

Historia

Evolución Histórica de los conocimientos sobre la mola hidatiforme

José Andrés Guijarro Ponce (*)

“Rien n'est plus obscur, encore aujourd'hui, que l'etymologie de ce mot. La plus naturelle est celle qui consiste à la faire du mot moles qui signifie masse” (1).

Durante mucho tiempo se ha discutido acerca de la etimología del término mola. En nuestros días parece existir ya unanimidad sobre su origen en el término latín “mola, que significa “masa”. Origen compartido con la palabra “muela”, entre cuyas acepciones más conocidas están las piezas dentarias de base ancha, o molares, las piedras de molino o las utilizadas para afilar cuchillos y los cerros escarpados con cima plana (2). En nuestra topografía son habituales los cerros de este tipo que conservan el nombre de “Mola” como toponímico.

Centrándonos en su acepción médica, Hipócrates, Aristóteles, Galeno y Aecio hablan ya de molas, entendiendo por tales los óvulos abortivos degenerados, con aspecto de masa informe.

Los árabes ampliaron el concepto, de modo que hasta finales del siglo pasado se vino denominando como mola a “toda masa desarrollada en la cavidad uterina y expulsada después”(3).

(*) Residente en Obstetricia y Ginecología 4º año. Hospital Son Dureta.

Es por ello que es muy arriesgado el atribuir a determinado autor la primera descripción de una mola hidatiforme.

Las que con más probabilidad pueden corresponderse con esta entidad son las descripciones que realizaron Diocles de Corinto, dentro de la escuela hipocrática, o Aetius de Amida en el siglo VI de nuestra era, y ya en pleno renacimiento Grafenberg, en 1565. En nuestro país López Villalobos, Cristóbal de Vega o Luis Mercado ofrecen las primeras descripciones compatibles con molas hidatiformes. En 1498, el zamorano López de Villalobos escribe en verso a sus 24 años el Sumario de Medicina, donde podemos encontrar:

*La mola es nel el vientre una grande hinchazón
que hace a la dueña pensarse preñada;
por cuanto en las tetas sintió repleción,
y también le ha dexado la purgación,
y muevese dentro la cosa engendada;
la causa daquesto es que ay carne criada
del mestruo femineo y su propia simiente,
hazelo el mestruo y la sangre encerrada;
curarseha después de purgada y sangrada
como un apostema muy duro eminente.(4)*

La rica descripción que Cristóbal de Vega realiza en su *Liber de Arte Medendi*, publicado en Lyon en 1564, nos refiere la historia de Leonor de Santarén, quien tras seis meses de amenorrea y crecimiento del vientre, junto con todo el cortejo de síntomas gravídicos incluidos movimientos fetales referidos por la propia Leonor, expulsó “*más de setenta vejigas membranosas y pegadas a membranas, llenas de agua descolorida y del tamaño de una castaña; siete trozos envueltos en membranas del color de carno de bazo, algunos de los cuales igualaban a la mitad del bazo humano, otros un poco menores*”, pesando en su conjunto “*doce libras romanas*”.(5)

