

*Lineamientos generales para el control clínico biológico en enfermas con mola hidatiforme**

Dr. Joaquín Corres Calderón.

Del Servicio de Ginecología del Hospital Central Militar. México, D. F.

PREÁMBULO

Honorables miembros de la Sociedad Mexicana de Ginecología y Obstetricia:

Es para mí un verdadero honor, presentar a Uds. este modesto trabajo, en el cual me propongo exponer las normas fundamentales para el manejo de enfermas con Mola Hidatiforme, desde el punto de vista del diagnóstico clínico, evolución, indicaciones terapéuticas, y el valor de las pruebas biológicas, en particular, de la modificación de una de ellas, y que seguimos en el Servicio de Ginecología del Hospital Central Militar.

No es mi propósito hacer la descripción de los tan conocidos y trillados capítulos de la interesante entidad patológica, motivo de este trabajo, y que tan brillantemente han expuesto, autores extranjeros y también nacionales, señores doctores, Zuckermann, Arzac, Romo, etc., etc., por lo que no me ocuparé de las definiciones, etiología, patogenia, histopatología, clasificación y variedades.

Procuraré sintetizar los elementos del diagnóstico clínico, la evolución de las Molas Hidatiformes, rutas para el control clínico en el Hospital, y fuera de él, así como su control biológico.

En atención a que hemos tenido la fortuna de encontrarnos en nuestro Servicio de Ginecología frente a un buen número de enfermas con Mola Hidatiforme, hubo la necesidad que los médicos del citado servicio, nos reuniéramos en juntas de mesa redonda, con el fin de estudiar

los lineamientos generales, que deberíamos seguir, ante enfermas de dicho padecimiento. Y así, estructuramos normas de control clínico y biológico, que seguimos de manera disciplinada, lo mismo los médicos del Servicio de Ginecología y Obstetricia, como el personal de médicos residentes e internos de nuestro hospital.

Elaborado y purificado el material resultante de esas juntas, me he servido de él, como elementos constitutivos, para que una vez analizado y ordenado, sirvan de base fundamental en este ensayo.

Debiendo decir que me siento obligado a presentar mis agradecimientos al Profesor Titular de Ginecología, Doctor Gustavo Gómez Azcárate, a mis compañeros doctores, Héctor Romo Bolán, Martín Gimenez Miranda, Vicente Parrilla y Fuentes Calvo, por haber contribuido valiosamente a la realización de estos estudios.

CONTROL EN LA MOLA HIDATIFORME

Diagnóstico clínico sintomatológico de mola hidatiforme

Con el conjunto de elementos clínicos que proporciona la enferma, tanto síntomas, como signos físicos, podremos elaborar el *diagnóstico de presunción*, expuesto en el siguiente cuadro clínico básico:

l.- Crecimiento desproporcionado del útero en relación con el período de amenorrea.

Todos los autores están acordes, en que el tamaño del útero es siempre mayor, al que correspondería, al mismo lapso, en una amenorrea por embarazo eutócico, con las dos siguientes excepciones: primera, a que se trate de una mola hidatiforme embrionada, y que ya haya sido expulsado

* Leído en la Asoc. Mexicana de Ginecología y Obstetricia.

el feto, como sobreviene en la generalidad de estos casos después del tercer mes, disminuyendo entonces el volumen uterino; y segunda, a que exista desprendimiento del huevo molar, pero sin verificarse su expulsión, acarreado, por ende, una disminución del tamaño uterino.

2.- *Crecimiento no uniformemente progresivo del útero.*

Se trata casi siempre de falta de regularidad en el desarrollo rápido del útero. En dos de nuestros casos, hemos observado, que en dos semanas no se apreciaba el crecimiento; en cambio, en las siguientes dos semanas, el aumento uterino fue sorprendente.

3.- *Escurrimiento serosanguinolento y metrorragia.*

Esta es síntoma constante de la casi totalidad de nuestras enfermas, señalan los autores, la presencia de este síntoma, que en un 95%, es de aparición precoz, de intensidad muy variable, pero generalmente es profusa, no se acompaña de fenómenos dolorosos y no cede a la terapéutica habitual.

El flujo sero-sanguinolento es menos frecuente en este padecimiento. Se presenta, sobre todo, cuando ya existe la expulsión de fragmentos de mola y persiste hasta la aparición de una nueva metrorragia.

