

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN – León
Facultad de Ciencias Médicas
Departamento de Patología**



TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA

“Correlación clínica y factores de riesgos con hallazgos histopatológicos de enfermedad trofoblástica en biopsias endometriales examinadas en el Departamento de Patología, HEODRA, periodo abril 2005 a diciembre 2006”.

Autor:

***Dra. Eneyda Jannine Tenorio Aburto.
Residente III año de Patología.***

Tutor:

***Dra. Darling Valverde Luna.
Especialista en Patología.
Docente Departamento de Patología
UNAN-León.***

Asesor:

***Dr. Juan Almendárez.
Master en Salud Pública.
Docente Departamento de Salud Pública
UNAN-León***

León, Febrero 2007

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
OBJETIVOS.....	5
MARCO TEORICO	6
MATERIAL Y METODO.....	18
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	29
RECOMENDACIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS.....	35

RESUMEN

El presente estudio se realizó con el fin de determinar los factores de riesgo asociados a enfermedad trofoblástica gestacional en pacientes que se les realizo biopsias endometriales analizadas en el departamento de patología del HEODRA.

El estudio se realizo en 81 pacientes sometidas a biopsias endometriales, la información se recolectó en el periodo de Abril 2005-Diciembre 2006.

La metodología utilizada fue estudio de tipo caso-control habiendo recogido la información a partir de las hojas de solicitud de biopsias y la revisión de láminas.

La valoración de factores de riesgo reveló que la multiparidad era un factor protector, sin embargo no es estadísticamente significativo (OR=0.59, IC=0.23-1.51), los pacientes que procedían del área rural tienen mayor posibilidad de desarrollar enfermedad pero sin alcanzar significancia estadística (OR =1.98, IC= 0.77-5.07).

El mayor numero de casos correspondieron a mola hidatiforme.

En mas del 70% los diagnósticos clínicos de restos ovulares y mola hidatiforme coincidieron con el diagnostico histopatológico.

Los diagnósticos clínicos coincidieron en su mayoría con los hallazgos morfológicos esperados para ellos.

Palabras clave: *Enfermedades del trofoblasto, factores de riesgo, correlación clínica, casos- controles, hallazgos histopatológicos, mola hidatiforme, vellosidades.*

AGRADECIMIENTO

A Dios, en quien todo lo puedo y con su sabiduría fue la luz para encontrar el éxito.

A la Dra. Darling Valverde tutora del estudio quien con su apoyo incondicional, conocimiento, y seguridad me ayudo a terminar este estudio y en mi formación de especialidad.

Al claustro de profesores del departamento de Patología del HEODRA, por su ayuda continua, cariño y enseñanza en estos años.

DEDICATORIA

A Dios: A quien todo eh confiado, el éxito de mi vida y conocimientos.

A mi madre: Sra. Virginia Aburto: Quien con su apoyo incondicional me ha enseñado que con perseverancia se logran las metas.

A mis hermanos: Noel, Giovanni, Federico y Fernando por brindarme su apoyo en momentos difíciles e incentivarme para seguir adelante y triunfar.

I INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional es el termino general utilizado para identificar distintos procesos en los que existe una hiperplasia de diferentes tipos del epitelio trofoblástico según la OMS.¹

La enfermedad trofoblástica gestacional engloba un grupo de anormalidades proliferativas del trofoblasto (corion fetal) que van desde la mola hidatiforme hasta el coriocarcinoma; la primera con connotación benigna y el segundo con atributos de un tumor maligno.²

La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional ha sido reportada con variación dramática en diferentes regiones del mundo. La incidencia en Japón es de 2x1000 embarazos y de 0.6-1.1x1000 embarazos en Europa y EEUU.³

Estudios cuidadosos tipo caso –control permiten identificar factores de riesgo de mola parcial y completa. La mayor incidencia de embarazo molar en algunas poblaciones ha sido atribuida a factores nutricionales y socioeconómicos.³

La edad materna por encima de los 35 años ha sido consistentemente demostrada como factor de riesgo de mola completa. Parazzini et.al reportan la comparación con mujeres jóvenes en las que los riesgos de desarrollar mola completa es 2 veces mayor en mujeres por encima de los 35 años y 7.5 veces mayor en mujeres por encima de los 40 años.³

El riesgo de desarrollar mola parcial o completa aumenta en mujeres con un aborto espontáneo previo; siendo 2.3 veces mayor que en mujeres sin este antecedente.³

En Nicaragua son pocos los estudios sobre el tema, uno de ellos fue realizado en el HEODRA Enero 1990 - Dic 1994 en el cual se encontró que la enfermedad

predominante fue mola hidatiforme seguido por coriocarcinoma, prevaleciendo en grupo etáreo de 20-30 años, la mayoría de los casos se presentaba en paciente con un número de embarazo previo de cinco o más. La mortalidad se distribuyó de la siguiente manera la mola hidatiforme (2%) y coriocarcinoma (16.6%).⁴ En el hospital regional de Matagalpa, Cesar Amador Molina se encontró, que la distribución fue principalmente en pacientes jóvenes, multíparas, con bajo nivel cultural, que el diagnóstico de la enfermedad trofoblástica gestacional se está realizando tardíamente, 9.5% evolucionaron a enfermedad trofoblástica persistente y 2.4% a Coriocarcinoma.⁵ En el hospital Berta Calderón de Managua, se encontró que la mayoría de las pacientes eran de la zona urbana, nulíparas en 7% de los casos no hubo reporte histopatológico y en 31% no tuvo buen seguimiento.^{6,7}

Es importante mencionar que la mayoría de las mujeres en nuestro medio presentan condiciones que pudieran identificarse como factores de riesgo para desarrollar enfermedad del trofoblasto, por lo cual es conveniente desarrollar el presente estudio.

II JUSTIFICACIÓN

El estudio se realizará ante la necesidad de identificar factores de riesgos para el desarrollo de patologías del trofoblasto en muestras analizadas mediante estudio histopatológico con el cual se logrará una clasificación adecuada de estas enfermedades, contribuyendo a establecer un diagnóstico oportuno y mejorar la calidad de atención en estas pacientes

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las patologías trofoblásticas más comunes en nuestro medio?

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar patologías del trofoblasto?

IV OBJETIVOS

GENERAL:

- ✓ Determinar los factores de riesgo y hallazgos histopatológicos asociados a enfermedad trofoblástica gestacional en pacientes que se les realizo biopsias endometriales analizadas en el departamento de patología del HEODRA.

ESPECIFICOS:

1. Comparar diagnósticos clínicos con diagnósticos histopatológicos.
2. Contrastar en que medida el diagnóstico clínico se corresponde con los hallazgos histopatológicos.
3. Establecer las características morfológicas de las muestras recibidas para establecer diagnósticos diferenciales entre las patologías del trofoblásto.
4. Identificar hallazgos histopatológicos en pacientes que se les realizo biopsias endometriales.
5. Demostrar los factores de riesgos asociados a la enfermedad del trofoblasto.

Histogénesis

Se consideran producto de una fertilización anormal y existen evidencias de que su histogénesis está muy probablemente vinculada a su origen en diversos tipos de trofoblasto.^{2, 8, 10, 11,12}

Tipos de trofoblasto

Características histológicas

A. Trofoblasto prevellositario:

Trofoblasto mononucleado, también llamado sincitiotrofoblasto primitivo. No forma parte del revestimiento vellositario.

B. Citotrofoblasto:

Células epiteliales pequeñas, poligonales u ovoides, uniformes, mononucleadas y con citoplasma claro y granular, los bordes celulares aparecen delimitados, nucléolos conspicuos y mitosis presentes, coexisten con sincitiotrofoblasto.

C. Sincitiotrofoblasto:

Células grandes que forman masas con múltiples núcleos y citoplasma acidófilo denso y vacuolado, núcleos oscuros y en ocasiones con picnosis, no hay mitosis, patrón sincitial.

D. Trofoblasto intermedio vellositario:

D1. Trofoblasto del sitio de implantación placentaria:

Su apariencia varía dependiendo de la localización.

