

**HALLAZGOS PLACENTARIOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA
TEMPRANA O TARDÍA, Y SU RELACIÓN CON RCIU**

LADY MARCELA RANGEL CELIS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2019**

**HALLAZGOS PLACENTARIOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA
TEMPRANA O TARDÍA, Y SU RELACIÓN CON RCIU**

LADY MARCELA RANGEL CELIS

**Tesis de grado para optar al título de:
Especialización en Ginecología y Obstetricia**

Directores:

Dra. DIANA SANDOVAL

Medica Patóloga Especialista En Patología Placentaria Y Perinatal

Dra. MONICA BELTRAN

Ginecóloga Especialista En Medicina Maternofetal

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA

ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

BUCARAMANGA

2019

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. JUSTIFICACIÓN	16
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GENERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3. MARCO TEORICO	18
3.1 PREECLAMPSIA	18
3.2 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EMBARAZO	18
3.3 FACTORES DE RIESGO EN PREECLAMPSIA	20
3.4 PERFILES DE RIESGO EN PE	20
3.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA PE	21
3.6 EL FRACASO DE LA REMODELACIÓN VASCULAR UTERINA	23
3.6.1 Insuficiencia de la invasión trofoblástica	23
3.6.2 Papel de los factores hidrosolubles del trofoblasto intersticial extravelloso y la decidua	24
3.6.2.1 <i>Factores angiogénicos</i>	24
3.6.2.2 <i>Sistema inmunitario</i>	25
3.6.3 Remodelación independiente de la invasión trofoblástica	26

3.7	DISFUNCIÓN PLACENTARIA RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN A LA CIRCULACIÓN MATERNA DE DIVERSAS SUSTANCIAS	27
3.7.1	Hipoxia placentaria	28
3.7.2	Desequilibrio redox intracelular	28
3.7.3	La liberación de detritos sincitiales	29
3.8	ENFERMEDAD ENDOTELIAL MATERNA	29
3.8.2	El balance PIGF / sFlt-1	30
3.8.3	Endoglina soluble	32
3.8.4	Sistema renina-angiotensina y autoanticuerpos dirigidos contra el receptor AT1 de angiotensina II	32
3.9	PREECLAMPSIA TEMPRANA Y TARDÍA	33
3.10	RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO	35
3.11	CLASIFICACION DEL RCIU	35
3.12	FACTORES DE RIESGO DE RCIU:	36
3.13	FISIOPATOLOGÍA DEL RCIU	38
3.14	COMPLICACIONES DEL RCIU	38
3.15	PREECLAMPSIA, RCIU Y PLACENTA	39
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	44
5.	METODOLOGÍA	45
5.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	45
5.2	POBLACIÓN ESTUDIADA	45
5.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	45
5.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46
5.5	DEFINICIÓN DE VARIABLES	46

5.6	PROCEDIMIENTOS	55
5.7	INSTRUMENTO RECOLECTOR	58
5.8	ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS	58
5.9	PRINCIPIOS ÉTICOS ORIENTADORES EN INVESTIGACIÓN	59
5.9.1	Principio de autonomía	59
5.9.2	Principio De No Maleficiencia	60
5.9.3	Principio De Beneficiencia	60
5.9.4	Principio De Justicia	60
5.10	ETICA	60
6.	RESULTADOS	62
7.	DISCUSIÓN	70
8.	CONCLUSIONES	73
	BIBLIOGRAFIA	74
	ANEXOS	80

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Diferencias entre preeclampsia temprana y tardía.	34
Tabla 2. Factores etiológicos/riesgo de RCIU.	36
Tabla 3. Operacionalización de las variables	47
Tabla 4. Características maternas.	66
Tabla 5. Características histopatológicas de las placentas.	66
Tabla 6. Características histopatológicas de las placentas con preeclampsia temprana con o sin RCIU	67
Tabla 7. Características histopatológicas de las placentas con preeclampsia tardía con o sin RCIU	68

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Esquema fisiopatológico de preeclampsia.	23
Figura 2. Función endotelial o inflamatoria maternal pregestacional.	40
Figura 3. Proceso de recolección de pacientes.	65

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo a. Consentimiento informado verbal	81
Anexo b. Hallazgos histopatológicos en placentas de gestantes con preeclampsia temprana o tardía y su relación con rciu	83

RESUMEN

TÍTULO: HALLAZGOS PLACENTARIOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA TEMPRANA Y TARDÍA Y SU RELACIÓN CON RESTRUCCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO*

AUTOR: LADY MARCELA RANGEL CELIS**

PALABRAS CLAVE: Anestesia general, anciano, hipotensión

Introducción

La preeclampsia (PE) es una de las complicaciones más comunes del embarazo, generando gran impacto materno-fetal. Se clasifica en temprana y tardía, con corte a las 34 semanas de gestación, siendo una de las condiciones más relacionadas con la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), sobre todo en PE temprana, sugiriendo que ambas tienen diferentes vías fisiopatológicas y pronóstico.

Objetivo: Estimar la prevalencia de alteraciones histopatológicas de la suplencia vascular materna o fetal en placentas de embarazos con PE temprana o tardía y su relación con RCIU.

Materiales y métodos: Estudio histopatológico placentario en 283 pacientes con diagnóstico de preeclampsia, con tinciones usuales de hallazgos de malperfusión materna o fetal, comparando entre las variables PE temprana y tardía con y sin RCIU.

Resultados: Se analizaron 283 pacientes, 232 (81.9%) con preeclampsia tardía y 51 (18.0%) con preeclampsia temprana; 12.1% de las tardías y 21.5% de las tempranas presentaron RCIU. Según criterios histopatológicos, 140 (49.4%) mostraron mal perfusión materna y 45 (15.9%) malperfusión fetal. Los hallazgos de malperfusión materna fueron mayores en la PE temprana 80.4% vs 42.7% ($p 0.002$), esta proporción fue de 13.6% versus 86.4% en relación con malperfusión fetal respectivamente. La prevalencia de malperfusión materna en PE tardía con y sin RCIU fue de 66.7% versus 39.5% ($p 0.012$).

Conclusiones: La PE temprana tiene mayor mal perfusión materna sobre todo con RCIU, al igual que la PE tardía con RCIU. No hay diferencias en malperfusión fetal.

* Trabajo de Grado.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Ginecología y Obstetricia. Directoras del Proyecto: Doctora Diana Sandoval, Medica Patóloga Especialista en Patología Placentaria y Perinatal. Doctora Mónica Beltrán, Ginecóloga Especialista en Medicina Maternofetal.

ABSTRACT

TITLE: THE PLACENTAL COMPONENT IN PATIENTS WITH EARLY-ONSET AND LATE-ONSET PREECLAMPSIA AND THEIR RELATIONSHIP WITH FETAL GROWTH RESTRICTION*

AUTHOR: LADY MARCELA RANGEL CELIS**

KEY WORDS: GENERAL ANESTHESIA, AGED, HYPOTENSION

Introducción

Preeclampsia (PE) is one of the most common complications of pregnancy, generating great maternal-fetal impact. It is classified as early-onset and late-onset PE, with a cut at 34 weeks of gestation, being one of the conditions most related to fetal growth restriction (FGR), especially in early-onset PE, suggesting that both have different pathophysiological features and prognosis.

Objective: To estimate the prevalence of histopathological alterations of maternal or fetal vascular substitution in placentas of pregnancies with early-onset and late-onset preeclampsia in relationship to fetal growth restriction (FGR).

Materials and methods: Placental histopathological study, with usual staining of maternal or fetal vascular supply findings, findings were compared between early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction.

Results: We analyzed 283 patients, 232 (81.9%) with late-onset preeclampsia and 51 (18.0%) with early-onset preeclampsia; 12.1% of the late-onset and 21.5% of the early-onset ones presented FGR. According to histopathological criteria, 140 (49.4%) showed lesions of maternal vascular supply and 45 (15.9%) lesions of fetal vascular supply. The findings of lesions of maternal vascular supply were higher in early-onset PE 80.4% vs 42.7% (p 0.002), this proportion was 13.6% versus 86.4% in relation to lesions of fetal vascular supply respectively. The prevalence of lesions of maternal vascular supply in late-onset PE with and without FGR was 66.7% versus 39.5% (p 0.012).

Conclusions: Early-onset PE has greater lesions of maternal vascular supply, especially with FGR, as does late-onset PE with FGR. There are no differences in lesions of fetal vascular supply.

* Degree Paper.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Ginecología y Obstetricia. Directoras del Proyecto: Doctora Diana Sandoval, Medica Patóloga Especialista en Patología Placentaria y Perinatal. Doctora Mónica Beltrán, Ginecóloga Especialista en Medicina Maternofetal.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una de las complicaciones médicas mas comunes de la gestación a nivel mundial,¹⁻³ en nuestro país es la primera causa específica de muerte materna⁴. Se estima que el 35% de estas muertes están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo⁵, cifra que puede llegar hasta al 50% en instituciones de tercer nivel⁴; lo que además genera un gran impacto a nivel social y económico por aumento de hospitalizaciones y complicaciones materno-fetales. Por otra parte, la incidencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), varia de acuerdo a la población evaluada y las tablas de crecimiento usadas como referencia⁶. Se considera que afecta mundialmente cerca del 10% de todos los embarazos⁷. En nuestro medio se desconoce la prevalencia de RCIU, los datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia (DANE) registrados en el año 2017 muestra un total de 656,704 nacidos vivos de los cuales 61.581 tenían un peso al nacer menor a 2.500 gr (9,3%), sin ser posible distinguir los verdaderos casos de RCIU⁸.

La PE se clasifica en PE de aparición temprana (tipo I) que se presenta antes de 34 semanas de gestación y PE tardía (tipo II) que se presenta después de 34 semanas de gestación⁹. Estas diferencias tienen implicaciones maternas y fetales, que hace importante la diferenciación de las mismas. La PE tardía comprende la mayoría de los casos (> 80%), sin embargo, es el tipo de aparición temprana la responsable del aumento de la mortalidad y morbilidad materna y fetal. La principal característica patológica de PE de inicio temprano es su mayor asociación con signos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), mientras que la PE tardía se asocia menos a RCIU. La PE es una de las condiciones más relacionadas con el desarrollo de RCIU, se le atribuye cerca del 25-50% de los embarazos afectados por RCIU de inicio temprano, ya que son originados del mismo proceso fisiopatológico secundarios a deficiencia. Por lo tanto, parece que

la PE temprana y tardía tienen diferentes vías fisiopatológicas y etiológicos¹⁰ y pronóstico diferente. Adicionalmente, parece haber formas mixtas que combinan los componentes tanto de la madre y la placenta convirtiéndola en una entidad aun mas compleja de comprender¹¹.

Hoy por hoy se hace mayor énfasis en el estudio de la placenta, su importancia como reflejo de lo ocurrido durante la gestación lo que conlleva a hablar de un trinomio madre, feto y placenta. Desde el año 2016 se cuenta con una actualización del protocolo de estudio histopatológico de placentas, del *Colegio Americano de Patología*¹² el cual, ofrece una lectura placentaria completa y estandarizada, diferenciando alteraciones en la vasculatura materna y fetal. Los anteriores son hallazgos placentarios que dependiendo del grado de afectación materna o fetal, se manifestarían en alguno de los espectros de la preeclampsia, dándonos orientación al tiempo de presentación de la misma y al compromiso del crecimiento fetal.