Hasta el siglo XIX, la explicación etiológica del desarrollo de una mola vino

marcada por las explicaciones galénicas del proceso fecundativo, cuyas bases teóricas se remontan a las doctrinas de los filósofos presocráticos. Si bien son escasos los textos sobre este tema que nos han llegado de autores clave como Parménides (6), sí conocemos bastante las teorías de los grandes autores posteriores que desarrollaron y dieron cuerpo a sus teorías. La teoría epigenética de la escuela hipocrática (SV-IV a.C.) consideraba que tanto el hombre como la mujer producen semen generativo durante el orgasmo (7). Por contra, Aristóteles (384-322 a.C.) expuso que la mujer no contribuye con ningún semen a la generación. Para él, el hombre aporta los principios de movimiento y generación mediante su simiente (sperma), mientras que la mujer aporta el principio de la materia, cuyo flujo menstrual no es más que un residuo (8). Galeno de Pérgamo, médico oficial de la corte de Marco Aurelio, realiza una dilatada obra, sinopsis completa de la medicina científica de la antigüedad greco-romana, que será copiada y traducida una y otra vez en los siglos posteriores. Combinando la teoría humoral hipocrática, el pensamiento teleológico aristotélico y las ideas anatómicas obtenidas mediante la disección de animales, crea el cuerpo doctrinal en el que se basará la medicina científica occidental hasta la edad moderna. La persistencia del galenismo como doctrina oficial durante toda la edad Media mantendrá la idea de que, si bien el embrión se origina de la "mixtión" de ambos humores, masculino y femenino, es el primero el que, como elemento activo, imprime la forma a la sangre menstrual, que constituye la parte material del proceso(9). Dado que el papel del varón consistía en depositar la semilla generativa en el interior de la matriz, y el de ésta en nutrirlo, se atribuyó la causa de la mola a la falta de la semilla masculina o a un vicio de ésta que impidiese ejercer su función.

Hipótesis similares existen entre los indios Nahuas mejicanos, quienes creen

en la necesidad de mantener relaciones sexuales completas durante los primeros meses de embarazo para que el semen masculino se vaya acumulando en el interior de la mujer hasta ser suficiente para formar al niño. Si se ha iniciado el proceso fecundativo por la unión de los líquidos germinativos paterno y materno, pero la aportación de éste último no es suficiente, el producto de la concepción se convertirá en gusanos (10).

Todavía en 1817 se sigue recurriendo a las viejas explicaciones galénicas para explicar la etiopatogénesis del proceso molar. Según estas, "la mola proviene de un defecto o mala disposición de un huevo de la mujer, o por un vicio del semen del hombre, que no tiene fuerza para penetrar suficientemente el huevo de modo que lo abra y dilate. También podemos explicar esta producción informada suponiendo que un huevo ha caído en la matriz sin estar impregnado por la semilla del macho; en cualquiera de estos casos el huevo continúa creciendo y faltándole sin embargo alguna cosa necesaria para organizarlo y formar un embrión, por lo que se vuelve una masa informe"(11). Para hacer salir una mola de la matriz se emplearon tradicionalmente sangrías, purgantes violentos y emenagogos, recurriendo sólo si esto era infructuoso la operación manual, normalmente mediante evacuación con el dedo.

Al margen de las teorías médicas de cada época, todos los casos de mola, falsa preñez o "preñez de trago" supusieron un quebranto social en cuanto a la identificación de su causa. Por ello, tanto o más que los textos médicos encontramos ricas descripciones de posibles molas hidatiformes en la literatura antisupersticiosa, especialmente durante el barroco español, con todos los aditamentos fantásticos de este tipo de obras. Así Antonio Torquemada en su *Jardín de flores curiosas* (12), refiere el parto de Margarita, condesa de Irlanda, en el que nacieron 366 hijos pequeños como ratones, que fueron bautizados por un obispo en una bandeja. Juan

Eusebio Nieremberg refiere el mismo caso, aunque en esta ocasión el condado era de Holanda. Según su relato el evento tuvo lugar a causa de una maldición, echada a causa de su opinión de que las mujeres con embarazos múltiples eran adúlteras. Por dicha maldición tuvo en un solo parto tantos hijos como días tiene el año. Más tarde Maura transcribe de Martín del Río la historia de una doncella que engañada por su afán de concebir virgen, fue engendrada por Satanás y “parió”, en vez de criaturas humanas, un gran montón de gusanos vellosos, de tan horrible figura que pasmaban a quien los miraba, y echaban de sí tan fuerte hedor que no lo podían sufrir. (14)

Precisamente la discusión sobre si era posible el desarrollo de una mola en una doncella supuso una de las discusiones más acaloradas entre las figuras médicas durante muchos siglos, con profundas implicaciones tanto morales como jurídicas (15). Sin embargo, las repetidas observaciones del desarrollo de masas intrauterinas en mujeres vírgenes acabaron imponiendo la aceptación de que existían molas de fecundación, producidas por vicio del semen del marido, y molas de nutrición, originadas sin necesidad de cópula.