4.- *Toxemia precoz y pertinaz.*

Se presenta la toxemia en forma precoz, con *signos acentuados* de gestosis severa: sialorrea exagerada, estado nauseoso y vómitos muy persistentes y rebeldes al tratamiento habitual.

5.- *Ausencia de signos fetales.*

Cuando el embarazo *Molar* llega al cuarto mes, lo que es poco frecuente, pues el aborto molar sobreviene alrededor del tercer mes, entonces el clínico advierte la falta de movimientos fetales y la ausencia de latidos del feto.

6.- *Dolores intermitentes de trabajo de parto.*

Desde el segundo mes del embarazo molar, y en algunos casos, desde el primero, se presentan *dolores* de parto o de expulsión, *intermitentes* e *irregulares*.

7.- *Contracciones uterinas no bien marcadas.*

Acompañando a los dolores intermitentes e irregulares, se manifiestan contracciones uterinas incompletas y variables.

8.- *Útero muy blando.*

La consistencia de "útero blando", que se presenta en los embarazos, se encuentra exagerada en los casos de mola, es decir, el útero está *muy blando*.

1.- *Dosificación de gonadotrofinas* (más de 40,000 U. R. por litro de orina). Autores como Zondek, Meyer y Hertig nos enseñan que la eliminación por la orina de más

de 40,000 unidades ratón, de gonadotrofinas coriónicas por litro, traduce hiperactividad coriónica patológica, tipo mola hidatiforme.

2.- *La radiografía* de pelvis, con determinada penetración es negativa a puntos de osificación fetales.

3.- *La expulsión* espontánea de *vesículas* en forma de pequeñas uvas, es dato de seguridad en el diagnóstico de mola hidatiforme.

4.- *El aborto molar.*

Puede suceder, en algunos casos, la expulsión en masa de toda la mola vesicular.

CONDUCTA TERAPÉUTICA

Las normas terapéuticas que nos hemos impuesto en nuestro Hospital, para los casos de mola hidatiforme, son las que enseguida enumero:

1.- *Inducción preparatoria del aborto molar.*

La primera intervención terapéutica que practicamos frente al diagnóstico de un caso de mola hidatiforme (no expulsada, ni parcial, ni totalmente), es la *inducción* del *aborto molar*, utilizando una ampolleta de *pitocin* de 10 U. I., del principio oxitócico del lóbulo posterior de la hipófisis en un litro de suero glucosado, por venoclisis, con una velocidad de sesenta gotas por minuto, lo que es suficiente, en la mayoría de los casos, para la realización del aborto molar.

2.- Si al verificarse el *aborto molar* éste no fuese completo, o no respondiese el útero al pitocín, entonces se procederá al *legrado digital*.

3.- No pudiéndose realizar de una manera satisfactoria el *legrado digital*, practicaremos el *vaciamiento* del útero, por extracción de la mola, con pinzas de anillos o de *placenta*.

4.- Si la inducción del *aborto molar*, fracasara y tanto el *legrado digital*, como el *vaciamiento* por extracción con pinzas, encontraran dificultades, se tendrá que recurrir al *legrado instrumental*, que deberá ser sumamente cuidadoso por los peligros de hemorragias graves y por el de perforación del útero, que en estos estados patológicos se encuentra muy blando. Estamos utilizando este método, de una manera sistemática, en nuestros casos recientes.

5.- Siempre utilizamos el *taponamiento uterino*, seguido de inyección de *oxitócicos* tipo ergotrate por vía intravenosa e intramuscular.

6.- Siempre se ha de tener a mano, los medios necesarios para combatir y controlar el *shock*, transfusiones sanguíneas, sueros, oxígeno, etc., etc.

Control clínico y biológico subsecuente al aborto o legrado molar

La curación clínica y biológica en enfermas con mola hidatiforme se hará evidente por los siguientes signos físicos y de laboratorio:

a) *La ausencia de metrorragia.*

Cuando una mola es expulsada en su totalidad, o bien se ha practicado un legrado cuidadoso completo, observaremos que la enferma deja de sangrar.

b) El nivel de concentración de *gonadotrofinas coriónicas*, eliminadas por la orina, baja de manera progresiva hasta llegar a un nivel de cero, o muy cerca de él, en un lapso de treinta días.

c) *La involución* uterina se realiza de una manera normal.

d) El legrado de *control* que practicamos a los treinta días de la expulsión espontánea o quirúrgica, de una mola vesicular, nos demuestra la ausencia de tejido *trofoblástico*.

