0,1 mg/kg de peso, por vía IM, en días alternos continuos al MTX. El tratamiento se mantiene hasta que la HCG disminuya más del 15% en 48 horas o se completen las 4 dosis de MTX.

El segundo esquema, consiste en administrar una sola dosis de MTX, a razón de 50 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, por vía IM. No se utiliza leucovorina y se mantiene el control de los niveles de HCG sérica los días 4 y 7 luego del tratamiento y semanalmente, hasta que no se pueda detectar en sangre. En ambos esquemas se debe realizar control de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, enzimas hepáticas y HCG sérica semanal, hasta que los niveles se hagan indetectables.

Las altas dosis de MTX pueden causar supresión en el crecimiento óseo, hepatotoxicidad aguda o crónica, estomatitis, fibrosis pulmonar, alopecia y fotosensibilidad. Estos efectos son poco frecuentes en los tratamientos cortos usados para el manejo del EE y, en general, pueden ser atenuados por la acción de la leucovorina. La paciente debe mantener reposo sexual hasta que se resuelva el EE (concentración de HCG < 15 mUI/ml), evitar cualquier tipo de vitamina que contenga ácido fólico, abstenerse de tomar bebidas alcohólicas, mientras recibe el tratamiento y debe usar anticonceptivos orales por 1 ó 2 meses después del tratamiento. Las pacientes con anemia ferropénica deben tomar hierro oral y a las pacientes Rh negativo se les debe inyectar inmunoglobulina anti-Rh. Las contraindicaciones absolutas para el uso del MTX son las enfermedades renales o hepáticas agudas y la ruptura del saco o de la trompa.

La amplia experiencia en el uso del MTX para la enfermedad trofoblástica ha permitido conocer la baja frecuencia de neoplasia subsecuente, de anomalías congénitas y de aumento del porcentaje de abortos (Ross, 1976). El esquema sistémico tiene un éxito del 96% con un pronóstico, en cuanto a fertilidad futura, comparable con el de la salpingostomía laparoscópica y una tasa de embarazo, posterior

a la terapia, mayor que la alcanzada con la cirugía tradicional (Stovall and Ling, 1992).

La otra forma de administración del MTX es mediante inyección local de 1 ml (10 mg) por vía transvaginal con guía ultrasonográfica o mediante punción directa vía laparoscopia, obteniendo resolución del caso a las dos semanas (Merz et al, 1996). A pesar de que la dosis es mucho menor que la sistémica, se alcanzan niveles superiores en el sitio de la inyección, hay menor distribución sistémica de la droga y, por tanto, menor toxicidad. Sin embargo, tiene la desventaja de que requiere de laparoscopia o de una aguja para punción transvaginal guiada por ultrasonido, equipos que son costosos y que requieren de personal entrenado. Además, en la práctica, los éxitos son bajos (Fernandez et al, 1991).

Otras drogas usadas son las prostaglandinas, que provocan contracciones intensas de la musculatura tubárica y vasoconstricción local. Los estudios iniciales, dieron resultados prometedores, pero estudios posteriores demostraron un aumento en la necesidad de cirugía posterior al tratamiento, mayor frecuencia de arritmias cardíacas, edema cardiopulmonar y síntomas gastrointestinales (Lindblom et al, 1987). La mifepristona (RU-486) es un bloqueador de los receptores de progesterona, que se ha utilizado con mucho éxito para la interrupción del embarazo en el primer trimestre; sin embargo, no ha tenido el mismo éxito en el tratamiento del EE (Van Look PF and von Hertzen H, 1995).

Se ha señalado que entre el 52% y el 92% de los EE diagnosticados tempranamente pueden tener una absorción espontánea, el problema radica en la identificación de estos casos lo cual, hasta los momentos, no ha sido una tarea fácil. Para el tratamiento expectante, la paciente debe estar asintomática, con culdocentesis negativa, saco gestacional igual o menor a 4 cm y niveles de HCG iniciales menores de 1 000 mUI/ml o decrecientes (Trio et al, 1995).

## ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA

### Definición

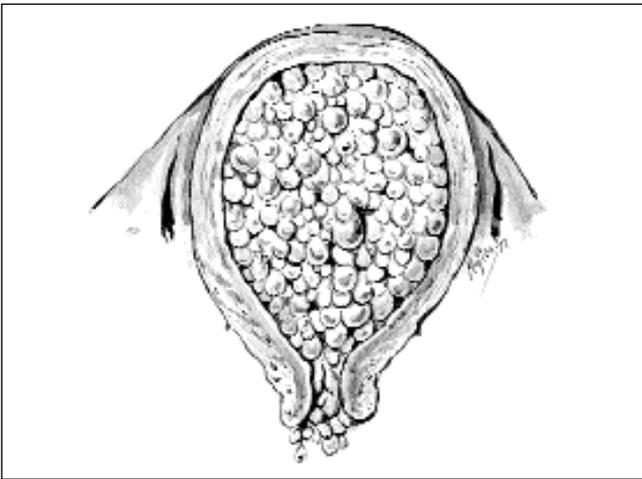
El término de enfermedad trofoblástica se aplica a un amplio grupo de condiciones benignas o malignas que ocurren en las mujeres en edad reproductiva, en las cuales existe degeneración del tejido derivado del co-rion, con abundante producción de HCG, cuyo genoma es fundamentalmente paterno y que responden muy bien a la quimioterapia (Lewis, 1993). Otros términos utilizados para estas enfermedades son: neoplasia trofoblástica gestacional, tumor trofoblástico gestacional o sencillamente enfermedad trofoblástica gestacional. La necesidad de una clasificación patológica ha sido cuestionada porque el tratamiento es fundamentalmente médico y, a menudo, se realiza en ausencia de un diagnós-

tico patológico. Actualmente, se mencionan cuatro tipos de enfermedad trofoblástica basados en sus características histopatológicas, citogenéticas, clínicas y en su potencial de malignidad y que son las que se enumeran a continuación.

1. Mola hidatidiforme completa.
2. Mola hidatidiforme parcial.
3. Coriocarcinoma.
4. Tumor trofoblástico del lecho placentario.

Las dos últimas han sido englobadas en el término de enfermedad trofoblástica gestacional maligna, por su alto potencial de malignidad y metástasis.

**Mola hidatidiforme.** El embarazo molar, es una patología que ha causado curiosidad a lo largo de la historia y, desde los tiempos de los griegos, fue descrita como una forma anormal de embarazo, al observar la salida de vesículas y sangre como producto de la gestación, en lugar de un feto. El nombre de hidatidiforme, se debe a la semejanza de las vesículas con las gotas de agua, cuyo nombre en griego es hidátide (Ober and Fass, 1961). La enfermedad se caracteriza por vellosidades coriónicas edematizadas y vesiculosas, acompañadas por una cantidad variable de tejido trofoblástico proliferativo (Mazur and Kurman, 1987) (fig. 18-11).



**Figura 18-11.**  
Características de la mola hidatidiforme.

Durante las últimas tres décadas, se han hecho grandes adelantos para explicar su origen y características histológicas y citogenéticas; es por ello que, actualmente, se definen dos tipos de mola: la completa y la incompleta o parcial. La primera, es la forma más común de presentación y se caracte-

teriza por la degeneración hidrópica de la mayoría de las vellosidades, asociado a un grado variable de proliferación trofoblástica. La segunda, es aquella en la que existe una mezcla de dos tipos de vellosidades, las que están aumentadas de tamaño y edematosas, y las de tamaño y aspecto normal, en este tipo de mola, a menudo, se identifica tejido embrionario (Szulman and Surti, 1978).

**Coriocarcinoma.** Es un tumor epitelial altamente maligno que puede crecer a partir del trofoblasto de embarazos normales, aunque con mayor frecuencia de una mola hidatidiforme. Consiste fundamentalmente en la proliferación de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto y no se identifican vellosidades coriales (fig. 18-12).

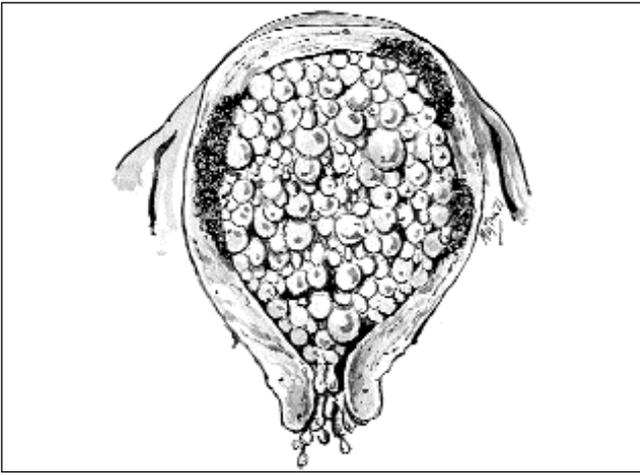


**Figura 18-12.**  
Características del coriocarcinoma.

**Tumor trofoblástico del lecho placentario.** Es una neoplasia compuesta, fundamentalmente, por trofoblasto intermedio de carácter benigno pero que, en ocasiones, puede ser altamente maligno. Recuerda el trofoblasto que infiltra el endometrio y miometrio del lecho placentario, solo que no se observan vellosidades coriales (fig. 18-13)

### Incidencia

Estudios llevados a cabo en Estados Unidos, Asia, Australia y Europa, señalan una incidencia de embarazo molar que oscila entre 0,57 a 1,1/1 000 embarazos. Es más frecuente en los países del sureste asiático y en los países en vías de desarrollo (Palmer, 1994). Aproximadamente un quinto de los pacientes con mola hidatidiforme, desarrollarán secuelas malignas.