Hay estudios enfocados en la patología de la placenta en pacientes con PE temprana, y tardía y su relación con RCIU. Un estudio muestra que la histopatología de las placentas de embarazos complicados por PE de aparición temprana difiere de la de placentas de embarazos con PE de aparición tardía, encontrando que las placentas de las pacientes con PE temprana tienen una mayor tasa de lesiones relacionadas con hipoperfusión materna en comparación con las mujeres con PE tardía. La tasa de lesiones vasculares de suministro fetales parece ser mayor en las mujeres con PE de aparición temprana y RCIU en comparación con aquellos sin RCIU, a pesar de una alta tasa similar de lesiones relacionadas con hipoperfusión materna. Estos resultados pueden sugerir que las lesiones vasculares de suministro fetales en combinación con compromiso vascular materno son dominantes en la PE temprana complicada con RCIU¹³.

El compromiso placentario, reflejado en el compromiso de la vasculatura materna o de suministro fetal son la primera expresión para desarrollar signos clínicos de PE temprana y tardía. Estas condiciones tienen diferentes consecuencias para el feto y la madre, con aproximadamente diez veces mayor riesgo de muerte perinatal observada entre las madres con enfermedad de aparición temprana, y el doble de riesgo evidente entre las madres con la enfermedad de aparición tardía en comparación con las madres sin PE¹⁴; en la PE temprana su componente de salud genética familiar es mucho más pronunciada y por lo tanto de peor pronóstico¹¹. Adicional al impacto inmediato, se tiene conocimiento sobre un posterior desarrollo de perfiles de riesgo en mujeres con antecedente de PE, en los cuales se han identificado básicamente 4 perfiles como son: circulatorio (hipertensión), síndrome metabólico, trombofilia (mutación del factor V de Leiden, mutación de la protrombina o deficiencia de proteína C o S) o la hiperhomocisteinemia, posteriores al parto, con una prevalencia que va desde un 10.8% hasta un 66,1%¹⁵. Finalmente si estos resultados de hallazgos patológicos se extrapolan a una futura gestación, durante el control prenatal se podrían identificar factores de riesgo asociados a PE, que pudieran ser parcialmente modificados o generar alarma para un seguimiento más estricto de estas pacientes.

1. JUSTIFICACIÓN

En el Hospital universitario de Santander contamos con el estudio rutinario de placentas en pacientes con preeclampsia o RCIU, sin embargo no se había realizado un análisis detallado de los hallazgos que diferencien lesiones de hipoperfusión materna e hipoperfusión fetal, guiados por el protocolo del *Colegio Americano de Patología*. Es intrigante que aunque el RCIU es una complicación casi en la mitad de los casos de PE de aparición temprana, sólo el 15% de las madres con restricción del crecimiento fetal temprano son posteriormente diagnosticado con PE. Del mismo modo, la gravedad de la enfermedad materna no está claramente asociada con la coexistencia de RCIU³⁸. Con un estudio descriptivo de hallazgos placentarios de paciente con PE temprana o tardía y relacionándolo con la presencia o ausencia de RCIU, se lograría poner en evidencia o contradecir las diferentes teorías fisiopatológicas propuestas recientemente, los estudios publicados muestran que estos resultados pueden sugerir que las lesiones vasculares de suministro fetales en combinación con compromiso vascular materno son dominantes en la PE temprana complicada con RCIU¹³, por lo cual se quiere demostrar si las placentas tienen diferente grado de afectación en Vasculatura materna o fetal, teniendo en cuenta el tiempo de presentación de la PE y su relación con RCIU. Lo cual generará conocimiento necesario para continuar proponiendo estrategias que disminuyan incidencia y prevalencia de PE y RCIU.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Describir alteraciones histopatológicas halladas tanto de la suplencia vascular materna o fetal, en las placentas, de pacientes con embarazos diagnosticados con preeclampsia, ya sea temprana o tardía y la presencia o ausencia de RCIU.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar y clasificar las madres con diagnóstico de Preeclampsia en temprana y/o tardía que ingresan al servicio de obstetricia del HUS.
- Establecer la incidencia de RCIU de las madres con diagnóstico de preeclampsia por medio de peso al nacer y edad gestacional o ecografía.
- Analizar histopatologicamente las placentas de las madres con diagnóstico de preeclampsia que ingresan al servicio de obstetricia del HUS en el año de estudio utilizando el protocolo del colegio Americano de patología.
- Ingresar la información de los hallazgos histopatológicos en un formato de recolección de información el cual se encuentra en el anexo 1.
- Ingresar información clínica obtenida de historias clínicas de las pacientes incluidas con diagnóstico de preeclampsia, en un formato recolección de información.
- Analizar los casos incidentes durante un año.
- Describir los hallazgos histopatológicos clasificados en Preeclampsia temprana o tardía y la presentación o no de RCIU.

3. MARCO TEORICO

3.1 PREECLAMPSIA

La preeclampsia (PE) es la complicación médica mas común de la gestación ¹⁻³. Se calcula que complica del 5-8% de los embarazos en países desarrollados como Estados Unidos, tiene gran impacto a nivel social y económico, ya que aumenta el número de hospitalizaciones y complicaciones materno-fetales. En un estudio de corte transversal realizado en Estados Unidos entre 1998-2006 con 36.537.061 pacientes, se encontró que la prevalencia de trastornos hipertensivos era de 67,2 por cada 1.000 partos en 1998 y de 81,4 por cada 1.000 partos en 2006 ³. Podemos observar que no es una situación ajena a Colombia, usualmente la PE es la primera causa específica de muerte materna⁴, se estima que el 35% de las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo⁵, la proporción de mortalidad materna puede llegar hasta al 50% en instituciones de tercer nivel ⁴ siendo un problema prioritario de salud pública.

Dentro de las consecuencias se distinguen perinatales, neonatales y maternas. Las consecuencias perinatales incluyen muerte fetal, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), complicaciones neonatales, y secuelas tardías¹⁶. Las consecuencias maternas a largo plazo incluyen riesgo de desarrollar hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, déficit neurológico y muerte prematura¹⁷.

3.2 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EMBARAZO

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) clasifica los trastornos hipertensivos en el embarazo en cinco grupos, los cuales incluyen: (1) **Hipertensión crónica**, la cual es una hipertensión preexistente, o de aparición

antes de las 20 semanas de gestación, la cual complica hasta el 5% de los embarazos y su diagnóstico muchas veces se realiza hasta el periodo postparto, es decir de forma

retrospectiva. (2) **Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada**, definida como mujeres con hipertensión crónica, proteinuria antes de las 20 semanas de gestación y cualquiera de los siguientes criterios: exacerbación súbita de la hipertensión o la necesidad de escalonamiento de dosis de medicamentos antihipertensivos en mujeres con enfermedad previamente bien controlada, aparición de otros signos y síntomas, como el aumento de las enzimas hepáticas, proteinuria mas una disminución en los niveles de plaquetas <100.000 mcl, aparición de *novo* de síntomas como dolor en el cuadrante superior derecho y/o dolores de cabeza severos, aparición de congestión pulmonar o edema, insuficiencia renal (duplicación de nivel de creatinina o el aumento de $\geq 1,1$ mg / dl) en mujeres sin otra enfermedad renal o aumento repentino, extremo, y sostenido de la proteinuria. (3) **Hipertensión gestacional**, se trata de una hipertensión sin proteinuria que se desarrolla después de 20 semanas de gestación, su diagnóstico es temporal, ya sea que avanza a la PE o hipertensión crónica, o resuelve y se convierte en la hipertensión transitoria, (4) **Preeclampsia**, hipertensión con presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg y proteinuria > 300 mg/24 horas, después de las 20 semanas de gestación, en caso de no haber proteinuria, el diagnóstico requiere ≥ 1 de los siguientes criterios: Trombocitopenia <100.000 plaquetas/MCL, alteración de la función hepática (transaminasas hepáticas en suero elevadas al doble de lo normal), insuficiencia renal de *novo* (aumento de la creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL o duplicación de la creatinina en suero en pacientes sin otra enfermedad renal), edema pulmonar o trastornos cerebrales o visuales de *novo*, estos últimos 5 criterios sumados a cifras tensionales sistólicas sobre 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg en 2 ocasiones por lo menos 4 horas de diferencia durante el reposo en cama son criterios severidad de la PE (5) finalmente la **eclampsia** se define como aparición de convulsiones de gran mal en mujeres con preeclampsia¹⁸.

3.3 FACTORES DE RIESGO EN PREECLAMPSIA

Su amplio estudio e interés genera diferentes estrategias, con el fin de reducir los índices de mortalidad, gastos y complicaciones, durante el control prenatal se pueden identificar factores de riesgo asociados a PE y que pudieran ser parcialmente modificados o generar alarma para un seguimiento mas estricto de estas pacientes. Se recomienda tener en cuenta las siguientes condiciones que han mostrado estar asociadas a la aparición de PE, se dividen en factores de riesgo moderado como son primer embarazo (RR 2,91; IC 95%: 1,28-6,61), embarazo múltiple (RR 2,93; IC 95%: 2,04-4,21), antecedente familiar de PE (RR 2,90; IC 95%: 1,70-4,93), IMC mayor o igual a 35 kg/m² en la primera consulta (RR 2,47; IC 95%: 1,66-3,67), edad mayor o igual a 40 años (RR 1,96; IC 95%: 1,34-2,87), intervalo intergenésico mayor a 10 años; y factores de alto riesgo como son trastorno hipertensivo en embarazo anterior (RR 7,19; IC 95%: 5,85-8,83), enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico (RR 9,72; IC 95%: 4,34-21,75), síndrome antifosfolípidos, diabetes tipo 1 y 2 (RR 3,56; IC 95%: 2,54-4,99) e hipertensión crónica ¹⁹.

3.4 PERFILES DE RIESGO EN PE

Adicionalmente, se tiene conocimiento sobre un posterior desarrollo de perfiles de riesgo en mujeres con antecedente de PE, con base en estudios de cohorte retrospectivos con 1.234 mujeres no embarazadas, con antecedente de PE, en los cuales se evaluaron 4 perfiles de riesgo: (1) circulatorio (hipertensión), (2) síndrome metabólico, (3) trombofilia (factor V de Leiden, mutación de la protrombina o deficiencia de proteína C o S) o la (4) hiperhomocisteinemia de 6 a 12 meses después del parto. Se encontró que 77,6% de las mujeres tenían ≥ 1 perfil de riesgo, con prevalencias en perfil circulatorio de 66.1%, hiperhomocisteinemia 18.7%, síndrome metabólico 15.4% y trombofilias 10.8%.

Se concluyo que la prevalencia de los perfiles de riesgo disminuyó significativamente con la edad gestacional al momento del parto, excepto en la trombofilia ¹⁵.