La retención de restos coriónicos se diagnostican por:

1.-Reaparición de la *metrorragia*.

Se presenta a los pocos días de la expulsión de la mola, o bien, después del legrado, y tiene las mismas características que las metrorragias iniciales.

2.- La dosificación de *gonadotrofinas* nos demuestra una curva de nivel de concentración, muy *alta y prolongada*.

3.- El útero no vuelve a su tamaño normal, queda grande, es decir, existe *subinvolución* uterina.

4.- El estudio histológico del producto del legrado nos demuestra la *presencia* de restos *coriales activos*.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOLÓGICO DE DEGENERACIÓN MALIGNA DE LA MOLA HIDATIFORME

a) La enferma sospechosa de degeneración maligna de mola hidatiforme, presenta mal estado general, anemia acentuada, astenia y adinamia y *baja de peso*.

b) Las *metrorragias* son *constantes* y culpables del mal estado general de la enferma.

c) Encontraremos niveles de concentración de *gonadotrofinas* por encima de 100,00 Unidades ratón o internacionales.

d) El legrado de control demuestra la presencia de tejido *trofoblástico invasor*.

En los casos que, por el estudio clínico y de gabinete, los consideramos como de probable *curación*, practicamos el control periódico del nivel de gonadotrofinas coriónicas, mensualmente, durante el primer año contado a partir de la expulsión molar, y cada dos meses durante el segundo año.

Las pruebas biológicas en el diagnóstico de la mola hidatiforme

Para que podamos valorizar las pruebas biológicas en el diagnóstico de los procesos molares, tendremos que tomar en cuenta, las siguientes posibilidades, que pudieran restarle en la clínica, algún valor a dichas pruebas:

Primero. En algunos embarazos normales, en su principio, podremos encontrar una gran eliminación de gonadotrofinas en la orina. Describen algunos autores, la cantidad de 70,000 U. R., y hasta un millón de unidades (Palmer) en orinas de 24 horas, siendo la mayor eliminación entre el 16° y 30° días del embarazo.

Segundo. Se ha señalado, que en embarazos gemelares normales, se han eliminado hasta 250,000 U. R., por litro de orina, aumento considerable que no es explicable solamente por el momento del epitelio corial, debido a la gemelaridad.

Tercero. En las gestosis de embarazos normales, con hiperemesis, puede encontrarse eliminación de grandes cantidades de gonadotrofinas, que al principio se pensó que se debía únicamente a la concentración de la orina por las cuantiosas pérdidas de líquidos por los vómitos, pero en la actualidad se sabe que las gestosis existen, con alguna frecuencia, eliminación elevada de gonadotrofinas.

Cuarto. En los casos de embarazo con poli-hidroamnios puede haber también una gran eliminación de las citadas hormonas.

Tomaremos en cuenta otras posibilidades de respuesta de las reacciones biológicas, para su justa valorización, y son algunas respuestas negativas, o de muy baja concentración de gonadotrofinas, en casos de verdaderas molas:

a) El margen de error de las reacciones biológicas es de 1 a 3%.

b) Errores de técnica, particularmente, en reacciones de Friedmann, casi siempre por una inadecuada selección de animales.

c) Mathieu, admite la posibilidad de que, al separarse las vellosidades coriales, de las estructuras maternas, se cierre el paso de las hormonas gonadotrópicas al torrente circulatorio, quedando aislada la mola, pero retenida dentro del útero. Cabe también la posibilidad de que la mola quede aislada, por la presencia de grandes masas de fibrina, separándola de los vasos sanguíneos uterinos, como en un caso reportado por Lowenstein, de una mola retenida durante trece meses.

d) Phillips reporta un caso de mola con eliminación de escasas gonadotrofinas, y en la que existía la formación de una barrera fibrinoide, en la zona de contacto entre las estructuras uterinas y las vellosidades coriales, dificultando enormemente el paso de las hormonas al torrente circulatorio.

e) Feels y Bleuler demostraron que la mola puede perder su actividad hormonal, al estar retenida mucho tiempo en el útero, sobreviniendo una destrucción del tejido corial como resultante de fenómenos degenerativos.

Con las consideraciones que acabamos de exponer, podremos sumar a los datos clínicos, signos físicos y síntomas, el resultado de las pruebas biológicas, para poder elaborar un diagnóstico correcto de hiperactividad del epitelio corial.