**Figura 18-13.** Características del tumor trofoblástico del lecho placentario.

## Epidemiología

**Edad materna.** La enfermedad trofoblástica es una enfermedad de la edad reproductiva. Todas las mujeres con vida sexual activa están expuestas a padecerla, pero la mayoría de los estudios epidemiológicos coinciden en que hay un aumento de la incidencia de embarazo molar en las mujeres mayores de 35 años y es hasta 5 veces más frecuente en las mujeres mayores de 40 años. También existe una alta incidencia en las pacientes que se encuentran en la segunda década de la vida, lo cual hace pensar en un riesgo aumentado para las edades extremas del período reproductivo.

**Embarazo molar previo.** Este es otro factor de riesgo bien establecido, siendo hasta 10 veces mayor el riesgo para este tipo de pacientes. Así mismo, del 2% al 3% de los embarazos molares son seguidos de un coriocarcinoma (Mazur and Kurman, 1987).

**Nuliparidad.** Un gran número de estudios toma en cuenta lo siguiente: edad de la menarquia, paridad, edad del primer embarazo, número de abortos e historia de infertilidad. De todos ellos, el que ha mostrado una relación consistente con enfermedad trofoblástica es la nuliparidad (Atrash et al, 1986).

Otros factores que se han relacionado con la aparición de mola hidatidiforme han sido edad paterna por encima de 45 años, grupo sanguíneo A, práctica anticonceptiva, factores dietéticos, cigarrillo, exposición a pesticidas y radiaciones ionizantes, pero no se ha podido establecer una relación consistente.

## Citogenética

Los estudios citogenéticos han demostrado que las molas completas y parciales tienen cariotipos diferentes. Las molas completas tienen cariotipo 46 XX y todos los cromosomas son de origen paterno, en donde un ovocito sin carga genética es fecundado por un espermatozoide haploide (23 X). Este duplica su propia carga genética y, aunque los cromosomas en la mola completa se originan en su totalidad del genoma paterno, el ADN mitocondrial es de origen materno (Yamashita et al, 1981).

Las molas parciales exhiben un patrón cromosómico diferente porque son triploides, lo cual resulta de la fecundación de un oocito aparentemente normal por dos espermatozoides, en estos casos también existe una sobrecarga genética paterna, lo cual se cree es el origen de la hiperplasia trofoblástica (Szulman and Surti, 1978). Cuando la mola se acompaña de un feto, este muestra signos de triploidia tales como retardo del crecimiento y múltiples anomalías congénitas como sindactilia, microftalmía y paladar hendido. También se ha asociado con el **síndrome de Down**, defectos de la pared ventral y del tubo neural (Quintieri and Idotta, 1996).

## Anatomía patológica

El tejido identificado en la enfermedad trofoblástica recuerda al trofoblasto presente en los inicios de la gestación, en el cual se pueden identificar claramente los tres tipos celulares: citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio. Presenta considerables atipias citológicas, tales como núcleo pleomórfico y aumentado de tamaño, figuras mitóticas anormales y configuraciones celulares raras. Las vellosidades coriales en las molas completas se encuentran difusamente hidrópicas, recubiertas por un trofoblasto hiperplásico y no tienen tejido embrionario o fetal identificable. En las molas parciales, existen dos poblaciones de vellosidades coriales: unas que lucen normales, ocasionalmente con tejido embrionario, y otras que muestran edema e hiperplasia trofoblástica focal.

## Aspectos diagnósticos

**Clínica.** El signo más frecuente y característico de la mola hidatidiforme es la salida a través de los genitales de abundantes vesículas, como racimos de uvas, acompañadas de sangrado moderado a severo. Al tacto se palpa el útero hipotónico y de tamaño mayor que el esperado para la edad gestacional, debido a que la cavidad endometrial se expande por la retención de sangre y de tejido corial. En casos severos, se puede desarrollar anemia y la paciente se presenta con signos de alto gasto cardíaco por pérdida aguda de sangre (palidez, taquicardia e hipotensión). Otros síntomas y signos son: hipertensión arterial, edema, proteinuria que se presenta en el

27% de los casos, hiperemesis gravídica en el 26%, hipertiroidismo en el 7% e insuficiencia respiratoria en el 2% (Berkowitz and Goldstein, 1982).