Ya desde antiguo se han venido intentando diversas clasificaciones, en función de distintos parámetros, debido a la diversidad de hallazgos englobados históricamente en el concepto de mola. Estas se basaron, fundamentalmente, en su aspecto morfológico (molas duras o carnosas, molas huecas o vesiculares y molas embrionarias) (16). Las molas huecas o vesiculares se denominaron también mixoma placentario, mola acuosa, quística, hidatídica, hidatoide, hidatiforme o hidatidiforme, del latín *hydatis* (gota de agua) (17). Desde finales del siglo XVIII hasta bastante avanzado el XIX se consideró a ésta como un verdadero vermes quístico, idea defendida sobre todo por Goeze y Bremser, y de aquí el nombre de mola hidatídica. Velpeau y Müller fueron los

primeros que combatieron la idea de que estas vesículas fueran verdaderos quistes y tuvieran alguna relación con cualquier tipo de gusanos.

En 1889 el Dr. Bartolomé Bordoy publica en la Revista Balear de Ciencias Médicas un artículo titulado “Mola hidatídica siguiendo el curso perfecto de la gestación” (18), siendo la primera descripción que hemos encontrado en la literatura médica balear de una mola gestacional. En él presenta un caso clínico de gestación molar a término (40 + SG), no diagnosticado hasta la expulsión de la masa hidatiforme, a pesar de que, curiosamente, la paciente estaba convencida de las características patológicas de su gestación tras la lectura de un libro de tocología del marido de una amiga. En el breve relato del Dr. Bordoy se sigue encontrando una terminología propia de la confusión etiopatogénica del siglo pasado al hablarnos de “aglomeración verminosa”, movimiento de las hidátides...

Es precisamente a mediados del siglo pasado cuando la nosología anatomoclínica separa definitivamente las molas falsas de las molas verdaderas. Se entiende a partir de entonces como mola verdadera, vesicular o hidatiforme al desarrollo vesicular anómalo de las vellosidades coriales como consecuencia de un desarrollo anormal del producto de la concepción. Frente a éste, se engloban como molas falsas toda una serie de masas desarrolladas intrauterinamente sin relación con un embarazo, que irán separándose del concepto de mola conforme se vaya descubriendo su origen: coágulos, fibromas, pólipos,...(16). Durante esta época se reconocen las molas parciales (19) y se relaciona la mola hidatiforme con el desarrollo posterior de un deciduoma maligno o un sarcoma coriocelular (3).

El desarrollo de esta mentalidad anatomoclínica durante el XIX conducirá a dos hipótesis etiopatogénicas contrapuestas. Por un lado Robin y otros autores defenderán que se trata de una hidropesía de

las vellosidades coriales secundaria a la muerte del embrión, mientras que otra corriente encabezada por Virchow la interpretará como un mixoma producto del aumento morbosos del volumen de la gelatina de Warthon y que será éste el determinante de la muerte del embrión (14). Pese a haberse descrito para entonces ya algunos casos de mola vesicular destructora y relacionarse con el coriocarcinoma, se sigue considerando una patología de pronóstico leve y su tratamiento evacuador se basa en maniobras de Valsalva, irrigaciones de agua corriente y ergóticos intrauterinos o subcutáneos. Sólo en casos rebeldes se recurre a la limpieza con el dedo o cucharilla de la cavidad uterina.