En el endometrio: Las células son poligonales o redondas con abundante citoplasma anfófilico similar a células estromales con reacción decidual.

En el miometrio (en decidua o alrededor de glándulas hipersecretoras): Las células son fusiformes u ovoides con citoplasma abundante eosinófilico o anfófilico.^{2, 8, 9}

D2. Trofoblasto intermedio de tipo coriónico:

Células fusiformes situadas por fuera del corion de las membranas fetales, bien cohesionadas con citoplasma eosinófilico. Son mas pequeñas que la células troblásticas del sitio de implantación aunque mayores que las citotroblásticas.^{2, 9, 10}

Mola Hidatiforme

La mola hidatiforme constituye la variedad más frecuente de ETG, representa una placenta anormal no invasora que se caracteriza macroscópicamente por cambios hidrópicos del estroma vellositario y proliferación trofoblástica. La simple degeneración hidropica que suele encontrarse en el estudio anatomopatológico del producto de abortos en el curso del primer trimestre no debe confundirse con la enfermedad trofoblástica.

Existen dos tipos de molas, tanto desde un punto de vista anatomopatológico como genético: la completa y la incompleta o parcial.^{2, 8, 9, 13, 15, 16}

Mola hidatiforme completa o clásica

La mola hidatiforme completa^{2,8, 10,13, 16} ocurre en 1 de cada 40 gestaciones molares, en 1 de cada 15 000 abortos y en cada 150 000 embarazos normales.

Se desarrolla por fertilización de un óvulo desprovisto de pro-núcleo (óvulo vacío) puede ocurrir de dos formas:



a) un espermatozoide 23x, fertiliza el óvulo vacío y duplica su propio ADN resulta en 46xx y todos los cromosomas son de origen paterno (monospermia).

b) dos espermatozoides diferentes fertilizan el óvulo vacío, resultando un producto que puede ser 46xx o 46xy (dispermia). La mayoría (más del 80%) son molas monospérmicas.

Destaca su apariencia vesiculosa universal semejante a un racimo de uvas, durante las primeras semanas, estas alteraciones cursan sin la presencia de una vesícula gestacional embrionada. En cambio cuando la gestación se presenta después de las 12 semanas la presencia de trombosis y de extensa necrosis hemorrágica puede cambiar su aspecto microscópico, asemejándose a un hematoma de color rojo oscuro. En otros casos la cavidad uterina se encuentra repleta de vellosidades hidropicas.

El rasgo histológico más característico consiste en la hiperplasia bimorfa del trofoblasto (cito y sincitiotrofoblasto). Característicamente ocurre en todo el contorno de la vellosidad hidropica, el edema del estroma es de intensidad variable. En cuanto al grado de atípia celular esta puede ser variable.

El tratamiento de elección se fundamenta en la evacuación del útero y el seguimiento de los niveles séricos de gonatropina. Debe tomarse siempre en cuenta los riesgos de una mola invasora o el desarrollo ulterior de un coriocarcinoma.

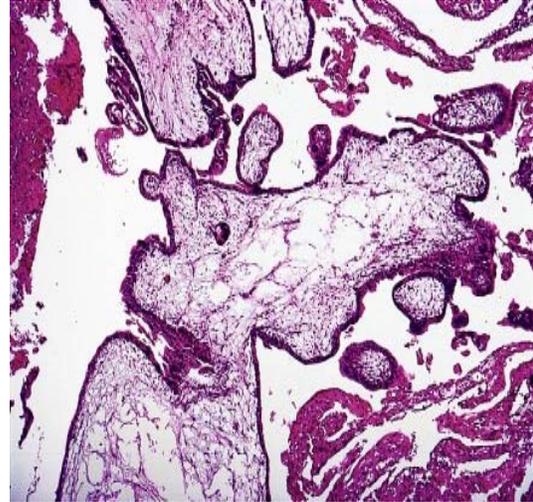
Mola hidatiforme parcial

La mola parcial^{1, 2, 8, 13, 16} suele cursar sin incremento del volumen uterino (solo el 10%). El diagnóstico se realiza en material proveniente de curetaje por aborto y se denomina parcial, entre otras cosas porque las alteraciones histopatológicas que tipifican la entidad no afectan a todas las vellosidades.

El estudio macroscópico cuidadoso del producto del aborto a veces permite apreciar cambios vellositaríos hidrópicos en una parte del material recibido.

Hay casos en los cuales la única evidencia de embarazo embrionado viene dada por el hallazgo de vasos capilares en el estroma vellositario que contiene eritroblastos.

Esta variedad de mola presenta vellosidades de desarrollo normal junto a otras con cambios hidrópicos e hiperplasia trofoblástica focal, particularmente del Sincitiotrofoblasto. El contorno de las vellosidades alteradas es ondulado o indentado. Cuando el edema es acentuado se aprecian cisternas (cavidades que aparecen como espacios ópticamente vacíos).^{1,2, 13, 16}



Hallazgos inmunohistoquímica: la localización inmunohistoquímica de hCG, hPL, y PIAP en molas parciales y completas es confinada principalmente en el sincitiotrofoblasto y varía de acuerdo a la edad gestacional. El trofoblasto intermedio en las molas completas frecuentemente contiene hPL, pero solamente en raras ocasiones contienen hCG. El Citotrofoblasto es uniformemente negativo para todas estas proteínas. En este grupo las molas completas tienen una gran diferencia tiñendo difusas para hCG, moderadamente tiñendo para hPL y tiñendo focal para PIAP. En contraste las molas parciales muestran focal o moderadamente tinción para hCG y difusa tinción para hPL y PIAP.

Mola invasora

La mola invasora o Corioadenoma destruens consiste en una mola completa en la cual se constata la presencia de vellosidades coriales en pleno espesor del miometrio y/o en el interior de los vasos sanguíneos.^{13, 15,16}



Puede considerarse como una secuela de mola parcial o completa y el diagnóstico de certeza solo puede hacerse si se dispone de evidencia inequívoca de invasión miometrial o de lesiones a distancia una vez demostrado que no se trata de un coriocarcinoma. Las "metástasis" se encuentran principalmente localizadas en los pulmones, vulva, vagina, y el ligamento ancho.^{13, 15, 16,17}

El diagnóstico histopatológico se fundamenta en el hallazgo de vellosidades coriales con grados variables de proliferación del trofoblástica bimorfa en pleno espesor del miometrio pudiendo llegar hasta la serosa con el riesgo de una perforación, el reconocimiento requiere muestras representativas que incluyan porciones desde miometrio hasta la serosa.^{1, 8, 10}

Muestran un patrón de tinción similar al de las molas completas, porque la mayoría de las molas invasoras son derivadas de la mola completa.¹⁰

Lesiones no molares

En las lesiones no molares se incluyen el coriocarcinoma y aquellas que son consecuencia de la proliferación del trofoblasto intermedio en el sitio de implantación placentaria. Las que resultan del trofoblasto intermedio propiamente dicho, dan origen a dos entidades. Una se ha interpretado como una reacción exagerada y la otra se denomina tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria. Por otra parte, las lesiones que resultan de una proliferación del trofoblasto intermedio de tipo coriónico, es decir, trofoblasto intermedio vellositario,

integran el nódulo de implantación placentaria y el tumor trofoblástico epitelioide.^{2, 14,17}

La reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria se conocía como endometritis sincitial, termino descartado por inadecuado porque no se trata de una endometritis.^{2,14}

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma^{2,8, 10, 13,14} o carcinoma trofoblástico de la gestación constituye la variedad mas temida de enfermedad trofoblástica porque con facilidad se extiende fuera del útero produciendo metástasis con mayor frecuencia en el hígado, tracto gastrointestinal ,el sistema nervioso central y otros.