Las pacientes portadoras de una mola parcial, no muestran un complejo sintomático como las que poseen una mola completa, siendo en la mayoría de los casos asintomáticas. El

diagnóstico se hace cuando se practica el estudio de anatomía patológica por sospecha de un aborto incompleto. Se ha descrito que entre 4% y el 11% tienen el útero aumentado de tamaño, no acorde con la amenorrea y sólo en el 6% de los casos los niveles de HCG exceden de 100 000 mUI/ml (Goldstein and Berkowitz, 1994). En la tabla 18-3 se muestran las características diferenciales de la mola parcial y completa.

**Tabla 18-3.** Comparación entre la mola completa y la mola parcial.

Característica	Mola parcial	Mola completa
Feto y tejido placentario	Presente	Ausente
Vellosidades hidrópicas	Escasas	Abundantes
Citogenética	Triploide, genoma paterno y materno	46 XX origen paterno
Niveles de HCG elevados (superiores a 100.000)	Rara >10% Menos del 6%	Común Cerca del 100%

**Ecosonografía.** Se presenta como una masa moderadamente ecogénica que llena la cavidad uterina, con numerosos espacios quísticos pequeños que contienen líquido, que asemeja la imagen de un "panal de abejas" o una "tormenta de nieve". Así mismo, se debe examinar los ovarios, donde es muy frecuente observar quistes tecaluteínicos de gran tamaño, usualmente entre 6 y 12 cm, aunque pueden alcanzar proporciones de 20 cm, producto de la estimulación exagerada y sostenida por parte de la HCG, que es segregada en grandes cantidades por el trofoblasto degenerado (fig. 3-9). La historia natural de los quistes tecaluteínicos es a desaparecer espontáneamente al cabo de las 8 semanas después de la evacuación (Montz et al, 1988).

### Determinación de gonadotropina.

Actualmente se utilizan las pruebas de radioinmunoensayo para la cuantificación hormonal, lo cual le da mayor sensibilidad y especificidad a las mediciones de HCG y sus subunidades, esto ha permitido establecer diferencias en los patrones de secreción en las molas completas y parciales. Las molas completas tienden a secretar mayores cantidades de (-HCG, en tanto que las molas parciales tienden a producir una mayor cantidad de  $\beta$ -HCG (Ozturk et al, 1988; Berkowitz et al, 1989). El valor de la HCG como marcador sérico en la mola completa es de conocida utilidad, tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la terapia luego de la evacuación. Esto se debe a que las células trofoblásticas

tienden a secretar mayores cantidades de  $\beta$ -HCG en tanto mayor sea su grado de atipia y proliferación (Ozturk et al, 1988). Se ha señalado que más del 40% de las pacientes presentan valores de  $\beta$ -HCG superiores a 100 000 mUI/ml, lo que es de utilidad para diferenciar esta enfermedad de otras que causan sangrado en el primer trimestre del embarazo, como el aborto y el embarazo ectópico (Genest et al, 1991).

### Aspectos terapéuticos

Una vez establecido el diagnóstico, se debe realizar una completa evaluación de la paciente con la finalidad de precisar el estado clínico y el grado de extensión de la enfermedad, para ello se recomienda el siguiente plan de estudio.

1. Examen físico completo.
2. Hematología completa.
3. Química sanguínea, con énfasis en pruebas hepáticas, renales y de función tiroidea.
4. Nivel basal de HCG.
5. Radiografía simple de tórax.

## 6. Ecosonograma pélvico.

Si la paciente muestra deterioro clínico, producto de complicaciones médicas tales como desbalance hidroelectrolítico por la hiperemesis, tormenta tiroidea, hipertensión arterial o anemia severa, se deben corregir antes de iniciar el vaciamiento. Las pacientes Rh negativo, deben recibir la inmunoglobulina anti-Rh en el momento de la evacuación por que el factor Rh se expresa en el tejido trofoblástico.

**Tratamiento quirúrgico.** El vaciamiento por succión es el método de elección para la evacuación del útero en aquellas pacientes que deseen mantener la fertilidad. Una vez iniciado el acto anestésico, se recomienda la infusión endovenosa de oxitocina a altas dosis con la finalidad de contraer el útero y realizar el procedimiento con un menor riesgo de perforación. La estimulación de la contracción uterina durante el procedimiento no incrementa el riesgo de producir enfermedad metastásica. Siempre que se vaya a realizar un vaciamiento uterino se debe contar con hemoderivados tipo concentrado globular, listos para ser transfundidos, dada la cantidad de sangre que se aspirará junto con el tejido trofoblástico.