3.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA PE

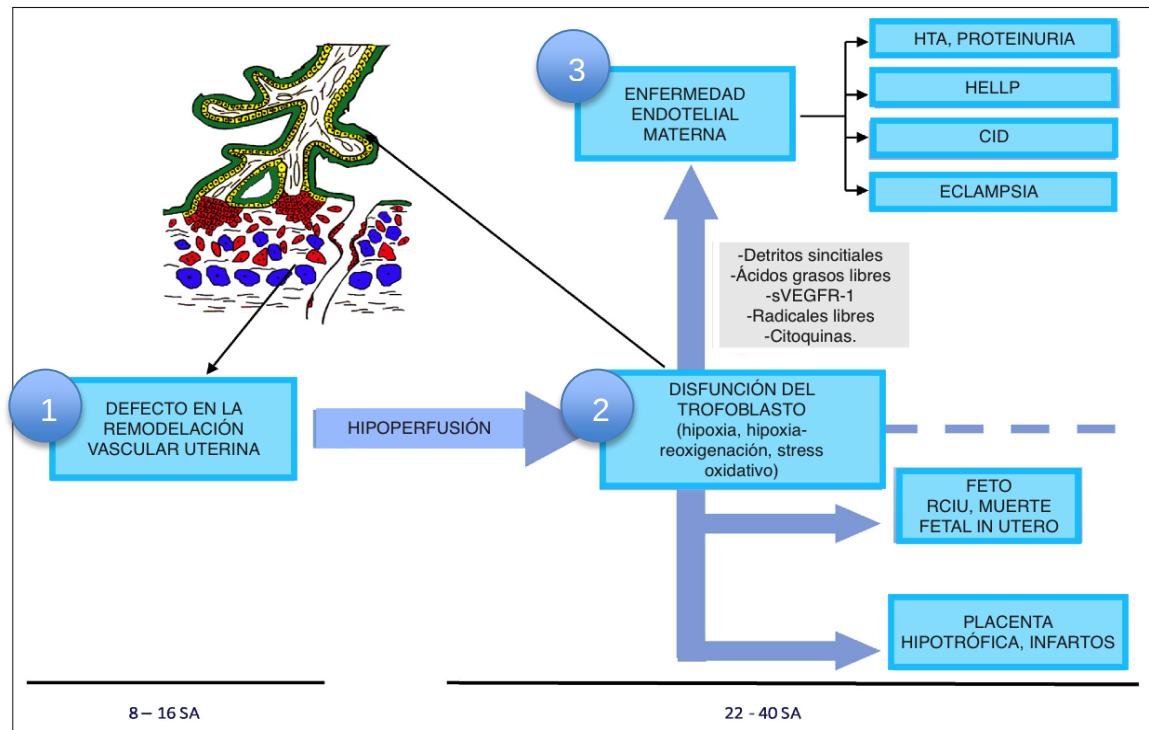
En cuanto a la fisiopatología, la causa es desconocida en la mayoría de los casos de hipertensión durante el embarazo, especialmente para la PE²⁰. Algunas características de la entidad son, que la PE es una enfermedad del endotelio materno, cuyo origen es placentario, es específico de la especie humana, es específico para el embarazo, ya que desaparece a los pocos días después del nacimiento y no se da a conocer fuera del embarazo o después del parto, no hay PE en el animal. Los argumentos a favor de origen placentario de esta patología son su ocurrencia exclusiva durante el embarazo, su desaparición después de la eliminación de la placenta, su posible aparición en ausencia de embrión como se evidencia en los casos de PE en embarazo molar y finalmente, la falta de conexión con el ambiente uterino, ya que puede ocurrir en caso de embarazo abdominal²¹. La patogénesis incluye reducción de la perfusión de órganos debido al vaso espasmo y activación de la cascada de la coagulación ²². Característicamente ocurre una placentación anormal y poco profunda (debido al fracaso de la invasión trofoblástica de las arterias espirales) ².

Dentro de las hipótesis de la fisiopatología se encuentran las siguientes: (1) Placentación anormal consistente en defecto del trofoblasto y de las arterias espirales²⁰, en la placenta de las mujeres con PE, la invasión del trofoblasto no se produce y el flujo sanguíneo que debería aumentar, se reduce, además de ser un endotelio susceptible a sustancias vaso activas por conservar el endotelio vascular, dando como resultado hipoxia placentaria, (2) Intervención de factores angiogénicos, con un aumento de proteínas antiangiogénicas como la sFlt-1 ²³ (siglas en inglés de *soluble fms-like tyrosine kinase 1*), que es producida por la

placenta y se une a factores proangiogénicos como el VEGF (siglas en inglés de *vascular endothelial growth factor*) y el PlGF (siglas en inglés de *placental growth factor*), lo que reduce los niveles circulantes de VEGF y PlGF. Este equilibrio alterado causa disfunción endotelial generalizada, lo que resulta en una enfermedad multiorgánica. Se desconoce si la hipoxia es el detonante de estimulación de la secreción sFlt1 en la placenta de madres con PE o si los niveles más altos sFlt1 interfieren con la invasión del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales. (3) Mala adaptación cardiovascular y vasoconstricción²⁰ (4) Predisposición genética (por ejemplo, trombofilia materna o paterna)²⁰ (5) Intolerancia inmunológica entre el tejido fetoplacentario y la madre²⁰ (6) Activación de las plaquetas²⁰, (7) Daño o disfunción del endotelio vascular, por medio de dos posibles procesos que causan un desequilibrio entre la suplencia uteroplacentaria y los requerimientos fetales que conduce a la disfunción de las células endoteliales de la madre y manifestaciones maternas y fetales, el primer proceso es cuando la placenta produce proteínas específicas o “escombros” trofoblásticos que entran en la circulación materna, en la segunda etapa, la enfermedad clínica depende de factores circulantes y la salud de la madre^{1,2,20}. (8) La expresión de mRNA (RNA mensajero) en embarazo, como factor genético, específicamente la glicoproteína beta 1 y la glicoproteína del trofoblasto están aumentadas en la circulación en sangre de mujeres con PE, la expresión de la glicoproteína beta 1 específica del embarazo se correlaciona de forma positiva con la severidad clínica de la PE²⁴

El patrón fisiopatológico de la PE se resume convencionalmente por tres etapas sucesivas²¹ (Figura 1)

Figura 1. Esquema fisiopatológico de preeclampsia.



CID: coagulación intravascular diseminada; HTA: hipertensión arterial; sVEGFR-1: receptor soluble de VEGF; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; SA: semanas de amenorrea.

Adaptado de:

²¹ Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Med.* 2016. doi:10.1016/j.lpm.2016.04.016.

3.6 EL FRACASO DE LA REMODELACIÓN VASCULAR UTERINA

Incluyendo una invasión trofoblástica y una angiogénesis deficiente, responsables de alteraciones de la perfusión del espacio intervelloso.

3.6.1 Insuficiencia de la invasión trofoblástica. La placentación humana se caracteriza por un proceso de invasión de la superficie del útero (decidua y

miometrio) por citotrofoblasto extraveloso. El resultado es una invasión de la pared de las arterias uterinas que conduce a una desaparición total del músculo liso de la túnica arterial y las células endoteliales maternas, las cuales son reemplazados por citotrofoblasto extraveloso. Este proceso tiene varias consecuencias fisiológicas. En primer lugar, el tamaño de las arterias espirales se ensancha, lo que permite el aumento gradual y adaptación al flujo de sangre uteroplacentaria reduciendo la velocidad en la entrada de la sangre al espacio intervelloso. En segundo lugar, la túnica de la arteria se vuelve lenta y no responde a los componentes vasoactivos, permitiendo la infusión más fácil y constante del espacio intervelloso. Por lo tanto, la circulación miometrial pierde su capacidad de autorregulación por lo que durante el embarazo la perfusión útero-placentaria es linealmente dependiente de la presión arterial materna.

En la PE, la invasión del trofoblasto se deteriora. La invasión de la parte intersticial del útero esta relativamente conservada, pero la invasión endovascular y perivascular de las arterias uterinas se ve disminuida en gran medida. Meekins²⁵ muestra que en el caso de la PE, la invasión de las arterias de la decidua por citotrofoblasto extraveloso disminuye 56% y que la invasión de las arterias del miometrio pasa de 76 a 18%. Por defecto de la invasión de las arterias maternas las células endoteliales no se sustituyen por trofoblasto y la capa de células del músculo liso no se altera. Por lo tanto, las arterias uterinas durante la PE, tienen un diámetro más pequeño y conservan su potencial vasoconstrictor, que es la fuente de la hipoxia placentaria por la no adaptación del flujo sanguíneo uteroplacental, así como de fenómenos de isquemia-reperfusión.

3.6.2 Papel de los factores hidrosolubles del trofoblasto intersticial extraveloso y la decidua.

3.6.2.1 Factores angiogénicos. El citotrofoblasto extraveloso secreta factores angiogénicos que están involucrados en la remodelación vascular y en la

angiogénesis uteroplacentaria. El VEGF y PIGF son secretados a lo largo de su ruta de diferenciación en el útero.

3.6.2.2 Sistema inmunitario. Hay mecanismos que permiten que las células del trofoblasto, que son semi alogénicas, invadan los tejidos maternos y superen el proceso de reconocimiento de la madre sin fallar. Durante el embarazo normal, el no reconocimiento de trofoblasto por las células inmunes, limita la activación de este último y, en consecuencia, evita la lisis del trofoblasto decidual. Por el contrario, durante PE el número de células inmunes activadas se incrementa lo que explica la ausencia de la invasión trofoblástica.

Los macrófagos de la decidua están implicados en los mecanismos paracrinos que regulan la invasión del trofoblasto. Reister et al²⁶, muestra que los macrófagos maternos inducen la apoptosis in vitro de citotrofoblastos extraveloso periarteriales por la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNFa), cuyo receptor se expresa por las células trofoblásticas extravelosas. Además, la producción excesiva de ON por los macrófagos durante la inflamación induce la apoptosis de diversos tipos de células. Sería posible que la sobreproducción de ON por los macrófagos de la decidua conduzcan a la apoptosis del trofoblasto invasivo. Esta teoría está apoyada por la demostración de una fuerte apoptosis de trofoblastos invasivos extravelosos en los tejidos placentarios con PE.

Las células NK (Natural Killer), juegan un papel importante en la defensa del huésped. Las células NK están presentes en el endometrio humano, su número aumenta después de la ovulación y en el embarazo precoz, representando una población significativa en la decidua. Al final del primer trimestre del embarazo, las células NK deciduales (DNK) representan 70% de los linfocitos locales y 30-40% de todas las células de la decidua. Las células dNK son funcionalmente y fenotípicamente diferentes células NK periféricas (PNK). Las células dNK tienen una citotoxicidad reducida y expresan receptor KIR (receptor para las moléculas

HLA). Además, las dNK secretan factores pro-angiogénicos y factores que inducen la migración del trofoblasto. La deficiencia de células dNK en el comienzo de la placentación conduce a un defecto en la remodelación vascular y el aumento de la resistencia útero-placentaria. Además, el trofoblasto extraveloso expresa en su superficie moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC 1) específicas (HLA-C, HLA-E y HLA-G), pero no HLA-A ni HLA-B. Cada embarazo se caracteriza por diferentes haplotipos de KIR maternos con HLA-C del trofoblasto, que pueden conducir a una activación de dNK o por el contrario su inhibición. La combinación de haplotipo KIR AA con el alelo paterno HLA C2 se asocia con un alto riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, lo que sugiere que las células dNK pueden jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad vascular placentaria.

3.6.3 Remodelación independiente de la invasión trofoblástica. Parte de las modificaciones vasculares de las arterias espirales durante el embarazo son independientes de los efectos trofoblásticos. Los cambios iniciales de las arterias uteroplacentarias comprende una desorganización de estas con vacuolización endotelial, desorganización de células musculares lisas y dilatación luminal. Estos cambios estructurales se producen de forma precoz, antes de que el proceso de la invasión trofoblástica, y se producen también en la zona de implantación en que la porción de la decidua no se afecta por la placentación. Por otra parte, estos cambios se encuentran también en los casos de implantación ectópica.

Esta remodelación vascular es respuesta a diferentes factores angiogénicos o vaso activos secretados por el sincitiotrofoblasto a la circulación materna. Actúan por vía endocrina en la vasculatura miometrial y también sistémicamente en el endotelio materno. Entre los factores angiogénicos secretados, los más importantes son VEGF y PlGF, estos factores tienen la función principal en la regulación de la vasculogénesis induciendo proliferación celular, angiogénesis y aumento de la permeabilidad vascular. Ellos actúan a través de dos de los

principales receptores de membrana, VEGFR-1 (también conocida como Flt-1) y VEGFR-2 (también conocido como KDR o Flk-1).

Hay también formas solubles de estos dos receptores que carecen del dominio de anclaje transmembrana (sFlt-1 y sFlk-1). La forma más común y más estudiada es la sFlt-1 que juega un papel fisiopatológico importante en la PE.