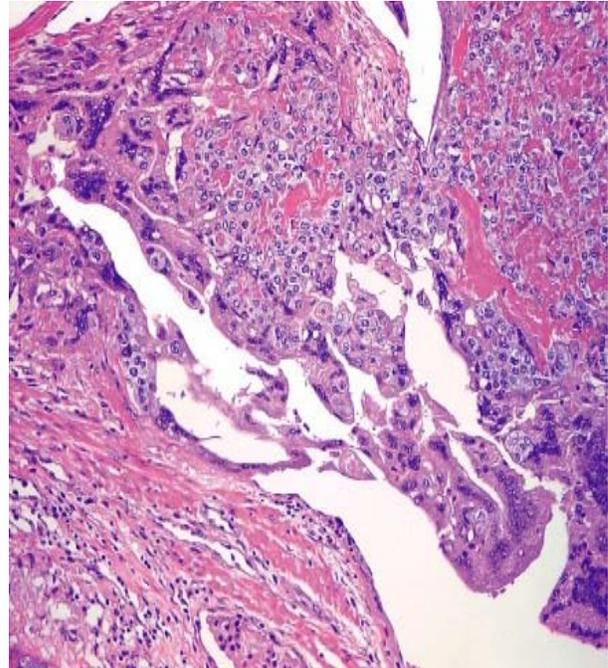
Su incidencia es aproximadamente 1/20 000 gestaciones y cuanto mas anormal sea el embarazo mayor es riesgo de que aparezca esta complicación. Ocurre en 1/160 000 embarazos normales, 1/15 386 abortos, 1/5 333 embarazos ectópicos y 1/40 gestaciones molares. Se presenta en pacientes durante el periodo reproductivo y al igual que en las molas, en los extremos.

El carcinoma evoluciona con alteraciones macroscópicas de fácil reconocimiento. El hallazgo de una metástasis de origen indeterminado o el estudio de una muestra de procedencia uterina causante de hemorragia, permiten el estudio de muestras tisulares casi siempre blandas y friables con cambios histopatológicos característicos de un tumor trofoblástico bifásico sin vellosidades coriales.

En el útero el coriocarcinoma se presenta como una masa única, blanda y hemorrágica o como múltiples nódulos con características similares. Los contornos de la lesión (lesiones) son imprecisos y es en esta porción más periférica en donde puede encontrarse tumor viable de color gris pálido o blanquecino. Las porciones centrales suelen presentar necrosis hemorrágica masiva ya se trata de

una modalidad de neoplasia que prolifera sin vascularización propia, dependiendo de los vasos miometriales para nutrirse.

Histopatológicamente, el coriocarcinoma presenta un patrón bifásico indicativo de la proliferación de cito y sincitiotrofoblasto. No olvidar que igualmente puede apreciarse trofoblasto intermedio, es decir, células que comparten rasgos de cada uno de los tipos. La invasión vascular es prominente. Todas las células trofoblásticas expresan citoqueratinas (de bajo y alto peso molecular). En los coriocarcinomas típicos tanto el sincitiotrofoblasto como el trofoblasto intermedio expresan β hCG y la lactógeno placentaria humana.



El tratamiento es quirúrgico cuando existe riesgo elevado de metástasis. La radioterapia se reserva para aquellas pacientes con metástasis hepáticas.

Así como en la implantación normal y enfermedad molar el sincitiotrofoblasto y el trofoblasto intermedio en el coriocarcinoma son normalmente activos.¹⁰

Estudios de inmunohistoquímica con anticuerpos hCG o hPL podrían por lo tanto ser extremadamente útil en la identificación de estas células y definir las características del patrón bifásico en la evaluación de casos sospechosos de coriocarcinoma.¹⁰

En el coriocarcinoma típico las células del sincitiotrofoblasto se tiñen intensamente para beta – hCG y variablemente pero menos extenso para hPL .¹⁰

Las células del trofoblasto intermedio también se tiñen en alguna extensión para hCG y hPL.¹⁰

Todas las formas de células trofoblásticas en el Coriocarcinoma incluyendo el citotrofoblasto son reactivas para anticuerpos de citoqueratina de alto y bajo peso molecular.¹⁰

Tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria

Consiste en una proliferación neoplásica del trofoblasto intermedio, también conocido como trofoblasto extravelositario. Constituye una variante rara del tumor trofoblástico gestacional, se considera una lesión benigna con un comportamiento agresivo^{2, 10, 13,14}.

La mayoría de las pacientes se encuentran en edad reproductiva y consultan por amenorrea o metrorragia, pudiéndose asociar a un incremento del volumen uterino^{2, 8, 10,13,14}.

Macroscópicamente, el tumor trofoblástico^{2, 10,13, 14} del sitio de implantación evoluciona con aumento del volumen uterino y afecta el miometrio en forma de masas cuya superficie de secciones amarillenta o rojiza.

El diagnóstico se fundamenta en el estudio anatomopatológico de muestras obtenidas por curetaje uterino o mediante el estudio del útero. El tumor consiste en células grandes y monomórficas en contraposición a la diversidad de células que se observan en un coriocarcinoma. Los núcleos pueden ser pleomórficos y el citoplasma abundante y eosinófilico, si el espécimen incluye parte de la pared uterina resulta evidente la invasión miometrial.

La necrosis es focal y esporádica y no se encuentran vellosidades coriales, cuando se dispone del útero, el tumor puede ser polipoide o infiltrar la pared del

órgano hasta la serosa y en ocasiones se extiende a los anexos. Tras el diagnóstico de la invasión miometrial, la diferenciación entre uno u otro tipo de enfermedad trofoblástica maligna se hace por la búsqueda extrauterina de metástasis.

Típicamente la mayoría de las células del trofoblasto intermedio en el tumor trofoblástico del sitio placentario contiene hPL mientras solo pocas contienen hCG. Todas las variantes morfológicas de las células del trofoblasto intermedio se tiñen positivamente.¹⁰

Las células gigantes multinucleadas correspondientes al sincitiotrofoblasto son ocasionalmente positivas para hPL y son casi siempre positivas para hCG.¹⁰

Las células que contienen una hormona usualmente no contienen otra, pero ocasionalmente las dos parecen estar presentes en la misma célula. Las células que son negativas para hCG y hPL no pueden ser distinguidas morfológicamente de las que son positivas. En aproximadamente el 15% del tumor trofoblástico del sitio placentario hCG cualquiera de las dos predomina o se encuentra en igual cantidad que la hPL. Los hallazgos de inmunohistoquímica en estos tumores se parecen a los del Coriocarcinoma más estrechamente que el usual tumor del sitio placentario. La inmunoreactividad de citoqueratina es detectada en toda la variedad de células trofoblásticas en el tumor trofoblástico del sitio placentario, cuando son usados ampliamente reactivos los Anticuerpos queratina.¹⁰

Reacción exagerada del sitio de implantación placentaria^{7, 10, 12,14}

Histológicamente consiste en una invasión miometrial del trofoblasto intermedio (con presencia de células multinucleadas) de apariencia exagerada. Pueden ocurrir en el curso de una gestación normal o resulta en una evidente en una interrupción temprana del embarazo.

Su aspecto infiltrativo con compromiso de glándulas endometriales y arteriolas espirales, hace sospechar de un tumor trofoblástico en el sitio de implantación placentaria. En este caso no hay necrosis y no hay actividad mitótica. En cambio llama la atención la presencia de células con citoplasma eosinófilico, cuyos núcleos son irregulares e hiper cromáticos.

Nódulo del sitio de implantación placentaria^{1, 2, 10}

Afecta a las pacientes en edad reproductiva y constituye un hallazgo incidental en biopsias endometriales, se trata de una proliferación benigna del trofoblasto intermedio de tipo coriónico en vez del trofoblasto intermedio del sitio de implantación placentaria. Si se excluyen las pacientes en las cuales constituye un hallazgo incidental se pueden encontrar pacientes que consultan por dismenorrea o metrorragia, esterilidad o supuesta retención de restos placentarios.

Macroscópicamente se caracterizan por ser nodulares, a veces múltiples y en general constituidas por un tejido semiblando, grisáceo amarillento y con moteado gris pálido.