De las reacciones biológicas existentes, hemos escogido la reacción de Galli Mainini, por su sencillez, su bajo costo, su efectividad y su porcentaje nulo de falsas positivas y negativas.

A continuación de los trabajos que sobre esta reacción, practicaron con éxito, los Doctores Giménez Miranda, Romo Bolán y Pedraza, siguieron las ingeniosas investigaciones del Dr. Vicente Parrilla, del Departamento de Ginecología endocrina del Hospital Central Militar, secundado por el Dr. Fuentes Calvo, que dieron por resultado la reacción *cuantitativa* de Galli Mainini, dando lecturas en unidades *rana* que fácilmente se convierten en unidades *ratón*.

Haré, primero, un resumen sobre la reacción de Galli Mainini y después la descripción de su modificación, es decir, de la reacción *cuantitativa* de Galli.

RESUMEN DE NUESTROS CONOCIMIENTOS SOBRE LA REACCIÓN DE GALLI MAININI

Desde el año de 1922, un grupo de investigadores, encabezados por Houssay, destinaron, largos años, en trabajos serios, minuciosos sobre anatomía, fisiología e histología

de las glándulas genitales de batracios, principalmente machos, y determinando algunas de sus relaciones entre las gónadas y las hormonas gonadotropas.

En 1929, se obtuvo la liberación de espermatozoides del testículo del sapo *Bufo Arenarum*, bajo la estimulación de gonadotrofinas de origen hipofisiario, habiéndose repetido numerosos experimentos análogos con las publicaciones correspondientes.

En 1930, Hogber y sus colegas, dan a conocer que la inyección de orina de mujer embarazada, en la rana hembra *Xenopus Laevis* Daudin le causaba la ovulación a las tres horas, término medio.

Bellerrby y Shapiro, en África del Sur en 1934, Elkan en 1938, Crew en 1939 y Weismann en 1941, practicaban en la rana hembra *Xenopus*, la reacción precoz del embarazo con cifras de 94 a 97% de exactitud en las respuestas, con orina de mujer embarazada de más de tres semanas, señalando la imposibilidad de volver a usar los mismos animales antes de cuarenta días.

Es hasta marzo de 1947, que Carlos Galli Mainini en Argentina, publica su primer trabajo científico llevado a cabo en 179 casos, sobre la liberación de espermatozoides de ranas machos, bajo la influencia de gonadotrofinas coriónicas eliminadas en orinas de mujeres embarazadas, dando a conocer la reacción que lleva su nombre y utilizable en el diagnóstico precoz del embarazo.

La reacción de Galli Mainini, para el diagnóstico precoz del embarazo, se ha generalizado, grandemente. Su aceptación se debe, sin duda, a la exactitud de sus respuestas, a la simplicidad de su técnica y al bajo costo de la misma, usándose en la actualidad en México, en muchos países Centro y Sud Americanos, así como en los Estados Unidos, donde Muller Parker, Robleus y Wiltberger utilizan la rana *Pipiens*. En Francia, Hinglais practica la reacción en la rana *Esculenta* y *Bufo Vulgaris* y *Bufo Calamita*, con estos mismos animales trabajan en España, Aznar y Ferratis. Baduri en Calcuta usa la rana *Salientia*; en Italia, Martella practica sobre ranas *Esculenta* y *Bufo Vulgaris*. El Dr. Ramírez Olivella de Cuba, emplea ranas de la especie *Catesbiana Shaw*.

En el Hospital Central Militar de México, desde el año de 1949, el Dr. Martín Giménez Miranda, experimentó con gran número de variedades de ranas, pero tropezó con grandes dificultades, pues las respuestas negativas o positivas no concordaban; los animales fácilmente se morían con la inyección de orina, quizá por una selección

defectuosa de éstos, escaso peso, caracteres sexuales no muy aparentes, etc., etc.

Después de trabajar mucho, Giménez Miranda, contra esas dificultades, ayudado por el Dr. Ovidio Pedraza, se dieron cuenta, que el animal ideal para la reacción de Galli Mainini, era la rana *Moctezuma Baird*, que vino a coronar el éxito de tantas experiencias, ensayos y búsquedas de animales apropiados; de mucho les sirvió la cooperación que Romo Bolán les prestó, con la gran experiencia que había adquirido cuando trabajó al lado del propio Galli Mainini.