Por lo general el cuello uterino está dilatado, pero si es preciso, se debe dilatar para que permita el paso de una cánula de succión número 12, con la que se realiza la mayor parte del procedimiento, que debe finalizar con el uso de una cureta cortante para tomar una muestra del lecho uterino. Ambos materiales deben ser enviados al patólogo debidamente separados e identificados.

Si la paciente no desea conservar su fertilidad, el procedimiento a realizar debe ser una histerectomía abdominal total con la mola in situ, con preservación de los anexos. Si durante el acto operatorio, se observan quistes tecaluteínicos muy prominentes, estos pueden ser aspirados, en ningún momento se debe realizar ooforectomía total bilateral. La histerectomía reduce el riesgo de enfermedad residual, pero no de enfermedad metastásica, por ello también es necesario el control con titulaciones periódicas de HCG.

**Quimioterapia profiláctica.** Su uso es controversial quedando reservado para aquellas pacientes de alto riesgo, como terapia concomitante al vaciamiento y cuando no se dispone de un control hormonal o no es confiable. Si se dispone de un buen seguimiento hormonal, no hay cabida para la quimioterapia profiláctica. Los criterios de alto riesgo en el embarazo molar, son los que se enumeran a continuación.

1. Niveles basales de HCG antes del vaciamiento >100000 mUI/ml.
2. Altura uterina superior a la edad gestacional.

3. Edad materna superior a los 40 años.

4. Quistes tecaluteínicos importantes.

5. Complicaciones médicas asociadas (toxemia, hiperemesis, hipertiroidismo).

6. Historia de embarazo molar.

## Seguimiento

Una vez realizado el vaciamiento, la paciente debe ser evaluada semanalmente con la finalidad de descartar enfermedad trofoblástica residual, mediante la medición seriada de HCG, que se realiza hasta que se encuentren valores normales por un período de tres semanas. Luego se hace una determinación mensual por seis meses para, finalmente, hacerla una vez al año. Durante este período la paciente debe usar algún método anticonceptivo, al menos por un año. Dado lo importante que es evitar un nuevo embarazo durante ese período de seguimiento, se recomiendan los anticonceptivos orales, por ser los más efectivos. Los dispositivos intrauterinos no se recomiendan por el riesgo de perforación si existe enfermedad trofoblástica invasiva y por la frecuencia de trastornos menstruales que no permiten un seguimiento adecuado (Curry et al, 1989).

La enfermedad trofoblástica persistente (ETP) puede ser metastásica o puede ocurrir en el lecho molar; de cualquier manera, se habla de ETP cuando en algún momento del seguimiento los niveles de HCG se estabilizan por tres o más semanas consecutivas o no descienden por debajo de 20 000 mUI/ml, luego de un mes de la evacuación. Cerca del 40% al 50% de las pacientes con criterios de alto riesgo desarrollan ETP (Goldstein and Berkowitz, 1994), por lo que está indicada la quimioterapia con agentes como el MTX, más terapia de rescate con leucovorina. Uno de los esquemas más empleado es el de MTX, a la dosis de 1 mg/kg/día los días 1,3,5,7 de la semana y luego leucovorina, a la dosis de 0,1 mg/kg/día los días 2,4,6,8. Se debe suspender el tratamiento por una semana, al final de la cual se vuelve a titular la HCG; si ha descendido, se inicia el seguimiento como si se tratara de un estado inmediato al vaciamiento.

## Coriocarcinoma

El coriocarcinoma gestacional es la forma maligna de las neoplasias trofoblásticas. Es raro, muy maligno y puede seguir a cualquier tipo de embarazo, bien sea molar (50% de los casos), aborto incompleto o embarazo ectópico (25%) o a un embarazo normal a término (25%). Este antecedente puede ocurrir muchos años antes y se requiere de un alto grado de sospecha, en el momento de pensar en

un coriocarcinoma como una de las causas de sangrado uterino anormal o de radiografías de tórax alteradas. La determinación cuantitativa de HCG es la clave del diagnóstico.

No hay un cuadro sintomático que lo identifique y, como en todas las enfermedades neoplásicas, sus manifestaciones clínicas vienen dadas por el grado de extensión y los órganos que esta afectados. El coriocarcinoma está asociado a sangrado, invasión y necrosis uterina. Produce niveles muy elevados de HCG, metástasis al pulmón, hígado y cerebro y es considerado uno de los tumores malignos más devastadores.

Histológicamente está compuesto de sincitiotrofoblasto, trofoblasto intermedio y citotrofoblasto, sin vellosidades coriales identificables, lo cual permite el diagnóstico diferencial del resto de las enfermedades del trofoblasto. Se caracteriza por masas y capas de células que invaden el tejido circunvecino y penetra los espacios vasculares, es por ello que

no se identifica tejido vascular en su estroma en razón de que el suministro de sangre se logra por medio de células sincitiales que reemplazan los vasos del huésped.