Microscópicamente son lesiones bien circunscritas rodeadas por una población celular mixta de extirpe inflamatoria y decidual, la proliferación celular recuerda al trofoblasto extravelositario presente en la membrana fetales, en la mayoría de los casos las células se encuentran inmersas en un estroma hialino, no se visualizan mitosis.

Tumor trofoblástico epitelioide¹⁴

Este tumor es una entidad recientemente introducida los hallazgos clínicos y la apariencia microscópica de esta neoplasia es muy similar a la del tumor del sitio de implantación placentaria.

Histológicamente se encuentran células trofoblásticas mononucleares en forma de nidos, cordones y masas sólidas, este tumor es macroscópicamente nodular y

carece de un patrón de crecimiento infiltrativo. Alrededor de el se encuentra un infiltrado linfocítico y los cordones o nidos están íntimamente asociados con un material eosinófilico fibrilar o hialino parecido a debris necrótico.

Las figuras mitóticas son usualmente escasas y estas células son positivas para marcadores epiteliales. Este tumor se distingue del tumor del sitio de implantación placentaria porque tiene un patrón de crecimiento nodular no infiltrativo y por la presencia de debris necrótico y hialinización.

Lesión trofoblástica no clasificada.¹⁰

Ocasionalmente la lesión trofoblástica no consta con los criterios histológicos descritos para lesiones específicas. En esta categoría se incluyen lesiones con cambios macroscópicos de mola pero que carecen de actividad trofoblástica anormal y lesiones con proliferación trofoblástica anormal en asociación con vellosidades no molares o ausencia del componente vellositario. Estas últimas lesiones carecen de la apariencia típica del coriocarcinoma o del tumor del sitio placentario esta puede ser descrita de manera cuidadosa específicamente como no clasificada y el significado de esta aun no ha sido determinado.

A veces los espécimen de pacientes, obtenidos mediante legrado con un diagnóstico previo de enfermedad trofoblástica gestacional, incluso pueden ser hechos después de un embarazo normal o un aborto que contiene pequeños y escasos fragmentos de trofoblasto con delineación no clara de trofoblástica o sincitiotrofoblasto, o algunos especímenes consisten en trofoblasto intermedio mezclados con coágulos sanguíneos en estas instancia el diagnóstico de trofoblasto atípico consistente con enfermedad trofoblástica persistente o trofoblasto atípico no es diagnóstico de coriocarcinoma o tumor del sitio placentario.

VI MATERIAL Y METODO

Tipo de Estudio:

Estudios analítico casos-controles no pareado.

Muestra:

Casos:

Todas las pacientes a las que se les realizo biopsias con diagnóstico histopatológico de enfermedades trofoblásticas.

Controles:

Por cada caso dos controles de pacientes a las cuales se les realizó legrado endometrial y el diagnostico clínico es de aborto con datos que se descarto enfermedades trofoblásticas.

Procedimiento de recolección de datos:

Previo solicitud de permiso a la dirección del HEODRA se recibió la muestra en el departamento de patología se revisaron datos clínicos de la hoja de solicitud de biopsia además se anexo ficha de recolección de datos para el estudio posteriormente se le dio un código de entrada, se realizo la descripción macroscópica de la muestra recibida, se proceso el tejido por el método de la parafina y se realizo la lectura de la biopsia para describir los hallazgos requeridos en la realización de éste estudio.

Plan de análisis:

Los datos fueron procesados y analizados mediante el programa SPSS versión 10.0. Se estimo el Odds Ratio (OR) por medio de fuerza del riesgo y el intervalo del OR con el 95% de confiabilidad para medir significancia estadística.

Los resultados se plasmaron en tablas y gráficos.

Instrumento de recolección de datos:

La información se obtuvo a partir de una ficha, la cual constara de 6 secciones que en orden de frecuencia son:

1. Datos demográficos.
2. Datos clínicos.
3. Número de biopsia.
4. Tipo de muestra.
5. Estudio histopatológico.
6. Diagnóstico.

Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Indicadores	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento según esta consignado en la hoja de solicitud de biopsia.	Hoja de solicitud de Biopsia	10-19 años 20-29 años 30-39 años 40-49 años 50 o más años
Procedencia	Lugar donde vive la persona	Hoja de solicitud de Biopsia	-Urbano: Persona que proviene de una ciudad. -Rural: Persona que proviene del campo.
Paridad	Número de hijos.	Hoja de solicitud de Biopsia	Numérica
Presentación Clínica	Relación entre el síndrome manifestado por la paciente al momento de su ingreso y datos de exámenes complementarios.	Hoja de solicitud de Biopsia	Sangrado transvaginal Edad gestacional Altura uterina Niveles de hGC Diagnostico por Ultrasonido Gestación gemelar previa

Variable	Definición	Indicadores	Escala
Antecedentes de Enfermedad Trofoblástica	Si la paciente fue diagnosticada anteriormente con alguna de las ETG.	Hoja de solicitud de Biopsia	Si No
Diagnostico Clínico	Diagnóstico realizado con la ayuda exclusiva de la historia clínica y la exploración física	Hoja de solicitud de Biopsia	Restos ovulares. Mola Hidatiforme. Coriocarcinoma.
Número de Biopsia	Asignación numérica para identificación cada biopsia	Hoja de solicitud de Biopsia	
Tipo de Muestra	Tejido que se recibe	Hoja de solicitud de Biopsia	Endometrio, Placenta, Vesículas, Membranas, Embrión
Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico al que se llega mediante el examen microscópico de los tejidos del organismo especialmente de sus alteraciones por medio de técnicas histológicas.	Revisión de láminas	Tejido endometrial, endometrio secretor, Decidua, Restos placentarios, Mola parcial, Mola completa, sitio placentario exagerado, Coriocarcinoma Corioadenoma destruens Lesión trofoblástica no clasificada Tumor del sitio de implantación placentaria, Nódulo en el sitio de implantación placentaria, Tumor trofoblástico epitelioides.

VII RESULTADOS

Durante el período comprendido de abril 2005-diciembre 2006 fueron escogidas un total de 81 biopsias endometriales, en el Departamento de patología del HEODRA, 27 correspondieron a casos de enfermedades del trofoblasto y 54 biopsias corresponden a controles. Se presentaron algunas dificultades en tres casos y un control para el establecimiento del diagnóstico histopatológico debido a que presentaban autólisis, así como también la presencia de necrosis dificultó en cuatro casos la identificación de algunas características morfológicas específicas.

Para ambos el grupo etéreo que predominó fue el de 20-29 años con 51.9% y 50.0% respectivamente. (Tabla 1)

La mayoría de las biopsias en los controles provenían de pacientes del área urbana en el 64.8% de las muestras, contrario a los casos cuya procedencia era del área rural en el 51.9% de las muestras. (Tabla 2)

Del total de biopsias examinadas los diagnósticos clínicos que predominan fueron: 67.9% restos ovulares, 19.8% mola hidatiforme y 8.6% aborto incompleto. (Grafico 1)

Se agruparon algunos factores de riesgos para las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) (casos) y las pacientes con biopsias pero sin enfermedad de trofoblasto (controles) dentro de ello incluyéndose las variables como: paridad, procedencia, edad, gestación gemelar previa, el objetivo del análisis fue estimar el riesgo relativo. La multiparidad para la población de estudio es un factor protector, sin embargo no es estadísticamente significativo (OR=0.59, IC=0.23-1.51), los pacientes que procedían del área rural tienen mayor posibilidad de desarrollar enfermedad pero sin alcanzar significancia estadística (OR =1.98, IC= 0.77-5.07), para las pacientes menores de 20 años se demuestra un efecto protector, el cual no tiene significancia estadística (OR=0.94, IC=0.34-

2.59). El antecedente de gestación molar previa presenta un OR con un valor infinito. (Tabla 3).