También en el mismo año, los Dres. Parrilla y Lezama trabajan con éxito en la rana *Pipiens*. Nos acaba de reportar un colega, que ejerce en Chiapas, de respuestas satisfactorias con una rana variedad ventosa.

Es, sin embargo, la rana *Moctezuma Baird*, el animal que mejor respuestas da, y que mejor tolera la inyección de orina, y por eso es el animal de elección para los trabajos relacionados con el estudio de la acción de las hormonas gonadotropas.

La rana *Moctezuma*, se encuentra en gran parte de la República Mexicana, en el Distrito Federal, estados de México, Puebla, Querétaro, Jalisco, Michoacán, Hidalgo, Guanajuato, Veracruz, Oaxaca y Tabasco y posiblemente en algunos otros estados más.

Por lo que respecta a los datos de técnica y material, haré la descripción, cuando detalle la reacción cuantitativa de Galli Mainini.

Es la acción específica de la gonadotrofina coriónica de la orina de mujer embarazada (o bien, con padecimiento molar) y que ejerce sobre el testículo del batracio, y produce la liberación de los espermatozoides, la que da, el fundamento de la reacción de Galli, por la acción gonadotropa sobre las células de Sertoli.

La especificidad de esta reacción a las gonadotrofinas coriónicas, de acuerdo con las estadísticas del propio Galli Mainini es evidente, aun cuando de una manera experimental, se obtienen respuestas positivas en batracios, bajo la acción de gonadotrofinas séricas, hipofisiarias de origen vacuno y equino, siempre que sean productos purificados, concentrados y a dosis muy altas.

La experimentación en batracios, de hormonas folículo-estimulantes, de estrógenos, benzoato de estradiol, etilbestrol, progesterona, desoxicorticosterona, propionato de testosterona, pitocín, pitressín, adrenalina, prolactina; extractos crudos de hígado, riñón, bazo, etc., sustancias químicas como acetilcolina, acetato de cobre, ácido as-

córbico, etc., sin que ninguna de estas sustancias haya originado la más mínima respuesta.

Por lo que al tiempo de respuestas positivas se refiere, los siguientes datos nos ilustrarán sobre el porcentaje en cada una de las horas, en las que se practican las lecturas:

Respuestas positivas a la primera hora 79%

Respuestas positivas a la segunda hora 7.5%

Respuestas positivas a la tercera hora 8%

Respuestas positivas a la cuarta hora 4% ..

Las conclusiones del trabajo comparativo, entre las reacciones de Galli Mainini y la de Friedman, trabajo aún no publicado, de la Dra. Alicia Camacho, bajo la dirección de los Dres. Rodríguez Villa y Giménez Miranda en 1949, nos dicen, que la especificidad de la reacción de Galli es comparable con la de Friedman, a condición que ésta se realice con los modificaciones que usa el Dr. Rodríguez Villa, de concentración, purificación, refrigeración y ajuste del PH. de las orinas.

Creemos que la reacción de Galli sea superior a la de Friedman, ya que en esta reacción se encuentran con cierta frecuencia, falsas negativas, y en cambio las estadísticas de las respuestas, en la reacción de nuestra preferencia, no reportan, ni falsas positivas ni falsas negativas.

Reacción de Galli Mainini cuantitativa

Las pruebas biológicas usuales para la determinación cuantitativa de las gonadotrofinas, emplean conejas, ratones hembras no púberes, y ratas principalmente; siendo muy difícil la adquisición y mantenimiento de esos animales.

Las conejas, por ejemplo, tienen que ser vírgenes, necesitando separar las hembras desde su nacimiento y además gran número de estos animales muere inmediatamente como consecuencia de la inyección de la orina por examinar.

Las pruebas de cuantificación de gonadotrofinas realizadas en ratones blancos, tienen que disponer de un mínimo de cuatro hembras pre-púberes que tengan de doce a quince días de nacidas, con un peso de cinco a siete gramos, a las que se les inyecta determinada cantidad de orina de las veinticuatro horas, para efectuar lecturas en el útero y en los ovarios, a las cien horas. Existen también dificultades para conseguir los ratones de pocos días de nacidos, muchos de los cuales sucumben a dicha prueba.