Es muy sensible a la quimioterapia y se ha logrado reducir drásticamente la tasa de mortalidad. Una vez establecido el diagnóstico, es necesario conocer la extensión para así establecer el mejor esquema terapéutico. Para ello se utiliza el mismo esquema diagnóstico de la enfermedad trofoblástica benigna, examen físico, laboratorio, ecsonografía, radiografía de tórax y titulación de HCG previa al tratamiento. Si hay alteraciones sugestivas de metástasis, se realiza tomografía axial computarizada y gammagrama hepático. El coriocarcinoma se ha clasificado de acuerdo al grado de invasión en enfermedad localizada y enfermedad metastásica, lo que permite establecer el pronóstico de la enfermedad (tabla 18-4).

**Tabla 18-4.** Clasificación del coriocarcinoma.

<p><b>Enfermedad no metastásica: sin signos de patología fuera del útero</b></p> <p><b>Enfermedad metastásica: cualquier patología fuera del útero</b></p> <p>Enfermedad metastásica de pronóstico favorable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duración corta (última gestación hace menos de 4 meses)</li> <li>Título de HCG pre tratamiento: &lt; 40000 mUI/ml</li> <li>Sin metástasis cerebral o hepática</li> <li>Sin quimioterapia previa</li> </ul> <p>Enfermedad metastásica de pronóstico desfavorable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duración larga (última gestación hace más de 4 meses)</li> <li>Título de HCG &gt; 40000 mUI/ml</li> <li>Metástasis en cerebro o hígado</li> <li>Quimioterapia previa significativa</li> <li>Embarazo a término</li> </ul>
--

El tratamiento se hace con esquemas de una sola droga como MTX o de agentes múltiples como MTX, actinomicina D y clorambucil. El manejo de estos últimos medicamentos escapan del espectro de este texto y se remite al lector a textos especializados en oncología. Es importante conocer la evolución y métodos de evaluación de la eficacia del tratamiento a fin de sugerir cambios en los esquemas o brindar un pronóstico, inclusive para nuevas gestaciones.

### **Tumor trofoblástico del lecho placentario**

Es la forma más rara de presentación de la enfermedad trofoblástica (Denny et al, 1995); debido a esto, no había sido separado como entidad diferente al coriocarcinoma sino

hasta la descripción original por Kurman (1988) y, a partir de ese momento, se han descrito pocos casos. Histológicamente, se caracteriza por infiltración mononuclear del útero y de los vasos con especial predilección por el miometrio, con cuyas fibras se alterna, predominando el trofoblasto intermedio. Se puede observar una reacción decidual o de Arias-Stella en las adyacencias o en el endometrio que lo envuelve.

Se presenta de una forma muy variada e inespecífica y su única manifestación es el sangrado uterino, que puede aparecer en el puerperio o años más tarde, también se puede manifestar con amenorrea, a menudo acompañada de aumento del tamaño uterino. Los valores de HCG son bajos y se puede confundir con una gestación intra o

extrauterina muy precoz. La medición de lactógeno placentario puede ser más confiable para predecir el curso clínico. El tratamiento en estos casos es la histerectomía y si existen metástasis no responden tan bien a la quimioterapia, como las otras formas de enfermedad trofoblástica.

## CONCLUSIONES

Las alteraciones en la evolución del embarazo son relativamente frecuentes y el sangrado es el síntoma clínico más importante. El aborto es la más frecuente de las patologías de la gestación y alrededor de 15% de los embarazos reconocidos clínicamente, terminan en abortos espontáneos. Las causas pueden ser maternas y fetales, siendo las más frecuentes las congénitas. Casi todos los abortos que se producen antes de la semana 8 son producto de huevos aberrantes con anomalías genéticas, debido a un error en la meiosis I o II, bien sea materna o paterna. Existen varias formas de presentación clínica y las que continúan su evolución terminan en aborto completo o incompleto, el tratamiento en el primer caso es observación y, en el segundo, el vaciamiento uterino. En general el aborto es una entidad clínica que evoluciona sin mayores complicaciones maternas; sin embargo, cuando el aborto es provocado, el riesgo de muerte materna es tan elevado, que en los países donde el aborto es ilegal, constituye la primera causa de muerte materna.