Los diagnósticos histopatológicos se reagruparon en siete categorías; de ellas lo que predominó fue la categoría de **Sitio placentario exagerado, decidua** con el 33% de los casos y la categoría “**otros**” que son un grupo de enfermedades que corresponde a decidua, mola parcial, mola parcial y decidua, mola completa y decidua, mola completa y endometrio secretor, sitio placentario exagerado y endometrio secretor, coriocarcinoma con el 37% en los casos; en el grupo de los controles predominaron endometrio secretor, decidua y restos placentarios para el 72.2%. (Tabla 4)

Con respecto a la valoración de características morfológicas con diagnósticos histopatológicos el hallazgo macroscópico de **fragmentos de tejidos** se encontró en el 100% de los diagnósticos histopatológicos de:

- ✓ Endometrio secretor y decidua.
- ✓ Restos placentarios y decidua.
- ✓ Sitio placentario exagerado y decidua.

Las **vellosidades** se encontraron en un 100% de los diagnósticos histopatológicos de:

- ✓ Endometrio secretor, decidua y restos placentarios.
- ✓ Mola completa, decidua y endometrio secretor.
- ✓ Restos placentarios y decidua.

Las **cisternas** fueron encontradas en el 87.5% en el diagnóstico de mola completa, decidua y endometrio secretor, el **contorno ondulado** de las vellosidades fue visto en el total de las pacientes con diagnóstico endometrio secretor, decidua y restos placentarios así como también en los diagnósticos de restos placentarios y decidua, la **hiperplasia trofoblástica circunferencial** fue observada en el 87.5% de los diagnósticos correspondientes a mola completa, decidua y endometrio secretor, la **invasión al miometrio** fue vista en un 100% de las pacientes con diagnóstico de sitio placentario exagerado, decidua.(Tabla 5).

En cuanto a la correlación de diagnósticos clínicos con características morfológicas en el 100% de **restos ovulares** se encontró el hallazgo macroscópico de fragmentos de tejidos, con un 67.3% de vellosidades de contorno ondulado y en el 63.6% con hiperplasia trofoblástica focal; en el 10.9% se encontró invasión al miometrio del cito y sincitiotrofoblasto. En el diagnóstico de **aborto incompleto** se encontró fragmentos de tejido en un 100%, un 85.7% de vellosidades con capilares y de contorno ondulado con hiperplasia trofoblástica focal, en el 100% de diagnósticos clínicos de **mola hidatiforme** se encontraron vellosidades, en un 93.8% de éstas había edema y en el 87.6% la presencia de cisternas, en el 100% de los casos enviados con diagnóstico de **huevo muerto retenido** se encontraron vellosidades con capilares de contorno ondulado y con hiperplasia trofoblástica focal. (Tabla N° 6)

En cuanto a la relación del diagnóstico clínico con el histopatológico se encontró que de las muestras enviadas con diagnóstico clínico de **restos ovulares** el 21.8% correspondía a biopsias de los casos, de estos predomina el diagnóstico de sitio placentario exagerado, decidua y endometrio secretor en un 16.3%. Los controles representan el 78.1%, predominando el diagnóstico de endometrio secretor, decidua y restos placentarios en un 52.7%. Cuando el diagnóstico clínico fue de **mola hidatiforme** el estudio histopatológico reveló que el 87.5% de estas muestras presentaban enfermedad trofoblástica gestacional (correspondientes a los casos) de los cuales el 50% estaban en la categoría "otros", el 12.5% de muestras restante dentro de esta categoría no presentaron datos consistentes que morfológicamente respaldaran el diagnóstico de enfermedad trofoblástica y correspondían al estudio histológico con endometrio secretor, decidua y restos placentarios. Cuando el diagnóstico clínico fue **aborto incompleto** el estudio histopatológico no encontró evidencia de enfermedad trofoblástica por lo tanto el 100% fueron controles en los cuales el diagnóstico histopatológico de endometrio secretor, decidua y restos placentarios predominó con un 87.7%. Para **huevo muerto retenido** el 100% correspondían a controles en su totalidad con diagnóstico de endometrio secretor, decidua y restos placentarios. (Tabla N° 7).

En cuanto a la presentación clínica hubieron parámetros que no pudieron ser valorados debido a que en la hoja de solicitud de biopsia no estaban consignados como fue el dato de dosificación de hGC y altura uterina, en el caso de la edad gestacional además de que era un dato que se iba a relacionar con la altura uterina la mayoría de las pacientes acudieron por abortos espontáneos menores de 11 semanas por lo que el útero se encuentra intrapelvico y no es posible medir la altura uterina; el ultrasonido solamente fue posible valorarlo en el 25.9% del total del total de muestras recibidas; el antecedente de gestación gemelar no lo presentó ninguna de las pacientes incluidas en el estudio por lo que no fue valorada. El 70.7% de pacientes con diagnóstico clínico de restos ovulares presentaron sangrado transvaginal a su ingreso y el 73% dolor en hipogastrio. En ninguna de las muestras recibidas se encontró el hallazgo macroscópico de membranas ovulares ni embrión.

Algunos hallazgos histopatológicos no fueron consignados en las tablas en la que se reporta la información debido a fines didácticos sin embargo hay que mencionar que el **edema marcado** fue visto en el 62.5% de las pacientes con diagnóstico de mola completa, decidua y endometrio secretor y el **edema poco pronunciado** en el 66.7% de las pacientes con diagnóstico histopatológico de restos placentarios y decidua. La **fibrosis de las vellosidades** fue observada solamente en el 39.5% del total de muestras, encontrándose en el 65.6% de los diagnósticos histopatológicos de endometrio secretor, decidua y restos placentarios. La **atipia trofoblástica** fue observada solamente en el 14.8% del total biopsias y correspondió al 58.3% de los diagnósticos de mola completa, decidua y endometrio secretor. La **hiperplasia trofoblástica del sincitiotrofoblasto** fue vista solo en el 12.8% del diagnóstico de endometrio secretor, decidua y restos placentarios. La **hiperplasia trofoblástica del citotrofoblasto** fue vista en el 43.2% del total de muestras correspondiendo en el 85.7% al diagnóstico de endometrio secretor, decidua y restos placentarios. La **hiperplasia trofoblástica mixta** se vio en el 25.9% del total de biopsias y de ellas en el 42.9% a los diagnósticos de la categoría “otros”.

VIII DISCUSIÓN

Al analizar OR e intervalo de confianza de criterios como: Edad, procedencia y paridad encontramos que en cuanto a la edad materna tener menos de 20 años constituyó un factor protector para el desarrollo de la enfermedad pero sin significación estadística, sin embargo en algunos estudios esto difiere ya que lo ha identificado como factor de riesgo para padecerla, la mayoría de pacientes estaba en el rango de 20-29 años; lo que se corresponde con otro estudio en el cual la edad promedio de las pacientes fue de 28,42²¹ y difiere de otros^{25,22,23}. Existe relación entre el proceder del área rural y la presencia de enfermedad aunque no es significativo estadísticamente esto probablemente se deba a que estas pacientes tienen un nivel socioeconómico bajo sin embargo las referencias dadas por la literatura son controversiales^{21,22,23,24}. Al estudiar el efecto de la multiparidad sobre la susceptibilidad de desarrollar la ETG, encontramos un factor de protección para esta patología, lo que coincide con los trabajos revisados^{23y25}, pero discrepa de otro estudio²⁰.