Todas estas dificultades, tropiezos y retardos que se tienen en la cuantificación de hormonas gonadotropas, por los métodos habituales, hicieron que el Dr. Vicente Parrilla, al tomar en cuenta que la reacción de Galli Mai-

nini se basa en la respuesta inmediata que la rana macho tiene al arrojar espermatozoides bajo la influencia de la inyección de orina de mujer con gonadotrofinas coriales, pensara dicho colega en la posibilidad de que con esta misma reacción, al encontrar el umbral de respuesta de la gonadotrofina, se podría encontrar el método rápido, seguro y económico que diera lecturas que manifesten la cuantificación de las expresadas hormonas.

Para encontrar dicho umbral de respuesta en las ranas, el Dr. Parrilla y la Srita. María Cristina Parrilla utilizaron *apoidina* comercial y en los primeros estudios, así como en las experiencias de reacciones cuantitativas en ranas, encontraron que el umbral de respuesta correspondía a 45 unidades.

En el transcurso de los experimentos, y revisión de la casuística no concordaban unas cifras con otras, al responder, algunos ejemplares, a una cantidad menor de unidades, no siendo el equivalente a 45 de éstas; en cambio, otras ranas requerían mayor cantidad de hormonas para la respuesta.

En el estudio minucioso de los valores anotados, dimensiones y peso de los animales, se pudo precisar una relación directa entre el peso de la rana a experimentar y la cantidad inyectada de hormonas gonadotropas necesarias para obtener respuesta. Los primeros experimentos fueron en ranas de un peso promedio de 100 gramos, pero éstas cuando son grandes escasean en la época de invierno.

Se cambió totalmente el peso de los animales, adoptándose la rana de 65 gramos, que abunda en el mercado, ya que las que comúnmente se encuentran, son de cincuenta a ochenta gramos. Estos experimentos dieron por resultado, que la cantidad necesaria de gonadotrofinas que deberá ser inyectada a una rana macho de 65 gramos, más o menos diez gramos, para obtener una respuesta positiva en un tiempo límite máximo de cien minutos, *equivale* a 20 unidades ratón o internacionales. Resumiendo tendremos:

Unidad rana. Definición

Conversión a unidades internacionales

La respuesta positiva de ranas machos de 65 gramos \pm 10 gramos, con *apoidina* es igual a 20 U. R. o internacionales para animales de ese peso.

Si multiplicamos las unidades *rana* por 20, efectuaremos la conversión en unidades *ratón* o internacionales.

Unidad rana. Definición

La *unidad rana*, es la mínima cantidad de gonadotrofinas (hipofisiarias o coriónicas) que hace responder *positiva-*

mente (expulsión de espermatozoides) a una *rana* macho Moctezuma Baird de 65 gramos \pm 10 gramos, en un tiempo de 100 minutos.

Equivale a 20 unidades ratón o internacionales

Las primeras experiencias del Dr. Parrilla para la cuantificación de la reacción de Galli Mainini. Utilizaba de 7 a 10 ranas machos de 60 a 100 gramos de peso, haciendo las lecturas a los 100 minutos.

Se empleaba orina de 24 horas, sin ninguna preparación, como ajuste del PH, refrigeración, concentración, etc., según se requiere para la reacción de Friedman modificada. Es aconsejable tomar la orina de la cloaca de la rana, antes de empezar la experiencia, para eliminar la posibilidad de encontrar espermatozoides antes de la inyección.

La inyección a la rana, se hace en el saco dorsal linfático, con cantidades variables de orina, de acuerdo con el peso del animal, 1 c.c. de orina por cada 10 gramos de peso-rana. Se practican lecturas a la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta horas, y para algunos casos la última lectura será a las 24 horas.

En el cuadro que presento, utilizamos 7 ranas y orina de 24 horas, cuidadosamente medida, hacemos diluciones progresivas en agua destilada, inyectándoles a cada rana, orina progresivamente diluida, hasta obtener a los 100 minutos respuestas *negativas*. En este momento consideramos, que el *umbral* de respuesta es el que se encuentra inmediatamente arriba de la primera respuesta *negativa*, la segunda respuesta negativa es únicamente para comprobar la negativación de las respuestas.

El umbral de respuesta, es decir, la última *positiva*, es la cantidad mínima de hormona gonadotropa necesaria para la respuesta, o lo que es lo mismo, este umbral corresponde a la *unidad rana*.

Se calcula la cantidad de unidades *rana* que hay en el volumen total de orina de las 24 horas, y finalmente se convierte en unidades ratón o internacionales, y así, en nuestro ejemplo, tenemos que 0.25 de c.c. de orina, es la mínima cantidad, que requiere la rana para dar una respuesta positiva, ésta es pues, la *unidad rana*, o sean 45 U. R.