No será hasta el desarrollo de la genética moderna cuando se relacione ésta entidad nosológica con las anomalías cromosómicas causantes tanto de las malformaciones placentarias como de la muerte embrionaria. La etiología de la enfermedad trofoblástica gestacional sigue siendo desconocida; diversos estudios epidemiológicos y de laboratorio vienen atribuyendo un cierto papel causal a diversos factores todavía discutidos y faltos de comprobación, como son déficits alimentarios, en concreto de vitamina A, características raciales o de histocompatibilidad ABO y Rh, infecciones víricas, inseminación artificial, sustancias cancerígenas externas o fallos en el sistema inmunológico materno que produzcan una excesiva tolerancia contra los antígenos paternos. Sabemos, sin embargo, que el mecanismo patogénico inicial del desarrollo de una mola es un error en el proceso de conjugación del material cromosómico durante la fecundación.

Durante el proceso normal de penetración y conjugación de los 23 cromosomas paternos provenientes del espermatozoide se conjugan con sus 23 cromosomas homólogos de origen materno para constituir la dotación euploide habitual de 46 cromosomas. El mecanismo de la fecundación posee un doble sistema para evitar

que más de un espermatozoide se conjuga simultáneamente con un mismo óvulo. Cuando un espermatozoide atraviesa la zona pelúcida que rodea al óvulo y penetra en éste, se producen rápidamente cambios electrolíticos en su membrana que previenen la penetración de otro espermatozoide. Éste mecanismo constituye la *primera selección poliespérmica*. Si en algún caso se produce un fallo de esta primera barrera y penetran varios espermatozoides en el interior del óvulo, la liberación del segundo corpúsculo polar del espermatozoide desencadena la *segunda inhibición poliespérmica* que impide la fertilización del óvulo por el resto de espermatozoides que hubiesen podido penetrar en su interior (20).

El proceso patológico que conducirá al desarrollo de la neoplasia trofoblástica gestacional suele desencadenarse por un exceso de material cromosómico de origen paterno en el ovocito fecundado, secundario a un error de estos sistemas selectivos.

La mola hidatiforme parcial posee habitualmente un cariotipo triploide. Este suele ser el resultado de un fallo de los mecanismos de inhibición poliespérmica que hemos visto anteriormente. Dado que el cromosoma sexual materno siempre es X mientras que el paterno puede ser X o Y, el resultado de esta dispermia es un ovocito con 69 cromosomas con una configuración sexual XXX, XXY o XYY. En algún caso la serie haploide extra puede resultar del fallo de la meiosis durante la primera o segunda división reduccional de la espermatogonia, de modo que el espermatozoide fecundante poseyera una carga de 46 cromosomas. La anomalía cromosómica puede ser también, con menor frecuencia, una triploidía, especialmente 16. En raros casos el estudio citogenético muestra una euploidía.

En el caso de la *mola hidatiforme completa*, el cariotipo habitual es 46 XX, todos ellos de origen paterno resultado de la fertilización de un "óvulo vacío" sin carga

cromosómica por un único espermatozoide haploide y la posterior replicación de la dotación de éste. Dado que toda célula debe poseer al menos un cromosoma X para sobrevivir y duplicarse, las teóricamente posibles molas resultantes de la fecundación por un espermatozoide Y, cuya dotación sexual sería YY, degenerarían precozmente. Lo que sí es posible, aunque infrecuente, es encontrar molas completas con una dotación paterna XY resultado de la fertilización de un huevo vacío por dos espermatozoides, uno portados del cromosoma X y el otro del Y 21. Recientemente se han descrito casos de mola tetraploide o asociada a una monosomía X, siempre de origen androgénico.

Actualmente se viene englobando todo el conjunto de síndromes caracterizados por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales dentro del término *Enfermedad trofoblástica gestacional*. Dentro de este concepto se diferencia la Mola hidatiforme o enfermedad trofoblástica gesta-

cional benigna, sea parcial o completa, y la Neoplasia trofoblástica gestacional o enfermedad trofoblástica gestacional maligna.