Dentro de las **características morfológicas** para establecer diagnósticos diferenciales entre las **patologías del trofoblasto** el hallazgo macroscópico de **fragmentos de tejidos** se correspondió a los diagnósticos histopatológicos de endometrio secretor y decidua, sitio placentario exagerado y decidua, y restos placentarios y decidua, concordando con la literatura revisada^{1,8} dado que la mayoría de los abortos espontáneos son debidos a anomalías cromosómicas por lo que macroscópicamente no hay hallazgos relevantes. Las **vellosidades** se encontraron en los diagnósticos de endometrio secretor decidua y restos placentarios, mola completa, decidua y endometrio secretor, restos placentarios y decidua estableciéndose diagnósticos diferenciales y categorizando cada una de las enfermedades de trofoblasto^{2,10,13}. El **edema** y la presencia de **cisternas** en las vellosidades fue visto en las biopsias con diagnóstico de mola completa, decidua y endometrio secretor, según la literatura nos confirma los hallazgos

esperados para este diagnóstico ya que en esta patología se describen cambios hidrópicos generalizados en las vellosidades. Las cisternas se caracterizan por ser un espacio central lleno de líquido carente de células mesenquimales^{2, 10,13 y16}. La presencia de **capilares** fue observada en los restos placentarios y decidua lo cual coincide con la literatura que lo considera un parámetro con un valor importante ya que las vellosidades en la mola completa carecen de capilares^{2,8,10,13y16}. Tanto el **contorno ondulado** como la **hiperplasia trofoblástica focal** de las vellosidades fue encontrado en los diagnósticos de endometrio secretor, decidua y restos placentarios y restos placentarios y decidua esto es lo esperado según la literatura revisada de gran importancia histopatológica a tomarse en cuenta, conociendo que el contorno indentado así como la hiperplasia trofoblástica circunferencial son vistos en las patologías del trofoblasto^{1, 2y10}. La **Invasión al miometrio** fue visto en los diagnóstico de sitio placentario exagerado y decidua coincide con lo reportado en la literatura, hay que tomar en cuenta que este es un diagnóstico exclusivamente hecho por hallazgos histopatológico y aunque no se asocia con un mayor riesgo de desarrollar coriocarcinoma es un dato importante para establecer diagnóstico diferencial^{7, 1013y14}.

En cuanto a la relación de diagnóstico clínico con histopatológico se encontró que **restos ovulares** correspondieron a las muestras con diagnóstico histopatológico de endometrio secretor, decidua y restos placentarios por lo que podemos decir que en un alto porcentaje los diagnósticos clínicos de restos ovulares fueron acertados. Para la **mola hidatiforme**, el 87.5% correspondieron a los casos, y el 50% al diagnóstico histopatológico de la categoría otros que incluyen mola hidatiforme por lo que también podemos inferir que los diagnósticos clínicos muestran concordancia a lo encontrado, en lo que respecta al diagnóstico de **aborto incompleto** el 87.7% fueron controles y se correspondió con el diagnóstico histopatológico de endometrio secretor, decidua y restos placentarios concordando ambos diagnósticos.

Al valorar la correlación de **diagnósticos clínicos** con **características morfológicas** en las biopsias enviadas con diagnóstico de **restos ovulares** se encontró macroscópicamente fragmentos de tejidos, en el estudio microscópico se encontraron vellosidades de contornos ondulado e hiperplasia trofoblástica focal coincidiendo en más del 50% los hallazgos esperados para este diagnóstico lo que concuerda con la literatura revisada^{2,8} y en un pequeño porcentaje de estos se encontró invasión al miometrio principalmente del cito y sintiotrofoblasto lo cual no concuerda con la literatura^{2,8} pero se justifica debido a que correspondieron a enfermedades del trofoblasto en las que el diagnóstico es hecho exclusivamente por hallazgos histopatológicos^{2,10,13} (sitio placentario exagerado). En relación al diagnóstico de **aborto incompleto** el hallazgo macroscópico de fragmentos de tejidos se encontró en su totalidad, y en un alto porcentaje se encontraron vellosidades de contornos ondulados con presencia de capilares e hiperplasia trofoblástica focal, consistente con la literatura revisada y con los hallazgos histopatológicos encontrados^{2,8}. En aquellas biopsias recibidas con diagnóstico de **mola hidatiforme** se observó macroscópicamente fragmentos de tejidos en un porcentaje muy alto, considerando que el hallazgo fundamental en éste diagnóstico es el de vesículas no coincide con la literatura; en el estudio microscópico se identificaron vellosidades, edema y cisternas lo cual coincide con los criterios referidos en la literatura¹³ para ésta patología; en relación al **huevo muerto retenido** se encontraron vellosidades con capilares, de contorno ondulado e hiperplasia trofoblástica focal coincidiendo estos hallazgos con el diagnóstico clínico y reportado en estudios publicados^{1,2,8}.

La mayoría de casos estaban incluidos en la categoría “otros” que en su mayoría correspondían a mola hidatiforme lo cual concuerda con la literatura dado que entre todas las enfermedades del trofoblasto esta es la más frecuente^{1,10y13}, para los controles correspondió a los diagnósticos histopatológicos de endometrio secretor, decidua y restos placentarios.

En el estudio, se encontró un total de 17 pacientes con mola hidatiforme.; de éstas 15 eran molas completas. Es importante la diferencia de los casos que corresponden a mola completa y mola parcial, porque etiológicamente y desde el punto de vista del pronóstico son entidades relacionadas pero diferentes por el incremento en el riesgo de desarrollar coriocarcinoma en el caso de la mola completa ¹⁸, aunque como un evento inusual el coriocarcinoma puede estar precedido de mola parcial ^{13,19}.

El hallazgo de edema marcado en el diagnóstico de mola completa, decidua y endometrio secretor, es consistente con la literatura dado que en la mola parcial el edema es menos pronunciado^{1, 10}, en cambio la fibrosis de las vellosidades fue un hallazgo principalmente en las muestras que no tenían enfermedad trofoblástica lo cual coincide con la literatura considerando que ésta se observa en muestras de aborto espontáneo debido a la pérdida de la vascularización de las vellosidades, aunque éste cambio puede observarse en muestras de abortos provocados y en mola parcial^{1, 2, 10, 26, 27, 28, 29}, la atípia trofoblástica se observó en mayor porcentaje en las pacientes con diagnóstico de mola completa, decidua y endometrio secretor lo cual concuerda con la literatura debido a que frecuentemente esta presente en las molas completas^{1, 10}, al observar el tipo de célula que predominaba en la hiperplasia trofoblástica el citotrofoblasto fue el más frecuente en los diagnósticos endometrio secretor, decidua y restos placentarios lo cual concuerda con la literatura revisada ya que en las enfermedades del trofoblasto la proliferación del trofoblasto es tanto del cito como del sincitiotrofoblasto^{1, 10, 13}.

XI CONCLUSIONES

- ✓ Los factores de riesgo multiparidad, y la edad menor de 20 años demuestran un efecto protector aunque sin significado estadístico, el proceder del área rural esta asociado a la enfermedad pero también sin significado estadístico.
- ✓ Del total de casos encontrados el mayor numero correspondió a mola hidatiforme.
- ✓ En aproximadamente el 70% de los diagnósticos clínicos de restos ovulares y mola hidatiforme coincidieron con el diagnostico histopatológico, al igual el diagnostico clínico de aborto incompleto coincidió en el 87.7%.
- ✓ En los diagnósticos clínicos de restos ovulares, aborto incompleto y huevo muerto retenido las características morfológicas encontradas coincidieron con el diagnóstico, no así en el caso de la mola hidatiforme en la que el hallazgo macroscópico no fue consistente con lo esperado.
- ✓ Las características morfológicas identificadas en las muestras contribuyeron en la gran mayoría a establecer diagnósticos histopatológicos precisos.

XII RECOMENDACIONES

- ✓ Brindar información sobre la presencia de embrión o feto en caso de enviarse con diagnóstico de mola hidatiforme.
- ✓ Reportar el estudio ultrasonográfico en caso de que se le haya realizado a la paciente.
- ✓ En caso de realizarle a la paciente dosificación de hCG reportarlo en la hoja de solicitud de biopsias.
- ✓ Retroalimentar al personal involucrado sobre el manejo adecuado de las muestras.
- ✓ Realización de investigaciones con marcadores de inmunohistoquímica que aporte información complementaria para la categorización de las patologías de trofoblasto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grases Galofré Pedro Patología ginecológica Bases para el Diagnostico morfológico. Barcelona Masson 2003, Cáp. 6.
2. Grases Pedro J; Tresserra Casas Francisco Enfermedades trofoblásticas de la gestación Rev. obstet Ginecol Venez .2004; 64-(2) p 101-113.
3. Berkowitz Ross S, Goldstein Donald P Chorionic Tumors. The New England Journal of Medicine Vol. 335 N° 23. P1740-1745.
4. Mendoza López. Enfermedad trofoblástica gestacional en el HEODRA: Tipos mas frecuentes. Enero 1990-Diciembre 1994.León. UNAN-León1995.(Tesis para optar al titulo de medico y cirujano).
5. Rodríguez vidaurre Araceli,Rivera Zamora Maria Isabel. Comportamiento clínico epidemiológico de la enfermedad trofoblástica gestacional en el Hospital Regional Cesar Amador Molina. Enero 1987-Diciembre 1991.Matagalpa. UNAN León 1992.(Tesis para optar al titulo de Doctor en medicina y cirugía).
6. Galo Santamaría Homero. Incidencia de la enfermedad del trofoblasto en el Hospital Bertha Calderón Roque. 1983-1985.Managua. UNAN –Managua 1985
7. Galo Santamaría Homero, Muñoz Moncada Humberto. Enfermedades del trofoblasto en el Hospital Bertha Calderon Roque. Abril1983-Diciembre 1985.Managua. UNAN –Managua 1987.