Si 0.25 c.c. de orina representa una *unidad rana*, el volumen total de orina de las 24 horas, que en este caso fue de 950 c.c., representará 950×4 , ya que cada c.c. de orina tiene 4 unidades, lo que da un total de 3,800 unidades *rana*, que multiplicados por su equivalente a U. R. de 45, arrojará un total de 171,000 U. R. o I.

Posteriormente, el Dr. Parrilla y la Srita. Parrilla continuaron los trabajos experimentales y trataron de simplificar la reacción cuantitativa, con animales de un peso promedio de 65 grs., en los que la unidad *rana* es igual a 20 U. R., y encontraron que la reacción cuantitativa de Galli Mainini, simplificada con tres ranas únicamente, era ideal para trabajos de control en la cuantificación de gonadotrofinas, de lo que nos aprovechamos los médicos del Servicio de Ginecología, para llevar el control biológico de un grupo de enfermas de mola hidatiforme que hemos tratado.

La reacción de las *tres ranas* se lleva a cabo de la siguiente manera: se escogen tres ranas machos de 65 gramos \pm 10 gramos, se recolecta la orina de las 24 horas en un recipiente limpio, que deberá guardarse en un lugar fresco, no precisa que sea refrigerador.

Las ranas numeradas del 1 al 3, serán inyectadas en esta forma: a la rana número 1, se le inyectará la centésima parte del volumen total de la orina de las 24 horas, y cuando esta cifra excede de los 10 c.c., las décimas de c.c. de la fracción se completará con suero salino, para completar centímetros cúbicos completos. A la rana Núm. 2, se le inyecta la milésima parte del volumen total de la orina de las 24 horas, y con solución salina isotónica, se completa el volumen inyectado a la rana Núm. 1.

A la rana Núm. 3, se inyecta la cantidad de 24 horas de orina, dividida entre tres mil, completándose también esta cifra con suero fisiológico, hasta las mismas cantidades en c.c. que recibieron las dos primeras ranas.

Presentación objetiva de cómo se realiza prácticamente la reacción cuantitativa simplificada de Galli Mainini

El material, repetimos, es el volumen total de la orina de las 24 horas, y ranas machos Moctezuma Baird de 65 gramos \pm 10 gramos.

Rana Núm. 1. Se inyectará la centésima parte del volumen urinario, es decir $X + 100$, si tomamos la cantidad de 600 c.c. de orina como un ejemplo, tendremos que la centésima parte es 6 c.c., la que completamos con 4 c.c. de suero fisiológico para obtener la cifra de 10 c.c. para las manipulaciones.

Rana Núm. 2. Se inyectará la milésima parte del volumen de la orina de las 24 horas, $X + 1000$; en nuestro ejemplo de 600 c.c., la milésima parte de 600 c.c. es 0.6 de orina, para añadirle 9.4 c.c. de suero e igualar a 10 c.c. Para evitar las manipulaciones con décimas de centímetro,

en lugar de 0.6, tomamos 6 c.c. de orina con 94 c.c. de suero, y disponer de 10 C.c.

Rana Núm. 3. Se le inyecta la cantidad de orina dividida entre 3,000, $X + 3,000$ o sea 600 c.c. entre 3,000 igual a 0.20 de orina más 9.8 de suero, a igualar a 10 c.c. Para facilitar las maniobras, utilizaremos 2 c.c. de orina y se añaden 98 c.c. de suero salino, dilución de la que se emplearán 10 c.c.

Interpretación clínica de las reacciones cuantitativas de Galli Mainini

Esta reacción de las tres ranas nos ofrece tres niveles útiles para el diagnóstico ginecológico. Si la lectura de la *rana Núm. 1*, a los 100 minutos es positiva, tendremos que en la *centésima* parte del volumen total de orina, habrá gonadotrofinas por valor de *una unidad rana*, lo que hace que en el volumen total de la orina existan 100 *unidades ranas*, cuyo equivalente en unidades internacionales o ratón, es de 2,000 U., valores compatibles con los estados de embarazos normales.