Dentro de ésta podemos seguir una clasificación anatomopatológica que nos dividirá en *Mola invasora o corioadenoma destruens* y *Coriocarcinoma gestacional*. La clasificación clínica mucho más útil, divide la neoplasia trofoblástica gestacional en persistente y metastásica. *El Tumor trofoblástico del sitio placentario, descrito por vez primera en 1975*, constituye un punto aparte dentro de la N.T.G., compartiendo con otras entidades gran cantidad de enigmas en cuanto a su comportamiento y, sobre todo, sus características etiopatogénicas.

Es esta oscuridad e ignorancia actual sobre aspectos cruciales de la enfermedad trofoblástica gestacional, lo que nos obliga a concluir la revisión histórica de la evolución de sus conocimientos con un... continuará....

1 Dechambre (1876). Dictionnaire Encyclopèdique des Sciences Médicales. Paris.

2 Real Academia Española (1995). Diccionario de la Lengua Española. Edición electrónica, ver.21.1.0, Espasa Calpe.

3 Espasa, J. Hijos de (s.f.) Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo-Americana, Barcelona.

4 López de Villalobos, F. (1498) Sumario de Medicina, con un tratado sobre las pestíferas buvas. Salamanca.

5 Vega, C. (1564) Arte Medendi. Lyon.

6 Parménides (1983) Fragmentos. Barcelona, Orbis. Trad. De Mínguez, J.A.

7 Hipócrates (1995) Sobre la dieta. Los clásicos de Grecia y Roma, 7. Barcelona Planeta Agostini, Trad. De García Gual, C. p.210.

8 Aristóteles (1990) De generatibus animalis, Biblioteca Clásica Gredos, Gredos, IV, 1. P.763b.

9 Galeno de Pérgamo (1996) On the Usefulness of the Parts of the Body. Women's life in Greece & Rome. Medicina and anatomy, <http://www.uky.edu/ArtsSciences/Classics/wlgr-medicime351.html>.

10 López Austin, A. (1989) Cuerpo humano e ideología. Las concepciones de los antiguos Nahuas. México, 3ª edic. Universidad Nacional Autónoma de México.

11 D.A.B. (1817). Diccionario de Medicina y Cirugía o Biblioteca Manual Médico-Quirúrgica. Madrid, F. Martínez Dávila, V.

12 Torquemada, A. (1570) Jardín de flores curiosas. Salamanca.

13 Nieremberg, J.A. (1630) Curiosa filosofía y tesoro de maravillas de la Naturaleza, examinadas en varias cuestiones naturales. Madrid.

14 Usandizaga, M. (1944) Historia de la Obstetricia y de la Ginecología en España. Barcelona. Labor.

15 Lamzweerde, J.B. (1670). Historia naturalis molarum uteri, in qua de natura seminis, ejusque circulari in sanguinem regressu, accuratius disquiritur. Colonia .

16 Littré (s.f.) Diccionario de Medicina y Cirugía, Farmacia, Veterinaria y ciencias Auxiliares, Valencia

17 Dorland (1988) Diccionario enciclopédico Ilustrado de Medicina, Madrid, 9ª de. Española de la 26ª de. Orig.

18 Bordoy, B. (1989) Mola hidatiforme siguiendo el curso perfecto de la gestación. Revista balear de Ciencias Médicas. Palma de Mallorca. V:297.

19 Bailliere, J.B. et fills (1873). Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie, de Pharmacie, de l'art Vétérinaire et des Ciencias qui s'y rapportent. Paris.

20 González Merlo, J.; González Gómez, F.; Del Sol, J.R. (1992). Gametogénesis, fecunda-

ción, implantación. En: González Merlo, J.; Del Sol. *Obstetricia*, Barcelona, Masson-Salvat, p.74-5.

21 Di Saia, P.J.; Creasman, W.T. (1994) Neoplasia trofoblástica gestacional. *Oncología ginecológica clínica*. Madrid, Mosby-Doyma, 1ª de. Esp. De la 4ª de. Original., p.214-6.