El sFlt-1 se une a VEGF y PlGF en circulación y de este modo inhibe su unión a receptores de membrana. Por lo tanto, actúa como un antagonista de VEGF y PlGF y es por tanto un factor anti-angiogénico.

Muy recientemente se ha demostrado que la sFlt-1 juega un papel fisiológico importante, ya que se opone a los efectos deletéreos del exceso de PlGF o VEGF (hipertensión, nefritis glomerular, aumentar la permeabilidad vascular). El equilibrio entre las formas pro-angiogénicas (VEGF, PlGF) y anti-angiogénico es un elemento clave para el éxito del embarazo.

El óxido nítrico (ON) es otro factor secretado por el trofoblasto que desempeña un papel importante en la adaptación de la vasculatura de la placenta. Muchos modelos animales de hipoperfusión placentaria responsable de la PE y el restricción del crecimiento intrauterino se desarrollaron mediante la inhibición de la vía de la producción de ON.

3.7 DISFUNCIÓN PLACENTARIA RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN A LA CIRCULACIÓN MATERNA DE DIVERSAS SUSTANCIAS

La hipoxia placentaria y el estrés oxidativo son responsables de una disfunción generalizada del sincitiotrofoblasto.

3.7.1 Hipoxia placentaria. La disminución de la perfusión placentaria, secundaria a una mala remodelación vascular uterina gradualmente causa una disfunción placentaria. La causa de esta disfunción es actualmente poco conocida y debatida. Convencionalmente se acepta que se trata de hipoxia placentaria, pero actualmente no hay evidencia directa de esta hipoxia. Sin embargo, hay evidencia indirecta de la hipoxia placentaria en la PE como son el aumento del índice mitótico, aumentando el espesor del sincitio, el aumento de los marcadores moleculares de hipoxia como el HIF-1a. Este estado hipóxico de la placenta es responsable de la producción en masa de sFlt-1 y el desequilibrio PIGF / sFlt-1.

3.7.2 Desequilibrio redox intracelular. Más recientemente, otra hipótesis fue propuesta por Burton et al²⁷, en que la disfunción placentaria es secundaria a fenómenos de hipoxia-reoxigenación del espacio intervelloso, que induce estrés oxidativo placentario.

La placenta de los embarazos complicados con PE temprana tiene marcadores de desequilibrio de estrés oxidativo. Los metabolitos estables de la peroxidación de lípidos están anormalmente presentes así como los residuos de nitrotirosina. En la decidua basal está más concentrada en hidroperóxidos lipídicos, fosfolípidos y colesterol en pacientes con PE.

Muchas situaciones de estrés celular, como interrupciones del estado redox, alteran la maduración proteica, induciendo acumulación de proteínas mal plegadas (proteínas desplegadas) en el lumen del RE, produciendo un estado de estrés llamado "estrés del retículo endoplásmico". La alteración de la función del RE evita la conformación correcta de las proteínas. Ya no pueden avanzar hacia el aparato de Golgi y se acumulan en el lumen del RE, obligando a la célula a desencadenar una respuesta adaptativa llamada "respuesta de la proteína desplegada" (UPR) cuyo objetivo es reducir la cantidad de proteínas en el lumen del RE. Burton et

al.²⁸ claramente demostraron en placentas de pacientes con PE que la interrupción del equilibrio redox provoca estrés del retículo y una respuesta tipo UPR.

3.7.3 La liberación de detritos sincitiales. El sincitio se renueva durante el embarazo por la liberación de restos apoptóticos en la circulación materna (desprendimiento). Estos desechos inducen una respuesta inflamatoria sistémica creciente pero normal durante el embarazo.

El estrés oxidativo estimula la apoptosis del sincitio y de otros tejidos, por lo tanto hay liberación de membranas microvellositarias sincitiales (STBM) y otros escombros sincitiales en la circulación materna, como se observa en casos de PE. Rajakumar et al²⁹. han demostrado que algunas micropartículas sincitiales circulantes (nodos) se mantienen activos desde el punto de vista metabólico. Ellos demostraron que el ARN mensajero de sFlt-1 estaba presente en el citoplasma y que estas partículas podrían ser una fuente de producción periférica de sFlt-1.

3.8 ENFERMEDAD ENDOTELIAL MATERNA

Disfunción del endotelio materno por sustancias liberadas por la placenta a la circulación materna (escombros sFlt-1, radicales libres, sincitio y citoquinas), que conduce a los signos clínicos y biológicos de la enfermedad.

3.8.1 La disfunción endotelial. El embarazo normal se asocia con vasodilatación sistémica materna. Hay un aumento gradual en la actividad del ON endotelial (eNOS) y de la ciclooxigenasa responsable del aumento de la producción de ON, prostaciclina (PGI₂) y del factor de hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE). Estos cambios son responsables de la relajación de las células del músculo liso, una disminución en la resistencia vascular periférica y la disminución de la presión arterial.

Durante la PE, el endotelio vascular materno sufre cambios estructurales y funcionales que conllevan a un deterioro de la reactividad vascular a sustancias vasoactivas, a una activación de la cascada de la coagulación y el aumento de la permeabilidad capilar. La disfunción endotelial se caracteriza por la alta concentración de marcadores de activación endotelial en la circulación o en la orina materna. Entre éstos, el factor de Von Willebrand, fibronectina, endotelina, y VECAM. La disfunción endotelial puede a veces estar asociada con un proceso de la lesión endotelial como se evidencia por el aumento de la trombomodulina soluble.

En el caso de la PE, las citoquinas secretadas por la placenta a la circulación materna inhiben los factores mio-relajantes descritos previamente y aumentan la producción de factores responsables de la contracción de las células musculares lisas, tales como la endotelina (ET-1) y el tromboxano (TXA₂).

Este daño endotelial también explica la nefropatía de la PE. Durante la PE, las células endoteliales de los capilares glomerulares cambian su morfología, se acumulan lípidos y se vuelven turgentes y con frecuencia obstruyen el lumen de los capilares glomerulares. Estas lesiones son una entidad muy especial llamada "endoteliosis glomerular" y es responsable de la proteinuria en pacientes con PE.

El VEGF producido localmente por los podocitos, ayuda a mantener la integridad de la membrana basal glomerular. La deficiencia de VEGF, mediante la acción del sFlt-1, induce proteinuria glomerular causada por una fenestración de los podocitos y la turgencia de células endoteliales glomerulares.

3.8.2 El balance PIGF / sFlt-1. La hipótesis de un desequilibrio angiogénico PIGF / sFlt-1 como responsable de la 3ª etapa, es uno de los avances más importantes de la última década. Los modelos animales han demostrado que el aumento de los niveles circulantes de sFlt-1 causa no sólo los signos cardinales de PE (Hipertensión, proteinuria y edema) sino también está asociado complicaciones graves (Pulmonares, renales, hepáticas, hematológicas y

cerebrales). Los niveles altos de la proteína sFlt-1 se detectan en sangre materna antes de los primeros signos clínicos de PE. Un aumento de la transcripción de sFlt-1 se objetiva en placentas de pacientes con PE. El sFlt-1 (100 kDa) es una forma truncada circulante del receptor de membrana Flt-1 (180 kDa). Es una glicoproteína que corresponde sustancialmente a la porción extracelular de la Flt-1, privada del dominio transmembrana y su dominio de tirosina quinasa intracelular. sFlt-1 se puede unir a VEGF-A y PlGF sin inducir señalización intracelular. El sFlt-1 se libera por las células endoteliales vasculares y células circulantes (monocitos, macrófagos, plaquetas), También es liberada por el tejido trofoblástico placentario en la circulación materna, durante el embarazo a concentraciones cada vez mayores de aproximadamente 500 pg/ml en el primer trimestre a 2000 pg/ml el tercer trimestre del embarazo. La rápida caída de los niveles séricos maternos de sFlt-1 después del parto y el alumbramiento han permitido dar fe de que la placenta es la principal fuente de sFlt-1 durante el embarazo. El sFlt-1 se une a PlGF y VEGF circulante, reduce su biodisponibilidad con respecto a sus receptores de membrana Flt-1 y Flk-1 y como tal se considera un factor anti-angiogénico.

Muchas hipótesis han sido propuestas para explicar los aumentos de liberación sFlt-1 durante la PE. La más mencionada es la hipoperfusión placentaria general, provocando hipoxia relativa trofoblástica y aumento del estrés oxidativo de la placenta lo que aumenta la secreción de sFlt-1. El gen de Flt-1 puede ser modulada por la hipoxia. En células del trofoblasto en cultivo, la hipoxia (1% de O₂ frente al 20% de O₂) provoca un aumento en la síntesis y secreción de sFlt-1.

La fracción soluble de Flt-1 también puede tener un origen distinto. algunos equipos tienen de hecho descrito una escisión a la membrana de la porción extracelular de Flt-1 bajo la acción de las proteasas incluyendo secretasas. Zhao et al³⁰. mostraron que una proteasa, la ADAM10 y una serina proteasa quimotripsina podrían causar in vitro aumento de la liberación de sFlt-1. Además,

estudios clínicos recientes muestran que los biomarcadores PIGF y sFlt-1 incluyendo la relación de PIGF / sFlt-1 medido en la sangre materna puede tener relevancia clínica para el tratamiento de mujeres con alto riesgo de preeclampsia.

3.8.3 Endoglina soluble. Endoglina soluble es también un receptor soluble que potencialmente juega un papel en la fisiopatología de la disfunción endotelial materna. La endoglina o CD105 es un receptor de membrana para las isoformas 1 y 3 del factor de crecimiento transformante (TGF b1 y TGF b3). Este receptor es altamente expresado en la membrana de las células endoteliales y desempeña un papel en el desarrollo y la homeostasis vascular en gran medida a través de la activación de la NO sintasa endotelial. La placenta humana produce una forma soluble de la endoglina que se libera en la circulación materna y cuyos niveles están aumentados en caso de PE. la endoglina soluble potencia la disfunción endotelial inducida por la sFlt- 1, efectuando la activación y lesión endotelial, aumentando la permeabilidad vascular y parece estar implicada en la aparición del síndrome de HELLP.

3.8.4 Sistema renina-angiotensina y autoanticuerpos dirigidos contra el receptor AT1 de angiotensina II. La hipoxia sin embargo no es el único origen de estrés celular placentario mencionado en la fisiopatología de la PE. Se ha demostrado que en el suero de las pacientes con PE hay autoanticuerpos (AA) dirigidos contra el receptor AT1 de angiotensina II y que estos anticuerpos tienen un efecto farmacológico agonista similar a la de la angiotensina II. La estimulación de los receptores AT-1 de angiotensina II por estos autoanticuerpos circulantes haría en segundo lugar aumento de niveles séricos de AT1-AA, el responsable de la elevación secundaria de sFlt-1 circulante.