8. Cotran, Ramzi S. et al Patología estructural y funcional Mc-Graw Hill Interamericana 2000 6^{ta} p 1130-1134.
9. Fox Harold Trophoblastic disease Department of pathological Sciences The university of Manchester Stop ford Building 2000.5:71-78.
10. Silverberg Steven, Kurman Robert Tumors of the uterine corpus and Gestational trophoblastic disease Armed Forces Institute of pathology Washington Third series. p 219-277.
11. Ezpeleta José M, López Causillas Alfredo Enfermedad trofoblástica Gestacional Aspectos clínicos y morfológicos Revista Española de Patología Vol. 35, N. ° 2 ,2002.
12. B. M. Carlsson Human Embryology and Development Mosby St. Louis 1999.
13. Rosai J. Ackermans surgical pathology. 9^a edición. Vol.2. St Louis: Mosby; 2004.
14. Fox H. Gestational trophoblastic disease. BMJ.1997;314:363-364.
15. Shih I-M, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. En: Blaustein's pathology of the female tract. 5^{ta} edición. New York: Springer; 2002. p 1193-1247.
16. Lage JM. Gestational trophoblastic disease. En Robby SJ, Anderson MC, Russell P, editors. Pathology of the female reproductive tract. Londres: Churchill Livingstone; 2002 p 759-781.

17. Philippe E, Dreyfus M. Maladies trophoblastiques gestationnelles. *Encycl Med Chir Obstetrique*. 1998 ; 5070-C-10 :12-27.
18. Eguren Cáceres J, Algunos aspectos epidemiológicos y clínicos de la mola hidatidiforme en el Hospital Central de Arequipa (Perú) Tesis Doctoral, UPCG, 1974.
19. Szulman, A.E. Patología clínica de las molas hidatidiformes, *Ginecología y Obstetricia*. Temas actuales 1988; 3: 439-451.
20. De la piedra seminarario J, Enfermedad Trofoblástica Gestacional estudio retrospectivo en el Hospital Arzobispo Loayza Tesis de Bachiller en Medicina. UPCH. 1984.
21. Brinton, L, Bao-Zhem W, et al. Gestacional trophoblastic disease: a case – control study from the people’s Republic of China. *Am J. Obstet Gynecol*. 1989; 61: 121-7
22. Messerli M, Lilienfeld A. et al: Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 294-300
23. La Vecchia, Franceschi, Parazzini, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am. J. Epidemiol*. 1985; 121: 457-64.
24. Hayashi K, Brackin M, et al Hydatidiform mole in the united states (1970-1977): a statistical and theoretical analysis *Am. J. Epidemiol* 1982; 115: 67-77
25. Parazzini F, Mangilli C, La Vecchia C, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease : A separate analisis of complete and partial hydatidiform moles. *Obstet Gynecol*. 1991-78: 1039.

26. Michael T. Mazur, Robert J. Kurman Pregnancy, Abortion, and Ectopic Pregnancy Springer Science Diagnostic of Endometrial Biopsies and Curetting 2005: 58-59
27. Gersell DJ, Kraus FT Disease of the placenta In : RJ ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York : Springer-Verlag 2002:1103-1191.
28. Fox H. Morphological changes in the human placenta following fetal death. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968; 75: 839-843.
29. Hustin J Gaspard U. Comparison of histological changes seen in placental tissue cultures and placentae obtained after fetal death. Br J Obstet Gynaecol 1997; 84:210-215.

ANEXOS

**Tabla 1 Distribución etárea de las pacientes con biopsias endometriales,
Departamento Patología HEODRA. 2005-2006**

Grupo Etáreo	Casos		Control		Total	
	No	%	No	%	No	%
10-19 Años	9	33.3	18	33.3	27	33.3
20-29 Años	14	51.9	27	50.0	41	50.6
30-39 Años	4	14.8	9	16.7	13	16.0
Total	27	100	54	100	81	100

Fuente: Secundaria

**Tabla 2 Procedencia de las pacientes con biopsias endometriales
Departamento de Patología, HEODRA 2005- 2006**

Procedencia	Casos		Control		Total	
	No	%	No	%	No	%
Urbana	13	48.1	35	64.8	48	59.3
Rural	14	51.9	19	35.2	33	40.7
Total	27	100	54	100	81	100

Fuente: Secundaria

**Gráfico 1 Distribución Porcentual Diagnósticos
Clínicos de las Pacientes con Biopsia
Endometrial**

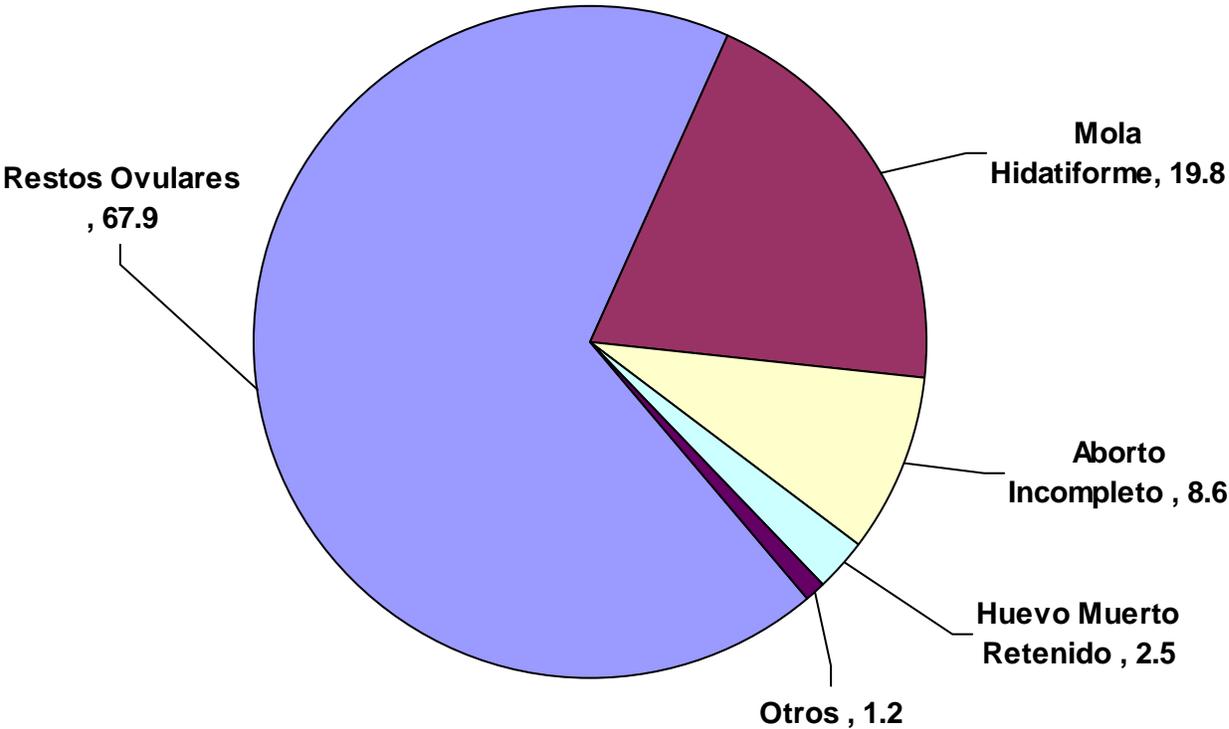


Tabla 3 Valoración de OR e Intervalo de Confianza de características de pacientes sometidas a biopsia endometrial en el periodo de abril 2005-diciembre 2006. HEODRA

Fuente: Secundaria

Factores de Riesgo	Casos	Controles	OR	Intervalo de confianza
Paridad				
Multigesta	11	29	0.59	0.23-1.51
Procedencia				
Rural	14	19	1.98	0.77-5.07
Edad				
Menor de 20 años	9	18	0.94	0.34-2.59
Antecedentes Gestacionales				
Gestación Molar Previa	1	0	∞	∞

Tabla 4 Diagnóstico histopatológico de las enfermedades del trofoblasto en biopsia endometriales, HEODRA, abril 2005 – diciembre 2006.