En el embarazo ectópico la implantación embrionaria ocurre fuera del endometrio que recubre la cavidad uterina. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años; sin embargo, todavía sigue siendo una complicación poco frecuente. La parte más difícil de su manejo la constituye el diagnóstico precoz y, a pesar de la gran cantidad de métodos que existen, todavía hay casos en los que se manifiesta en la forma aguda de hemorragia intrabdominal que, a menos que se someta a tratamiento quirúrgico de inmediato, puede producir la muerte materna. Si el diagnóstico es precoz se puede hacer un tratamiento médico basado en MTX y leucovorina. También se puede hacer un tratamiento quirúrgico conservador por laparotomía o laparoscopia, si se reúnen ciertas condiciones. El tratamiento con salpingectomía es inevitable en casos en los que el diagnóstico es tardío.

Las enfermedades del trofoblasto incluyen un amplio grupo de condiciones benignas o malignas que ocurren en las mujeres en edad reproductiva, en las cuales existe degeneración del tejido derivado del corion con abundante producción de HCG, cuyo genoma es fundamentalmente paterno y que responden extraordinariamente bien a la quimioterapia. Existen cuatro formas de presentación: la mola hidatidiforme completa, la parcial, el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico del lecho placentario. El tratamiento consiste en el vaciamiento uterino, seguido de quimioterapia, preferiblemente con MTX. Debido a la posibilidad de recurrencia y de

metástasis, la paciente debe evitar el embarazo, por lo menos durante un año, durante el cual es sometida a un estricto seguimiento para evaluar la evolución de la enfermedad.

## REFERENCIAS

- Agüero O. El embarazo ectópico en la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990; 50(4):159-60.
- Arias F. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. Madrid: Editorial Mosby/Doyma, 1993.
- Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(4):906-9.
- Bengtsson G, Bryman I, Thorburn J, Lindomblom AB. Low dose oral methotrexate as a second-line therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79(4):589-91.
- Berkowitz R, Goldstein D. The diagnosis and management of molar pregnancy. Chapter 7. In: *Gestational trophoblastic neoplasms - Clinical principles of diagnosis and management*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1982.
- Berkowitz R, Ozturk, M, Goldstein D. Human chorionic gonadotropin and free subunits serum levels in patients with partial and complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol* 1989; 74(2):212-6.
- Boletín Estadístico MCP. Servicio de Estadística y Archivo. Maternidad Concepción Palacios, 1994.
- Brumsted BJ. Managing ectopic pregnancy nonsurgically. *Contemp Obstet Gynecol* 1992; 41:43-8.
- Burkman RT, Atienza MF, King TM. Culture and treatment results in endometritis following elective abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128(5):556-9.
- Bury KA, Thurmond AS, Subylong TD, Patton PE, Rose PM, Jones MK. Transvaginal ultrasonographic findings in surgical verified ectopic pregnancy [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 168(6 Pt 1):1726-800. Comment in: *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4):1205-6.
- Carson SA, Buster JE. Ectopic Pregnancy. *N Engl J Med* 1993; 329(16):1174-81.
- Confino E, Binor Z, Wood MM, Radwanska E. Selective salpingography for the diagnosis and treatment of early tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 62:286-72.
- Curry S, Schlaerth J, Kohorn E. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:805-10.
- Denny LA, Megevand E, Dehaeck K, Nevin J, Speters R, Van-Wijk AL. Placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review. *Gynecol Oncol* 1995; 59(2):300-3.
- Diamond MP, Poland ML. Intrauterine synechiae and leiomyoma in the evaluation and treatment of repetitive