3.9 PREECLAMPSIA TEMPRANA Y TARDÍA

La PE también puede ser definida como una condición, cada vez se habla mas sobre PE de aparición temprana (tipo I) y tardía (tipo II), que se basan en el tiempo de inicio o el reconocimiento de la enfermedad, teniendo como punto de corte las 34 semanas de gestación⁹, la PE tardía comprende la mayoría de los casos (> 80%), sin embargo, es el tipo de aparición temprana el responsable de la mayor parte de las altas tasas de mortalidad y morbilidad materna y fetal. La principal característica patológica de PE de inicio temprano es la transformación incompleta de las arterias espirales, lo que resulta en hipoperfusión de la placenta y la reducción del suministro de nutrientes al feto. Esto se traduce en signos de RCIU. Por otro lado, en el tipo de inicio tardío, las arterias espirales, están ligeramente alteradas de diámetro y no hay signos de RCIU, predomina alteración de la red vascular materna inicial, esta vasculopatía materna se ve favorecida por factores de riesgo vasculares no específicos tales como diabetes, edad, hipertensión o el índice de masa corporal elevado, representando un obstáculo al desarrollo vascular normal observado fisiológicamente al final del embarazo normal, en respuesta a el aumento de las necesidades hemodinámicas fetoplacentarias.¹¹. Esto se debe a que la PE de aparición temprana está relacionada con hipoperfusión placentaria, mientras que en el tipo de inicio tardío, hay una modificación superficial de las arterias espirales, lo que conduce en algunos casos a hiperperfusión placentaria. Por lo tanto, parece que la PE temprana y tardía tienen diferentes vías fisiopatológicas y etiológicos ¹⁰ y por lo tanto pronostico diferente. Adicionalmente parece haber formas mixtas, que combinan los componentes tanto de la madre y la placenta, convirtiendo en una entidad aun mas compleja de comprender ¹¹.

Estas condiciones tienen diferentes consecuencias para el feto y el recién nacido, con aproximadamente diez veces mayor riesgo de muerte perinatal observada entre las madres con enfermedad de aparición temprana, y el doble de riesgo evidente entre las madres con la enfermedad de aparición tardía (en comparación

con las madres sin PE)¹⁴, en la PE temprana su componente de salud genética familiar es mucho más pronunciada y de peor pronóstico¹¹. Adicionalmente en un estudio de cohorte con 670.120 embarazadas en Washington del año 2000 al 2008, se encontró que hay diferencias en incidencia y se asocian a un aumento del riesgo de morbilidad materna severa, con una tasa de morbilidad materna severa por 100 nacimientos (incluyendo, pero no limitado a la morbilidad respiratoria, la morbilidad cardiovascular, tromboembolismo, morbilidad asociada al sistema nervioso central, transfusión de sangre, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática aguda, y la histerectomía, con exclusión de traumatismo obstétrico) de 12.2 en PE de aparición temprana (<34 semanas de gestación) (p <0,05 frente a ausencia PE) y una tasa de 5.5 para la PE de aparición tardía (p <0,05 frente a ausencia PE)⁹.

Tabla 1. Diferencias entre preeclampsia temprana y tardía.

PREVALENCIA	PE TEMPRANA 5-20%⁹	PE TARDIA 75-80%⁹
FACTORES DE RIESGO¹¹	▪ PE en gestación previa ▪ Primigestante ▪ Raza negra ▪ Uso de inductores de la ovulación. ▪ HTA crónica ▪ Factor protector: tabaquismo	▪ Historia familiar de PE. ▪ Edad materna <20 años o >40 años. ▪ Múltiparidad ▪ Obesidad ▪ DM pregestacional ▪ DM gestacional ▪ Anemia materna ▪ Tabaquismo
INICIO DEL SÍNDROME⁹	▪ < 34 semanas	▪ > 34 semanas
SEVERIDAD¹¹	▪ Mas severo, HELLP, eclampsia	▪ Menor asociación
CRECIMIENTO FETAL¹¹	▪ Mayor asociación a RCIU	▪ Frecuente fetos adecuados o grandes para la EG
SIGNOS DE HIPOXIA PLACENTARIA¹¹	▪ Muy frecuentes	▪ Poco frecuentes
TAMAÑO PLACENTRIO	▪ Pequeño	▪ Adecuado o grande
DOPPLER DE ARTERIA UTERINA EN 1 Y 2 TRIMESTRE	▪ Alterado (IP > p 95)	▪ Habitualmente normal
BALANCE ANGIOGÉNICO	▪ sFlt-1 muy elevado ▪ PlGF/sEng disminuida ▪ sFlt-1/PlGF muy elevada	▪ sFlt-1 ligeramente elevado ▪ PlGF/sEng levemente disminuida ▪ sFlt-1/PlGF

3.10 RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

En cuanto a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), las tasas de incidencia varían de acuerdo a la población evaluada y las tablas de crecimiento usadas como referencia⁶. Afecta mundialmente cerca del 10% de todos los embarazos⁷. En nuestro medio se desconoce la prevalencia de RCIU, los datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia (DANE) registrados en el año 2017 muestra un total de 656,704 nacidos vivos de los cuales 61.581 tenían un peso al nacer menor a 2.500 gr (9,3%), sin ser posible distinguir los verdaderos casos de RCIU⁸. Una de las mayores dificultades para establecer estos datos, como ya se nombro, es la ausencia de un consenso y única terminología en la definición de RCIU. Sin embargo el RCIU se define como crecimiento del feto por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, acompañado de signos de compromiso fetal (anormalidades de la circulación feto-placentaria identificadas por Doppler) o como un peso menor al percentil 3 para la edad gestacional. Por otra parte los fetos pequeños para la edad gestacional son aquellos cuyo peso se encuentra entre los percentiles 3 y 10, con una valoración anatómica dentro de límites normales, pruebas de bienestar fetal satisfactorias y persistencia del crecimiento dentro de los mismos percentiles durante la gestación³¹.

3.11 CLASIFICACION DEL RCIU

El RCIU se clasifica según la etapa de crecimiento y/o desarrollo fetal en la que se presenta. Normalmente en las primeras 16 semanas de gestación se presenta una

etapa de hiperplasia celular, entre la semana 16 y la 32 hay hiperplasia y concomitante hipertrofia celular y de la semana 32 en adelante se observa hipertrofia celular caracterizada por un incremento rápido del tamaño celular. Usando el ultrasonido se determina la razón de circunferencia cefálica (diámetro biparietal) y circunferencia abdominal, clasificando el RCIU asimétrico también llamado de aparición tardía que ocurre después de la semana 30-32, representa el 70% de los casos y es debido a factores de crecimiento extrínsecos en 2º y 3er trimestre, se encuentra también asociado a enfermedad placentaria, pero en menor grado que el grupo de RCIU temprano. El simétrico también llamado de aparición temprana, que ocurre antes de la semana 30-32, representa el 30% de los casos, es causado por factores de crecimiento intrínsecos incluyendo aneuploidías, infección congénita temprana y gestación múltiple, preeclampsia y alteraciones a nivel placentario, entre otros y el tipo III o mixto en la que se asocian los dos mecanismos anteriores ³².

3.12 FACTORES DE RIESGO DE RCIU:

Dentro de los factores de riesgo se pueden clasificar en maternos, fetales y placentarios, resumidos en la tabla 2:

Tabla 2. Factores etiológicos/riesgo de RCIU.

Tabla 2 FACTORES ETIOLÓGICOS/RIESGO DE RCIU		
Factores maternos	Factores fetales	Factores placentarios
▪ Hipertensión crónica ▪ Hipertensión gestacional ▪ DM insulino dependiente con vasculopatía ▪ Cardiopatía cianósante ▪ Neumopatías restrictivas ▪ Hiperhomocisteinemia ▪ Anemia severa ▪ Hemoglobinopatías ▪ Malformaciones uterinas ▪ Trombofilias	▪ Trisomía 13, 18 y 21 ▪ Mutaciones de genes (ej. los que determinan la producción del IGF-1 o su receptor) ▪ Infecciones intrauterinas (rubeola, varicela, zoster, CMV, toxoplasma gondii,	▪ Transfusión feto-fetal ▪ Inserción anormal del cordón ▪ Placenta previa ▪ Abruption crónica ▪ Patología placentaria ▪ Anomalías del cordón

▪ Enfermedades autoinmunes ▪ Malnutrición ▪ Tabaquismo ▪ Abuso de sustancias tóxicas ▪ Antecedente de embarazo con RCIU aumentan el riesgo de RCIU 50% en actual embarazo.	- etc.) ▪ Errores innatos del metabolismo ▪ Gestación múltiple
--	--

En cuanto a los factores maternos se destacan el antecedente de RCIU, condiciones médicas como hipertensión (Se presentan hasta en un 30-40% de los embarazos complicados con RCIU) , diabetes, enfermedad renal y enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípidos con 24% y lupus eritematoso sistémico) ^{6,33}, bajo aumento de peso materno en el segundo y tercer trimestre se asocia con un mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino en recién nacidos a término³⁴, medicamentos ^{6,32,35} como los anticonvulsivantes (fenitoina y ácido valproico), anticoagulantes (warfarina y heparina), antineoplásicos (metotrexate), infección maternal con el 5-10% de los casos (como toxoplasmosis, sífilis, varicella, malaria, tuberculosis, VIH, rubeola, cytomegalovirus); el consumo de sustancias (como alcohol, Tabaco y cocaína); edad maternal mayor a 35 años, reproducción asistida, vasa previa, y anemia^{6,32,35}.

Los factores de riesgo fetales incluyen aneuploidias con un 7% ^{6,32,35} como síndrome de Down, trisomía 13, trisomía 18 y síndrome de Turner; malformaciones congénitas con mas del 22%, como enfermedades cardíacas y gastrosquisis ⁶ y el síndrome de Russell-Silver ³² que es una condición genética caracterizada por RCIU y deficiencia en el crecimiento postnatal.

Dentro de los factores de riesgo placentarios y del cordón umbilical se encuentran la insuficiencia placentaria ^{6,32,35} dado por maduración placentaria temprana, mosaicismo placentario y anomalías placentarias (abruptio de placenta, infarto placentario, placenta circunvalada, hemangiomas y corioangiomas). Por otra parte

encontramos la inserción velamentosa del cordón ^{32,35} y arteria umbilical única ⁶. Finalmente también se ha observado un aumento en los valores solubles de proteínas antiangiogénicas como la sFlt-1, relacionada con factores de crecimiento placentarios en embarazadas con RCIU, PE o hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y síndrome HELLP o ambas³⁶.

3.13 FISIOPATOLOGÍA DEL RCIU

En cuanto a la causa del RCIU, se considera ser una entidad en su mayoría idiopática, básicamente secundaria a una reducción de la perfusión utero-placentaria debido a anomalías o procesos patológicos en 3 grupos generales ^{6,32,33,35}: (1) injuria fetal global (aneuploidia fetal o infección), (2) placentación anormal, (3) complicaciones del embarazo (tales como trastornos hipertensivos del embarazo). En conclusión la patogénesis de la restricción del crecimiento

intrauterino se debe a una reducción de la perfusión utero-placentaria que conlleva a una reducción en la nutrición fetal, causando una inhibición del potencial genético de crecimiento dado para ese feto o podría ser secundaria a una anomalía genética o infección que inhibiría la división celular normal conduciendo igualmente a una reducción del crecimiento fetal final ³⁷.

3.14 COMPLICACIONES DEL RCIU

Teniendo en cuenta el impacto que puede tener esta entidad en el binomio madre-feto se deben tener claras las posibles complicaciones y el pronóstico de la misma. Dentro de las complicaciones se encuentran PE materna, complicaciones neonatales de tipo respiratorias (hipoxia, asfixia y síndrome de distress respiratorio), hematológicas (policitemia e hiperbilirrubinemia), cardiovasculares (infarto neonatal y hemorragia intraventricular), metabólicas (hipoglucemia e hipotermia), sepsis, enterocolitis necrotizante, retinopatías, parálisis cerebral y

muerte perinatal que puede llegar a ser hasta del 8% ³⁸ de los neonatos con diagnostico de RCIU ^{6,32,35}; en cuanto a la PE materna, las mujeres con diagnostico de RCIU deben ser informadas sobre síntomas de los trastornos hipertensivos en el embarazo, ya que se tiene una relación entre las mujeres con RCIU severo y alteración del doppler de arteria umbilical con un alto riesgo de desarrollar PE o síndrome de HELLP, por lo cual se recomienda un seguimiento de estas paciente de forma semanal ³².