Fuente: Secundaria

Diagnóstico Histopatológico	Casos		Control		Total	
	No	%	No	%	No	%
Endometrio Secretor, Decidua y Restos Placentarios	0	0.0	39	72.2	39	48.1
Endometrio Secretor y Decidua	0	0.0	11	20.4	11	13.6
Restos placentarios y decidua	0	0.0	3	5.6	3	3.7
Otros, descartando enfermedad trofoblástica	0	0.0	1	1.9	1	1.2
Mola completa, decidua y Endometrio Secretor	8	29.6	0	0.0	8	9.9
Sitioplacentario exagerado, decidua	9	33.3	0	0.0	9	11.1
Otros, relacionados con enfermedad trofoblástica	10	37.0	0	0.0	10	12.3
Total	27	100	54	100	81	100

Tabla 5 Correlación de diagnósticos histopatológicos con características morfológicas de pacientes con biopsias endometriales HEODRA 2005-2006

Diagnóstico Histopatológico	Característica Morfológicas								
	Fragmento de Tejidos	Vellosidades	Edema	Cisternas	Capilares	Contorno ondulado	Hiperplasia trofoblástica Circunferencial	Hiperplasia trofoblástica focal	Invasión al Miometrio
Endometrio Secretor, Decidua y Restos Placentarios (n= 39)	97.4%	100%	15.4%	0	82.1%	100%	0	100%	0
Endometrio Secretor y Decidua (n=11)	100%	0	18.2%	0	0	9.1%	0	0	0
Mola completa, decidua y Endometrio Secretor (n= 8)	62.5%	100%	100%	87.5%	12.5%	75.0%	87.5%	0	0
Sitioplacentario exagerado, decidua (n=9)	100%	22.2%	0	0	22.2%	22.2%	0	22.2%	100%
Restos placentarios y decidua (n=3)	100%	100%	66.7%	0	100%	100%	0	100%	0
Otros (n=11)	72.7%	81.8%	81.8%	81.8%	0	63.6%	72.7%	9.1%	18.2%
Total (n=81)	91.3%	75.3%	33.4%	19.8%	46.9%	71.6%	18.5%	56.8%	13.6%

Fuente: Secundaria

Tabla 6 Correlación entre diagnóstico clínico y características morfológicas en pacientes con biopsia endometrial. HEODRA, 2005-2006

Características Morfológicas	Diagnósticos Clínicos					Total
	Restos Ovulares 55	Aborto Incompleto 16	Mola Hidatiforme 7	Huevo Muerto Retenido 2	Otros 1	
<u>Fragmentos de Tejidos</u>	100%	100%	56.3%	50.1%	0	88.9%
<u>Vellosidades</u>	67.3%	85.7%	100%	100%	0	75.3%
Contorno						
✓ Ondulado	67.3%	85.7%	81.3%	100%	0	71.6%
✓ Indentado	1.8%	0	18.8%	0		4.9%
✓ Hiperplasia trofoblástica Circunferencial	3.6%	0	81.3%	0	0	18.5%
✓ Hiperplasia trofoblástica focal	63.6%	85.7%	18.8%	100%	0	56.8%
Edema	20%	14.3%	93.8%	0	0	33.4%
Cisternas	9.1%	0	87.6%	0	0	23.5%
Capilares	49.1%	85.7%	18.8%	100%	0	46.9%
<u>Invasión al Miometrio</u>						
✓ Trofoblasto Intermedio	5.4%	0	0	0	0	27.3%
✓ Citotrofoblasto	0	0	100%	0	0	9.1%
✓ Cito y Sincitio Trofoblasto	10.9%	0	0	0	100%	63.6%

Fuente: Secundaria

Tabla 7 Diagnóstico clínico e histopatológico en pacientes con biopsia endometrial, HEODRA, 2005-2006

<i>Diagnósticos Histopatológico.</i>	<i>Diagnósticos Clínicos</i>											
	Restos Ovulares (n=55)		Mola Hidatiforme (n=16)		Aborto Incompleto (n=7)		Huevo Muerto Retenido (n=2)		Otros (n=1)		<i>Total (n=81)</i>	
	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control
Endometrio Secretor, Decidua y Restos Placentarios	0.0	52.7%	0.0	12.5%	0.0	87.7%	0.0	100%	0.0	0.0	0.0	100%
Endometrio Secretor y Decidua (n=11)	0.0	18.1%	0.0	0.0	0.0	14.2%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100%
Mola Completa, Decidua y Endometrio Secretor (n=8)	3.6%	0.0	37.5%	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	100%	0.0
Sitio Placentario Exagerado, Decidua y Endometrio Secretor (n=9)	16.3%	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	100%	0.0
Restos Placentarios y Decidua (n=3)	0.0	5.4%	0.0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100%
Otros (n=11)	1.8%	1.8%	50%	0.0	0.0	0	0.0	0.0	100%	0.0	90.9%	9.0%
Total	21.8%	78.1%	87.5%	12.5%	0.0	100%	0.0	100%	100%	0.0	100%	100%

Fuente: Secundaria

Ficha de Recolección de Datos

No de ficha:

Fecha de recibo de muestra:

1. Edad
2. Procedencia: Urbano Rural
3. Paridad:
4. Presentación clínica: Dolor en Hipogastrio Sangrado Transvaginal

- Edad gestacional:
- Altura Uterina
- Dosificación de hGC: Si No
- Ultrasonido: Si No
- Gestación gemelar previa Si No
- Antecedente de enfermedad trofoblástica Si No
- Diagnóstico clínico: Restos Ovulares Mola Hidatiforme Coriocarcinoma

- Otras (Especificar): _____

5. No de biopsia: _____

6. Tipo de muestra:

Endometrio Placenta Ambos

Otras (especificar): _____

Vesículas Si No Difusas Focales

Membranas Si No Embrión Si No

7. Descripción Microscópica:

Vellosidades Presentes Ausentes

Cambios hidrópicos:

Edema Marcado Poco pronunciado Ausente

Cisternas Presentes Menos prominentes Ausente

Fibrosis de las vellosidades Presentes Ausente

Atípiatrofoblástica Presentes Ausente

Hiperplasia trofoblástica Focal Circunferencial

Citotrofoblasto Sincitiotrofoblasto Mixto

Contorno: Ondulado Indentado

Capilares Si No

Invasión al miometrio Si No

Citotrofoblasto Trofoblasto intermedio Sincitiotrofoblasto

Tejido endometrial: Proliferativo Mixto Secretor

Decidua Si No

8. Diagnóstico histopatológico:

Tejido endometrial Decidua Endometrio Secretor

Restos Placentarios Mola parcial Mola Completa

Sitio placentario exagerado Coriocarcinoma

Corioadenoma destruens Lesión trofoblástica no clasificada

Tumor trofoblastico del sitio de implantación placentaria

Nódulo en el sitio de implantación placentaria

Tumor trofoblastico epitelioides