En la *rana Núm. 2*, con la inyección de la milésima parte de la orina, exploramos el umbral de respuesta a razón de 1000 unidades *rana*, y al ser ésta *positiva*, obtendremos un equivalente a 20,000 U. R., cifras que se presentan al principio de algunos embarazos, en las gestosis, en el embarazo gemelar y en procesos iniciales de hiperactividad del epitelio corial, como la mola hidatiforme y el corioepitelioma.

En la *rana Núm. 3*, si la exploración con niveles de 3,000 unidades *rana*, encuentra una respuesta *positiva* la cifra en unidades internacionales será de 60,000 o más, que acusan procesos patológicos francos del corión.

Esta reacción de las *tres ranas*, método simplificado, es un procedimiento ingenioso y sencillo que orienta eficazmente al clínico sobre la situación que guarda el nivel de excreción de las gonadotrofinas coriónicas, nivel que pudiera precisarse, aún más, al practicar diluciones intermedias con un número mayor de ranas.

CONCLUSIONES

1. Se señalan los elementos principales, para el tipo diagnóstico *clínico* y *biológico* de los padecimientos coriales, particularmente *mola hidatiforme*.

2. Se describe por orden, la terapéutica indicada en las *molares vesiculares* y se aconseja especialmente el *legado* uterino cuidadoso.

3. Se trazan rutas, para el control *clínico y biológico* subsecuente al legrado o aborto *molar*; así para el diagnóstico temprano de retención de restos coriales, como en su degeneración maligna.

4. Se resumen los conocimientos principales de la prueba *biológica* para la determinación de *gonadotrofinas*, denominada de Galli Mainini.

5. Descripción de la reacción *cuantitativa* de Galli Mainini y su interpretación clínica.

6. Por lo que se refiere a la reacción de Galli Mainini y a su modificación se concluye que:

La reacción de Galli Mainini, en la rana Moctezuma Baird, supera en especificidad a la reacción de Friedman. Se puede practicar por cualquier médico que posea un microscopio, y en casi toda la República Mexicana.

Es una reacción rápida, sus respuestas se pueden leer en un término medio de 5 horas de la iniciación de la prueba, en cambio la de Friedman, requiere un mínimo de 48 horas.

La técnica de la reacción de Galli es mucho más sencilla y fácil que cualquiera otra de las pruebas biológicas.

Por lo tanto, creemos que sustituye, con mucha ventaja, a las demás reacciones biológicas, por su exactitud, *especificidad, sencillez, economía y rapidez*.

7. Se propone el empleo de la reacción de Galli Mainini en su modalidad *cuantitativa*, particularmente en la reacción de las *tres ranas*, tanto para el diagnóstico biológico

del embarazo, como para el conocimiento de los padecimientos del *corion* y su control *subsecuente*.

REFERENCIAS

- 1.. CALATRONI y RUIZ. Terapéutica Ginecológica 1950.
2. CHOME ED. *Tu Elurs utérines d'origine placentaire..* Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 1948.
3. CORRES CALDERÓN J. "El control clínico y biológico en los padecimientos coriales". *Hospital Central Militar de México*, abril de 1952.
4. CORRES CALDERÓN J. "El control clínico y biológico en las Molas. Clínica y Terapéutica de la Mola Hidatiforme y del Corioepitelioma. *Conf. el 5 de Nov de 1953 en el Hospital Central Militar*.
5. GALLI MAININI. Reacción diagnóstica del embarazo y acción de las gonadotrofinas en el sapo macho. 1947.
6. GIMÉNEZ MIRANDA, "La prueba de Galli Mainini en el diagnóstico precoz del embarazo" *Primer Cong. Mex. de Ginecología* 1949.
7. GIMENEZ MIRANDA M. "El empleo de la rana Moctezuma Baird en el diagnóstico Biológico del embarazo". *Rev. de Ginec. y Obst.* 1949.
8. FUENTES CALVO. "Pruebas biológicas en el diagnóstico del corioepitelioma". *Conf. en el Hospital Central Militar*, 1953.
9. MATHIEU ALBERT. Recent developments in diagnosis and treatment of hydatidiform mole and chorioepithelioma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Abril de 1949.
10. PARRILLA VICENTE y M. CRISTINA PARRILLA. "Reacción de Galli Mainini para el diagnóstico precoz del embarazo" 1954.
11. ROMO BOLAN H. "Estudio Clínico patológico de 5 casos de Corioepitelioma en el *Hosp. Cent, Milit.* Sep. 1953.
12. WHARTON. Tratado de Ginecología. 1950.