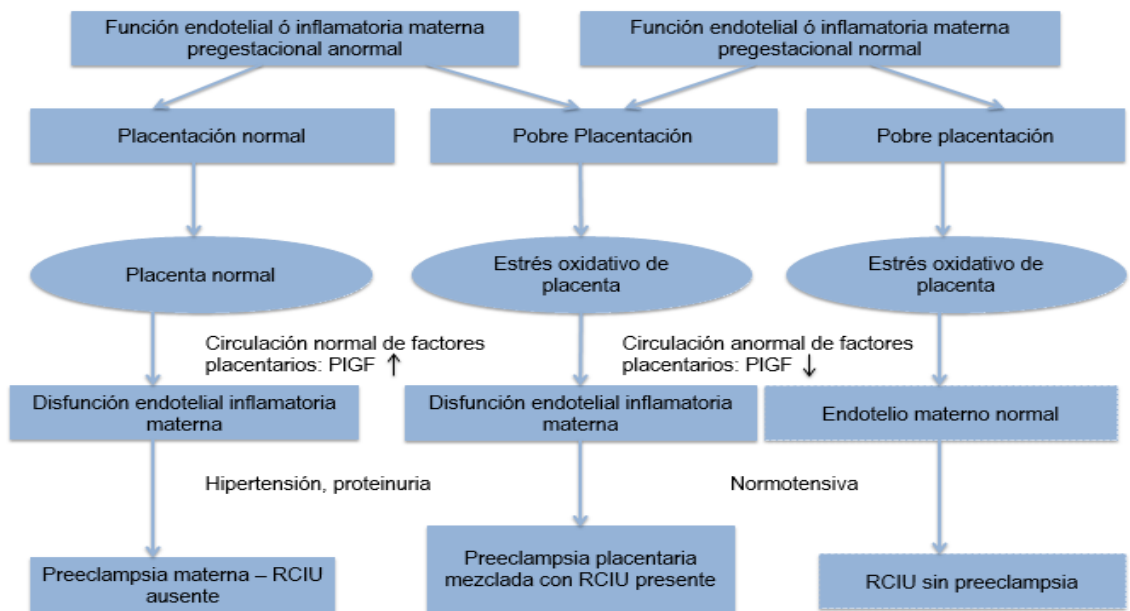
3.15 PREECLAMPSIA, RCIU Y PLACENTA

Se puede concluir que la PE es una de las condiciones más relacionadas con el desarrollo de RCIU e inclusive podría ser la causa de un 25-50% de los embarazos afectados por RCIU de inicio temprano, originados del mismo proceso fisiopatológico secundarios a deficiencia placentaria, por ello se han desarrollado diferentes estrategias donde se tienen en cuenta factores de riesgo materno, presión sanguínea y marcadores bioquímicos (factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento placentario, fms-like tirosin kinasa 1, proteína placentaria ^{23,36}), para la detección de PE asociada a RCIU. Sin embargo, la heterogeneidad de los trastornos de la placenta no puede ser completamente explicada por medio de un enfoque simplista de desequilibrio angiogénico. Es intrigante que aunque el RCIU es una complicación casi en la mitad de los casos de PE de aparición temprana, sólo el 15% de las madres con restricción del crecimiento fetal temprana son posteriormente diagnosticado con PE. Del mismo modo, la gravedad de la enfermedad materna no está claramente asociada con la coexistencia de RCIU³⁹.

En un intento por redefinir la PE, como una patología compleja, que puede ser entendida como un espectro de los diferentes grados de disfunción endotelial materna pregestacional, alteración en la placentación y disfunción endotelial materna durante la gestación. Lo cual se va a traducir clínicamente en PE

temprana que incluiría los dos componentes placentario y materno y clínicamente habría compromiso fetal con RCIU, en PE tardía que parece tener un componente mas débil de la placenta y por lo tanto un peso fetal adecuado para la edad gestacional y finalmente la mixta materna y placentaria, puede tener tanto presentación temprana como tardía, según el grado del componente placentario (Figura 2)⁴⁰.

Figura 2. Función endotelial o inflamatoria maternal pregestacional.



Tomado de Staff AC, Benton SJ, Von Dadelszen P, et al. Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers. Hypertension 2013

Sin embargo la alta incidencia y prevalencia de PE y RCIU son un reflejo del poco conocimiento que se tiene sobre los mecanismos fisiopatológicos de ambas, múltiples estudios se han enfocado en un análisis del desequilibrio angiogénico, que se considera es una pieza esencial para entender la complejidad de los trastornos relacionados con la placenta, en donde están el RCIU y la PE. Una

mala invasión trofoblástica conduce a la inadecuada placentación y liberación sistémica de factores antiangiogénicos tales como el factor de tirosina quinasa-1 (sFlt-1) y los factores proangiogénicos tales como el factor de crecimiento placentario (PIGF), hay pruebas que este desequilibrio entre factores pro angiogénicos y antiangiogénicos con un cociente entre sFlt-1/PIGF mayor, está presente en el RCIU de aparición precoz y en la PE de aparición temprana, lo que nos lleva a pensar en un mismo proceso fisiopatológico, por el contrario el RCIU tardío y la PE tardía, se caracterizan por un cociente entre sFlt-1/PIGF inferior posiblemente como resultado de un componente placentario más débil en su fisiopatología ³⁶. Con respecto al pronóstico, existe una correlación positiva entre el cociente sFlt-1 / PIGF y la probabilidad de complicaciones ⁴¹.

Hay estudios enfocados en la patología de la placenta en paciente con PE y RCIU, uno de los cuales muestra que la histopatología de las placentas de embarazos complicados por PE de aparición temprana (<34 semanas de gestación) difiere de la de placentas de embarazos con PE de aparición tardía (≥34 semanas de gestación), las lesiones vasculares se clasifican en lesiones maternas y fetales, guiados por el protocolo de “*Society for Pediatric Pathology*”, encontrando que las placentas de las pacientes con PE temprana tienen una mayor tasa de lesiones relacionadas con la hipoperfusión materna (malperfusión vascular materna) en relación con las mujeres con enfermedad de aparición tardía. La tasa de lesiones vasculares de suministro fetales (malperfusión vascular fetal) parece ser mayor en las mujeres con PE de aparición temprana y RCIU en comparación con aquellos sin RCIU, a pesar de la alta tasa similar de las lesiones relacionadas con hipoperfusión materna. Estos resultados pueden sugerir que las lesiones vasculares de suministro fetales en combinación con compromiso vascular materno son dominantes en la PE temprana complicada con RCIU¹³.

Actualmente, desde el año 2016 se cuenta con una actualización del protocolo de estudio histopatológico de placentas, del *Colegio Americano de Patología*¹² el cual, igualmente ofrece una lectura placentaria completa, caracterizándola en datos generales como peso placentario, medida del disco placentario, características del cordón umbilical y descripción de las membranas y datos otros mas específicos, diferenciando alteraciones en la Vasculatura materna y fetal. En las alteraciones del lecho placentario materno, se encuentran hallazgos macroscópicos que incluyen: presencia de Infarto, integridad de los cotiledones, hemorragia retroplacentaria. Hallazgos microscópicos, incluyen: Vasculopatía decidual aterosclerosis aguda, necrosis fibrinoide, deposito fibrinoide difuso, Infarto de piso materno, maduración vellositaria acelerada, hipoplasia vellosa distal (en placentas menores de 32 semanas), corangiosis, hematoma retroplacentario. Igualmente la mala perfusión vascular fetal, que tiene hallazgos que incluyen trombosis de los vasos fetales, vellosidades avasculares, deposito fibrinoide intramular, cariorrexis estromal- vascular, obliteración de los vasos de las vellosidades troncales, esclerosis fibrovascular, ectasia vascular y fallo en la maduración vellositaria. Los anteriores son hallazgos placentarios que dependiendo del grado de afectación materna o fetal, se manifestarían en alguno de los espectros de la preeclampsia, dándonos orientación al tiempo de presentación de la misma y al compromiso del crecimiento fetal.

Un estudio publicado en 2018⁴² de correlación de perfiles genéticos con hallazgos histopatológicos en placentas, muestra expresiones de genes que dividen la PE en al menos 3 subtipos, con resultados clínicamente relevantes, que se ven reflejadas en la histopatología placentaria, lo que sugiere que la histopatología placentaria detallada puede proporcionar una perspectiva adicional de la fisiopatología que subyace en estos distintos subtipos basados en la expresión génica. Se demostró que las placentas con hipoxia mostraron mas lesiones graves de malperfusión materna, se encontraron múltiples fenotipos intermedios de PE que no son evidentes en su expresión genética, concluyendo que se trata de una enfermedad

con diferentes vías fisiopatológicas y un amplio espectro clínico, que se ira redefiniendo con el tiempo, hasta poder comprenderla en su totalidad.

Finalmente el estudio mas reciente en 2018⁴³ de estudio histopatológico de PE temprana y tardía, con 261 paciente con PE tardía, 230 con PE temprana y 5059 pacientes sin hipertensión en el embarazo, encontró que hay hallazgos propios de la preeclampsia tanto temprana como tardía los cuales son: Arteriopatía decidual (hipertrofia y Aterosis), hipoxia crónica, Infarto, necrosis de membrana laminar, pseudoquistes corionicos microscópicos de membrana, exceso de trofoblasto extravelloso. Siendo menos frecuentes en pacientes sin hipertensión, adicionalmente desarrollaron patrones de lesiones placentarias hipoxicas preuterinas, postuterinas y uterinas, siendo mas frecuente en general en la PE temprana lo cual se correlaciona con los resultados clínicos mas graves.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son los hallazgos placentarios en la población de maternas del Hospital universitario de Santander, con respecto al diagnóstico de preeclampsia temprana y tardía y su relación con la presencia de retardo en el crecimiento intrauterino?

5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, serie de casos prospectivo, en el que se realizó la descripción histopatológica de placentas producto de madres con PE temprana o PE tardía, en búsqueda de lesiones de suplencia vascular materna o fetal; y dentro de cada uno de estos dos grupos, se describieron las pacientes con o sin RCIU.

5.2 POBLACIÓN ESTUDIADA

Pacientes con preeclampsia según los criterios de ACOG¹⁸ a quienes se atendió el embarazo en el Hospital universitario de Santander (HUS) y tuvieron programado el nacimiento en la misma institución durante el año 2017.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Gestantes con preeclampsia según los criterios de ACOG¹⁸.
- Pacientes cuyo parto fue atendido en el HUS.
- Que la edad gestacional fuera confiable dado que se cumple uno de los siguientes criterios:
 - a) Ecografía de primer trimestre acompañado o no de fecha de última regla confiable concordante con la ecografía.
 - b) Ecografía de segundo trimestre concordante con fecha de última regla confiable.
 - c) Ecografía de tercer trimestre con edad gestacional compatible con evaluación de Capurro al nacimiento.
 - d) En caso de no concordar la edad gestacional evaluada al nacer por pediatría, se tomaron según evaluación clínica de Capurro o Ballard, según si son a término o pretermino respectivamente.

- Embarazo único.
- Embarazo sin alteraciones ecografías sugestivas de cromosomopatías o anomalías estructurales que se conozcan afecten el peso fetal.
- Embarazos sin patología placentaria tipo molas o tumores placentarios.
- Embarazo sin anomalías de la implantación placentaria (ej: placenta previa, acretismo placentario).
- Placentas de fetos no resultado de óbito.
- Pacientes que aceptaron ingresar al estudio, con uso del consentimiento informado verbal.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente cuya placenta no sea preservada en condiciones óptimas para el análisis histopatológico.
- Diagnostico histopatológico o clínico de infección placentaria (corioamnionitis y TORCH-S (los microorganismos incluidos son *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS) y otros agentes como enterovirus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovirus B-19, *Treponema pallidum*, *Trypanozoma cruzi*, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicela-zoster)).