- spontaneous abortion. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7:111-5.
- Feinstein D. Lupus anticoagulant thrombosis and fetal loss [editorial]. *N Engl J Med* 1985; 313(21):1348-50.
- Fernandez H, Lelaidier C, Baton C, Bourget P, Frydman R. Return of reproductive performance after expectant management and local treatment for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991; 6(10):1474-7.
- Genest D, Laborde O, Berkowitz RS. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991; 78(3 Pt 1):402-9.
- Goldstein D, Berkowitz R. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med* 1994; 39(3):139-46.
- Goldstein RS. New insights into the early pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1994; 39:42-50.
- Gonik B. Bacteremia and septic choque. *Contemp Obstet Gynecol* 1997; 51:21-31
- Goodman BS. Recurrent spontaneous abortion. *Postgr Obstet Gynecol* 1993; 13:1.
- Gutiérrez O, González M, Fernández A, Esaa H, Borregales J, Marcano A. Embarazo ectópico diagnóstico y tratamiento. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990; 50(4):184-8.
- Hammond MG. Mullerian defects associated with repetitive spontaneous abortions. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7:103-8.
- Kadar N, Freedman M, Zachar M. Further observation on the doubling time of human chorionic gonadotropin in early asymptomatic pregnancy. *Fertil Steril* 1980; 54:58-67.
- Kurman RJ, Sculley RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus. *Cancer* 1988; 38:1214-9.
- Last JM. Scope and methods of prevention. In: Last JM, editor. *Maxcy-Rosenau public health and preventive medicine*. 11th ed. New York: Appleton-Century-Croft, 1980.
- Leach RE, Ory SJ. Modern management of ectopic pregnancy [see comment]. *J Reprod Med* 1989; 34(5):324-38. Comment in: *J Reprod Med* 1990; 35(6):663-6.
- Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy. *Fertil Steril* 1992; 57:456-9.
- Lewis J. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1993; 71:1639-40.
- Librizzi RJ, Lorber N, Haut M, Bolognese R. Recurrent pregnancy loss. *Postgr Obstet Gynecol* 1992; 12:1-5.
- Lindomblom B, Hahlin M, Kallfelt B, Hamberger L. Local prostaglandin F2 alpha injection for termination of ectopic pregnancies. *Lancet* 1987; 1(8536):776-7.
- MacKenzie WE, Holmes DS, Newton JR. Spontaneous abortion in ultrasonographically viable pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1987; 71(7):81-5.
- Mazur M, Kurman R. In: Kurman R, editor. *Blaunstein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag, 1987.
- Merz E, Bahlmann F, Weber G, Macchiella D, Kruczynski D, Pollow K, Knapstein PG. Unruptured tubal pregnancy: local low-dose therapy with methotrexate under transvaginal ultrasonographic guidance. *Gynecol Obstet Invest*. 1996; 41(2):76-81.
- Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: a prospective study. *Lancet* 1980; 2(8194):554-6.
- Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin dependent diabetic women whose pregnancy were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319(25):1617-23.
- Montz FJ, Schlaerth JB, Morrow CP. The natural history of theca lutein cysts. *Obstet Gynecol* 1988; 72(2):247-51.
- Ober WB, Fass OS. The early history of choriocarcinoma. *J Hist Med* 1961; 16:49-53.
- O'Leary P, Nichols C, Feddema P, Lam T, Aitken M. Serum progesterone and human chorionic gonadotrophin measurements in the evaluation of ectopic pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1996; 36(3):319-23.
- Ozturk M, Berkowitz R, Goldstein D, Bellet D, Wands JR. Differential production of human chorionic gonadotropin and free subunits in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(1):193-8.
- Palmer J. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994; 39(3):155-62.
- Phung TT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies an subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979; 32(4):389-95.
- Quintieri F, Idotta R. Triploid partial molar pregnancy and fetal neural tube defect detected through Down's syndrome screening. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23(3):181-3
- Rizquez F, Confino E. Transcervical tubal cannulation, past, present and future. *Fertil Steril* 1993; 60(2):211-6.
- Rizquez F, Forman R, Maleika F, Foulot H, Reidy J, Chapman M, et al. Transcervical cannulation of the fallopian tube for the management of ectopic pregnancy; prospective multicenter study [see comment]. *Fertil Steril* 1992; 58(6):1131-5. Comment in: *Fertil Steril* 1992; 58(6):1131-5.
- Rizquez F, Szajnert C. Embarazo Ectópico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1995; 55(3):149-59.
- Rock JA, Zacur HA. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1983; (2)39:123-40.
- Ross GT. Congenital anomalies among children born of mothers receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer* 1976; 37(2 Suppl):1043-7.
- Shortle B, Jewelewicz R. Clinical aspects of cervical incompetence. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1989.

- Singer MS, Hochman M. Incompetent cervix in a hormone-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 1978; 51(5):625-6.
- Soriano D, Yefet Y, Oelsner G, Goldenberg M, Mashiach S, Seidman DS. Operative laparoscopy for management of ectopic pregnancy in patients with hypovolemic shock. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4(3):363-7.
- Stovall TG, Kellerman A, Ling FW. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Annals Emer Med* 1990; 19:1098-103.
- Stovall TG, Ling WF. Some new approaches to ectopic pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1992; 37:35-40.
- Stubblefield P, Grimes D. Septic abortion [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 331(5):310-4. Comment in: *N Engl J Med* 1994; 331(5):324-5.
- Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole 1: cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131(6):655-71.
- Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole 2: morphologic evaluation of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132(1):20-7.
- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa E, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37(6):851-2.
- Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidni A. Prognostic factor for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63(3):469-72.
- Van Look PF, von Hertzen H. Clinical uses of antiprogestogens. *Hum Reprod Update* 1995; 1(1):19-34.
- Warren WD, Timor-Tritsch I, Peisner DB, Rajus S, Rosen MG. Dating the early pregnancy by sequential appearance of embryonic structures. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3):747-53.
- WHO. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(3):247-53.
- Yakashita K, Wake N, Araki T. Human lymphocyte antigen expression in hydatidiform mole: androgenesis following fertilization by a haploid sperm. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 135:597-92.