5.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Para la recolección de la información se tendrán en cuenta las variables definidas en la Tabla 3.

Tabla 3. Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medida
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN				
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Se determinó con la fecha de nacimiento referida en la hoja de ingreso	Continua	años
Formula obstétrica	Numero de gestaciones, partos, cesáreas, abortos, embarazos ectópicos y mortinatos incluido el actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Primigestante: 1 embarazo Multigestante: 2 o mas embarazos Gran multipara 5 o mas embarazos.
Anemia materna	Niveles de hemoglobina de ≤ 11 g/dl, según la definición de la Organización Mundial de la Salud	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia
Diabetes pregestacional y gestacional	Uno de los siguientes criterios: 1) glucemia en ayunas >126 mg/dl en 2 ocasiones. 2) glucemia al azar >200 mg/dl. 3) curva de tolerancia a los carbohidratos con carga de 75 g, con dos o mas valores alterados, teniendo como corte: ayunas: > 92 1 hora: >180 mg/dl 2 horas: > 153 mg/dl 4) hemoglobina glicosilada > 6.5	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia de diabetes gestacional o pre gestacional
Enfermedad autoinmune	Presencia de Lupus eritematoso sistémico	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente

Hipertensión crónica	Historia de hipertensión pregestacional o cifras tensionales elevadas (>140/90 mmHg) antes de las 20 semanas de gestación.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Preeclampsia	hipertensión con presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg y proteinuria > 300 mg/24 horas, después de las 20 semanas de gestación, en caso de no haber proteinuria, el diagnóstico requiere ≥ 1 de los siguientes criterios: Trombocitopenia <100.000 plaquetas/MCL, alteración de la función hepática (transaminasas hepáticas en suero elevadas al doble de lo normal), insuficiencia renal de <i>novo</i> (aumento de la creatinina sérica > 1,1 mg/dL o duplicación de la creatinina en suero en pacientes sin otra enfermedad renal), edema pulmonar o trastornos cerebrales o visuales de <i>novo</i> .	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Consumo de tabaco	Historia personal de consumo de tabaco	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Infección de vías urinarias durante el embarazo	Urocultivo durante los controles prenatales positivo	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Antecedente personal de PE	Historia de preeclampsia en gestaciones anteriores	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Antecedente de PE familiar	Historia de preeclampsia en familiar de primer grado, referido por la paciente	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente

Antecedente de enfermedad renal	Historia personal de falla renal dado por creatinina sérica mayor a 1,2, nitrógeno ureico en sangre mayor a 20 o tasa de filtración glomerular < 90 ml/minuto	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Síndrome antifosfolípido	Combinación de manifestaciones clínicas trombóticas y/o obstétricas y un título persistente y significativo de anticuerpos antifosfolípidos.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Trombofilias	Presencia de alguno de los siguientes diagnósticos: -Factor V tipo Leyden (El 5% de la población es heterocigota para el FVL). Corresponde a una resistencia a la proteína C por parte del factor V. -Mutación de la Protrombina (G20210A, 5'UTR). -Hiperhomocisteinemia -Anticuerpos antifosfolípido -Anticuerpos anticardiolipina y/o Anticoagulante lúpico -Alteraciones del Plasminógeno y la fibrinólisis. -Hemoglobinuria nocturna paroxística -Deficiencia de proteína C.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente

	-Deficiencia de proteína S. -Deficiencia de la Antitrombina III.			
Periodo intergenésico prolongado	tiempo en meses entre las fechas de dos nacimientos vivos sucesivos o consecutivos menos la edad gestacional del neonato más reciente, tiempo transcurrido mayor a 10 años	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Primipaternidad	Gestación actual sea con pareja nueva, dado que es el primer hijo resultado de esta unión.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Reproducción asistida	Reproducción en la que se cuenta con la asistencia médica para poner en contacto el óvulo con el espermatozoide.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
CARACTERÍSTICAS DIAGNOSTICAS DE LA PRESENTE GESTACIÓN				
Edad gestacional al diagnóstico de PE	Datos obtenidos de la historia clínica materna del HUS, calculada de las siguientes maneras: 1) Ecografía de primer trimestre (hasta semana 13 3/7), acompañado o no de fecha de última regla concordante con la misma. 2) fecha de última regla confiable concordante con ecografía de segundo trimestre (hasta semana 26 6/7). 3) Ecografía de tercer trimestre con edad gestacional compatible con evaluación de Capurro al nacimiento.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Continua	Semanas y días completos
Preeclampsia temprana	Preeclampsia que es reconocida clínica y paraclínicamente antes de las 34 semanas de edad gestacional	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Preeclampsia tardía	Preeclampsia que es reconocida clínica y paraclínicamente después de las 34 semanas de edad gestacional	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente

RCIU, restricción del crecimiento intrauterino	Crecimiento del feto por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, acompañado de signos de compromiso fetal (anormalidades de la circulación feto-placentaria identificadas por Doppler) o como un peso menor al percentil 3 para la edad gestacional	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Peso adecuado para la edad gestacional	Fetos o recién nacidos sin restricción del crecimiento intrauterino y sin macrosomía fetal, guiados por los percentiles ecográficos de Handlock Fetos creciendo entre el percentil 10 (sin compromiso fetal) y el percentil 90, guiados por los percentiles ecográficos de Handlock	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Macrosomía fetal	Fetos creciendo sobre percentil 90 guiados por los percentiles ecográficos de Handlock	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Modo del parto	Parto vaginal Parto por cesárea	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa nominal	Parto por cesárea Parto vaginal
PATOLOGÍA PLACENTARIA				
Peso placentario	Peso obtenido con la placenta en fresco o fijada.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Continuo	Bajo, adecuado o alto peso
Medida del disco placentario	Debe incluir la medición de la placenta en tres dimensiones: la dimensión máxima lineal (longitud), la dimensión mayor del eje perpendicular a esta medida lineal (anchura), y el espesor (grosor) máximo mural, obtenido con la placenta en fresco o fijada.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Continuo	Bajo, normal y alto
Cordón umbilical	-Diámetro medio del cordón umbilical	Se determinó por datos obtenidos del estudio	Continuo	-Diámetro y longitud medidos en centímetros

	Decidual			
	Aterosis aguda.	la pared del vaso es reemplazada por fibrina, hay Infiltración grasa de las paredes vasculares con macrófagos que fagocitan esa grasa		
	Necrosis fibrinoide	Actividad proliferativa intimal con cambios de necrosis del musculo liso		
	Linfocitos perivascuales en decidua	Los cambios se reconocen en la decidua parietal (membranas coriales) y/o en la cara materna del disco placentario.		
	Vacualizacion del corion	Los cambios se reconocen en la decidua parietal (membranas coriales) y/o en la cara materna del disco placentario.		
	Hipoplasia vellosa distal (en placentas menores de 32 semanas)	disminución del numero de vellosidades en relación con las vellosidades troncales		
	Corangiosis	hipervascularización de las vellosidades en los que se observan 10 o más capilares, en 10 o más vellosidades, en 10 o más áreas de la placenta		
	Aglutinación	Cúmulos de fibrina perivellosa que rodean y agrupan por lo menos 10 vellosidades		

		terminales.			
	Nodos sincitiales aumentados	Proliferación trofoblastica en al menos 1/3 de las vellosidades observadas.			
Mala perfusión vascular fetal	Hallazgos microscópicos incluyen: En las vellosidades o plato corial.				
	Trombosis de los vasos fetales	podrá ser arterial o venosa y localizarse en los vasos umbilicales, del plato corial o en los vasos stem de las vellosidades troncales			
	Vellosidades avasculares	vellosidades terminales con ausencia de capilares intravellositarios			
	Deposito fibrinoide intramular	También denominados almohadillas endovasculares, se tratan de trombos murales organizados pueden haber calcificaciones	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa nominal	Presente o ausente
	Cariorexis estromal-vascular	Denominada previamente como endovascularpatia hemorrágica consiste en la extravasación de globulos rojos alrededor de los vasos de las vellosidades trocales con cariorexis de la celulas estromales y endoteliales			

	Obliteración de los vasos de las vellosidades troncales	marcado engrosamiento de las paredes vasculares que resulta en oclusión del lumen vascular			
	Esclerosis fibrovascular	Presente ausente			
Otros hallazgos	Ectasia vascular fetal Deposito fibrinoide difuso Infarto del piso placentario Calcificaciones Hemorragia perivillosa Aumento de fibrina perivillosa Vellosidades hiper celulares Aumento cel hofbauer Trofoblasto extravelloso Alteración membrana vasculosincitial	Presentes o ausentes		Cualitativa nominal	Presentes o ausentes

5.6 PROCEDIMIENTOS

Los datos de las pacientes se recolectaron de las historias clínicas obtenidas de las bases de datos del Hospital Universitario de Santander HUS, una vez registrado el caso, el investigador principal procedió a evaluar si cumplía con los criterios de inclusión y posteriormente diligenció un formato en Excel adaptado para la actual investigación.

Las historias clínicas de las pacientes fueron revisadas en medio magnético, previa autorización de la directora del departamento de patología y del departamento de estadística del hospital; las cuales fueron solicitadas por la Dra. Diana Katherine Sandoval Y Monica Andrea Beltran, tutoras del estudio y

docentes del Hospital Universitario de Santander y el autor.

Se realizó un análisis de placentas de pacientes con preeclampsia, en busca de lesiones vasculares de origen materno y lesiones vasculares fetales. Los hallazgos fueron comparados entre pacientes con preeclampsia temprana y preeclampsia tardía y su relación con presencia o ausencia de RCIU.

Las pacientes elegibles se dividieron en dos grupos, pacientes con diagnóstico antes de las 34 semanas de gestación, definidas como preeclampsia de origen temprano; y las diagnosticadas después de 34 semanas de edad gestacional, definidas como preeclampsia de origen tardío, la edad gestacional fue confirmada con fecha de última regla confiable concordante con ecografía de primer trimestre, ecografía de primer trimestre o ecografía de segundo trimestre concordante con fecha de última regla confiable o ecografía de tercer trimestre acompañado de valoración de Capurro o Ballard al nacer por el servicio de pediatría.

La presencia o ausencia de restricción del crecimiento intrauterino se determinó como un diagnóstico ecográfico con crecimiento del feto por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, acompañado de signos de compromiso fetal (anormalidades de la circulación feto-placentaria identificadas por Doppler) o como un peso menor al percentil 3 para la edad gestacional, en caso de no concordar el peso evaluado ecográficamente con el peso al nacer, se tomó la evaluación pediátrica de peso por edad gestacional al nacer, según tablas poblacionales.

Los datos maternos analizados fueron: edad, fórmula obstétrica, antecedente familiar de PE, periodo intergenésico, historia de trastorno hipertensivo en anteriores embarazos, historia de enfermedades crónicas (diabetes, falla renal, trombofilias, hipertensión, enfermedades autoinmunes como lupus o síndrome antifosfolípidos), complicaciones durante el embarazo (diabetes gestacional o anemia) y primipaternidad.

Finalmente se realizó un estudio de hallazgos placentarios en las pacientes analizando los datos guiados por el protocolo del año 2016 del Colegio Americano de Patología.¹²

Los procesos se realizaron con placentas fijadas en formol, se aclara que no se manejo tejido biológico fresco.

En cuanto al procesamiento histopatológico de las muestras quirúrgicas, nos guiamos por el protocolo de **PROCEDIMIENTO TOMA Y REMISION DE MUESTRAS A PATOLOGÍA (ADX-P-02 del año 2013) del hospital universitario de Santander (HUS)**, en el cual se estandarizan los criterios que permiten la correcta conservación y transporte de las muestras, evitando el riesgo biológico, desde el momento de su obtención hasta su recepción en el departamento de patología, y garantizando la elaboración de resultados confiables.

Las piezas quirúrgicas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron procesadas por el grupo de patología, ceñidos a un formato diseñado para la descripción macroscópica de cada muestra (Anexo A).

Se tomaron mínimo 5 muestras separadas y rotuladas según el número que tradicionalmente se les asigna adicionando una letra del abecedario según corresponda. (Por ejemplo; casos 3857- 16 A, 3857-16 B, 3857-16 C, 3857-16 D, 3857-16 E...) siendo 3857: el número tradicional consecutivo asignado por el departamento de patología; 16: asigna el año de presentado el caso; A, B, C, D y E: letra del abecedario asignado para identificar las muestras de sus análogas. Las 5 muestras fueron tomadas así: 1 corte del cordón umbilical ubicado en los primeros 5 cm de la inserción al disco placentario; 1 corte de la cara fetal de la placenta que abarque el sitio de inserción del cordón umbilical; 1 corte de placenta

de la región más central que abarque principalmente las dos caras (fetal y materna); 1 corte donde incluya un rollo de membranas corioamnióticas con el epitelio amniótico hacia el interior y que sea tomado a partir del borde de rotura y emergencia del producto de la gestación; el quinto o demás cortes se obtuvieron de acuerdo a las necesidades de otros hallazgos que sean sugerentes de anormalidad. Cada muestra tenía unas dimensiones cercanas a los 2 cm de longitud y anchura y menos de 0.4 cm de espesor.

Para el estudio microscópico de las láminas de cada caso se realizó en el departamento de patología UIS por la Dra Diana Sandoval, patóloga experta especializada en patología placentaria y perinatal. Se anotaron la presencia y la clasificación, de los hallazgos histopatológicos encontrados en el tejido placentario y cordón umbilical.

Finalmente se realizó una correlación de los hallazgos placentarios, dados por compromiso materno o fetal, tiempo de presentación de la preeclampsia y presencia o ausencia de RCIU, en una de las vías descritas en la figura 2.

5.7 INSTRUMENTO RECOLECTOR

Ver anexo A.

5.8 ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS

Se realizó un análisis inicial de tipo exploratorio para identificar errores generados por digitación de datos, variables con valores cerrados, sin valores, valores extremos; se realizó análisis del comportamiento de los datos a través de gráficos de cajas, bigotes y tablas.

Los datos fueron analizados con *SPSS IBM software*, las variables continuas se calculo media y desviación estándar, las variables categóricas se calcularon en porcentaje (%). Los parámetros continuos fueron comparados entre PE temprana y tardía con test t- Student's, y las variables categóricas con test de chi-cuadrado. Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

La variable "malperfusión vascular materna" se definió como la presencia de una o más lesiones resultantes de la pérdida de integridad de la circulación materna. La variable malperfusión vascular fetal' se definió como la presencia de una o más lesiones compatibles con la enfermedad trombooclusiva fetal.

5.9 PRINCIPIOS ÉTICOS ORIENTADORES EN INVESTIGACIÓN

La actual investigación está regida por los principios éticos para la investigación medica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificable, promulgada en la declaración de Helsinki de la asociación medica mundial y el informe de Belmont.

5.9.1 Principio de autonomía. Se guardó el principio de autonomía la cual es respetada cuando se le reconoce el derecho a las pacientes a mantener puntos de vista, a hacer elecciones y a realizar acciones basadas en valores y creencias personales. El respeto por la autonomía del paciente obliga a los profesionales a revelar información, a asegurar la comprensión y la voluntariedad y a potenciar la participación del paciente en la toma de decisiones, como se expresa a la hora de informar en el consentimiento verbal las diferentes opciones que tiene el paciente sobre su participación o no en el estudio, se explican los procedimientos a seguir, se explica la utilidad de la información obtenida y su fin, y la paciente finalmente puede aceptar o rechazar el proceso de participación en el estudio.

5.9.2 Principio De No Maleficencia. El principio de no-maleficencia hace referencia a la obligación de no infringir daño intencionadamente, es decir protege contra daños evitables a los participantes en la investigación, el estudio habitual de material biológico como es la placenta, no representó riesgo alguno para las pacientes, por lo cual se respeta este principio, se trató del estudio de una pieza quirúrgica obtenida de forma natural durante el parto o cesárea.

5.9.3 Principio De Beneficiencia. El principio de la beneficencia consiste en prevenir el daño, eliminar el daño o hacer el bien a otros estos principios son respetados ya que el estudio de las placentas en el HUS se trata de un procedimiento habitual y natural, la placenta es expulsada espontáneamente y hace parte de los procesos habituales, no generó daño al paciente, por el contrario, su extracción completa evita la generación de hemorragia postparto la cual puede ser causa de complicaciones, su estudio histopatológico tampoco general daño al paciente, y podría generar información clínica útil para mejorar las condiciones de una futura gestación.

5.9.4 Principio De Justicia. Finalmente en cuanto al principio de justicia garantizamos que no existió un conflicto de intereses entre los que precisan servicios de salud y los que soportan sus gastos, se realizará estudio en todas las pacientes que ingresen la HUS y cumplan los criterios de inclusión previamente establecidos, a todas se les entregara resultado del estudio histopatológico y no carrereara ningún costo para la paciente.

5.10 ETICA

En el estudio se garantizó el anonimato, la privacidad y la total confidencialidad de la información personal, según demanda el Decreto 1377 de 2013 por el cual se reglamenta la Ley 1581 del 2012 del Congreso de la Republica, así como la Resolución de Rectoría de la UIS No. 1227 de agosto 22 de 2013 que regulan la protección de datos personales. Para lo anterior a cada muestra quirúrgica se le

asigno un número tradicional consecutivo adscrito al departamento de patología el cual no corresponde, de ninguna manera, a algún dato que permita la identificación del origen de esta. A favor de mantener en secreto todo dato personal, el análisis de la información se realizó de manera colectiva.

De acuerdo a los parámetros fijados en el artículo 11 de la resolución 08430 de 1993 del Ministerio Salud, ésta investigación se considero de riesgo mínimo: revisión de historias clínicas, revisión de registros de nacimiento, revisión de resultados de estudio histopatológico (ya que las muestras son obtenidas a través de procedimientos comunes, para este caso, el tejido placentario es obtenido inexorablemente en el momento del alumbramiento) y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta; se consideró que requería un consentimiento informado verbal, puesto que no hace intervenciones en pacientes, se trata de un proceso rutinario en la institución. Las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia temprana o tardía y su relación con presencia o ausencia de RCIU que cumplieron los criterios de inclusión, fueron presentadas en un comité que se llevo a cabo cada 30 días con la participación de docentes con experiencia en el tema (tutores), con el fin de realizar el análisis de cada caso. Adicionalmente, en el Artículo 47, cubre y reglamenta el conjunto de actividades a la obtención, conservación, utilización, preparación y destino final en la investigación de órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos, igualmente reunidas en el departamento de Patología UIS durante el debido funcionamiento y cumplimiento de sus deberes inherentes.

Se recalca que la investigación se llevo a cabo cuando se obtuvo la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación, el consentimiento Informado de los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución, los cuales se obtuvieron en junio de 2017.

6. RESULTADOS

Se incluyeron 283 casos de preeclampsia temprana y tardía atendidas en el año 2017, a quienes se realizó estudio histopatológicos de la placenta. Se obtuvieron 51 (18,0%) pacientes con preeclampsia temprana y 232 (81,9%) pacientes con preeclampsia tardía. La frecuencia de RCIU fue de 38 pacientes, que corresponde al 13,4% de los casos, de las cuales 11 (28,9%) se presentaron en preeclampsia temprana y 27 (71,0%) en preeclampsia tardía, ver figura 3.

Las características maternas se muestran en la tabla 4. No hubo diferencias en relación con la edad materna, formula obstétrica, anemia materna ni diagnóstico de diabetes gestacional. No se encontraron diferencias en relación a la presencia de antecedentes como tabaquismo, IVU en el embarazo, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, periodo intergenésico prolongado, primipaternidad y peso al nacer.

De los factores de riesgo comúnmente conocidos para preeclampsia, se encontró que el antecedente de hipertensión arterial (PE temprana 19,6% - PE tardía 5,3% $P 0,003$), antecedente personal de preeclampsia (PE temprana 31,3% - PE tardía 16,1% $P 0,009$) y familiar de preeclampsia (PE temprana 9,8% - PE tardía 2,2% $P 0,019$) fueron mas frecuentes en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia temprana. El diagnóstico de RCIU se encontró en el 33,1% de las pacientes, siendo mas frecuente el diagnóstico en PE temprana con 11 (21,5%) y 27 (11,6%) en PE tardía, sin embargo con un valor de P no significativo.

Las características placentarias se encuentran en la tabla 5. Las cuales se subdividen en hallazgos generales, en el caso de PE temprana el peso placentario, fue significativamente mas bajo comparado con PE tardía (PE temprana 35,3% - PE tardía 32,8% $P 0,000$). El adecuado peso placentario fue mas frecuente en PE tardía (PE temprana 64,7% - PE tardía 66,8% $P 0,000$) y no

hubo ningún caso de alto peso placentario para el grupo de PE temprana (PE temprana 0,0% - PE tardía 0,4% $P 0,00$). Correlacionado con el peso, el diámetro del disco placentario tanto mayor como menor, fueron significativamente menores en las placentas de PE temprana (PE temprana 14,8 cm $\pm$ 2,3 cm vs. PE tardía 17,3 cm $\pm$ 2,2 cm y PE temprana 13,8 cm $\pm$ 3,2 cm vs PE tardía 13,9 cm $\pm$ 3,2 cm $P 0,000$).

Adicionalmente en los hallazgos generales, no hubo diferencias en diámetro del cordón umbilical, inserción del cordón umbilical, presencia de hematoma placentario, infarto placentario, integridad de cotiledones y hemorragia retroplacentaria. La maduración vellositaria fue significativamente mas acelerada en las placentas de PE temprana (PE temprana 72,5% - PE tardía 4,3% $P 0,020$), siendo la maduración vellositaria adecuada y retardada mas frecuente en PE tardía (PE temprana 19,6% - PE tardía 87,1% $P 0,020$) (PE temprana 7,8% - PE tardía 8,6% $P 0,020$).

Los hallazgos histopatológicos relacionados con malperfusión materna fueron notoriamente mayores en PE temprana que en PE tardía, (PE temprana 80,4% - PE tardía 42,7% $P 0,002$), incluyendo la presencia de linfocitos perivascuales en decidua (PE temprana 31,4% - PE tardía 40% $P 0,05$), vacuolización del corion (PE temprana 15,7% - PE tardía 22,4% $P 0,03$), hipoplasia vellosa distal (PE temprana 68,6% - PE tardía 31,5% $P 0,02$), y nodos sincitiales aumentados (PE temprana 47,1% - PE tardía 29,7% $P 0,00$), siendo las dos primeras mas frecuentes en PE tardía y las dos ultimas en PE temprana. La vasculopatía Decidual fue mas frecuente en la PE temprana, pero dicha diferencia no es estadísticamente significativa . Es de recalcar que en el grupo de PE temprana, 7 (13,7%) paciente no presentaron ni malperfusión materna ni fetal y en el grupo de PE tardía hubo 86 (37,0%) pacientes que no presentaron malperfusión ni materna ni fetal, con un valor estadísticamente significativo ($P < 0,00$). No hubo diferencias significativas en hallazgos histopatológicos relacionados con mal perfusión fetal de

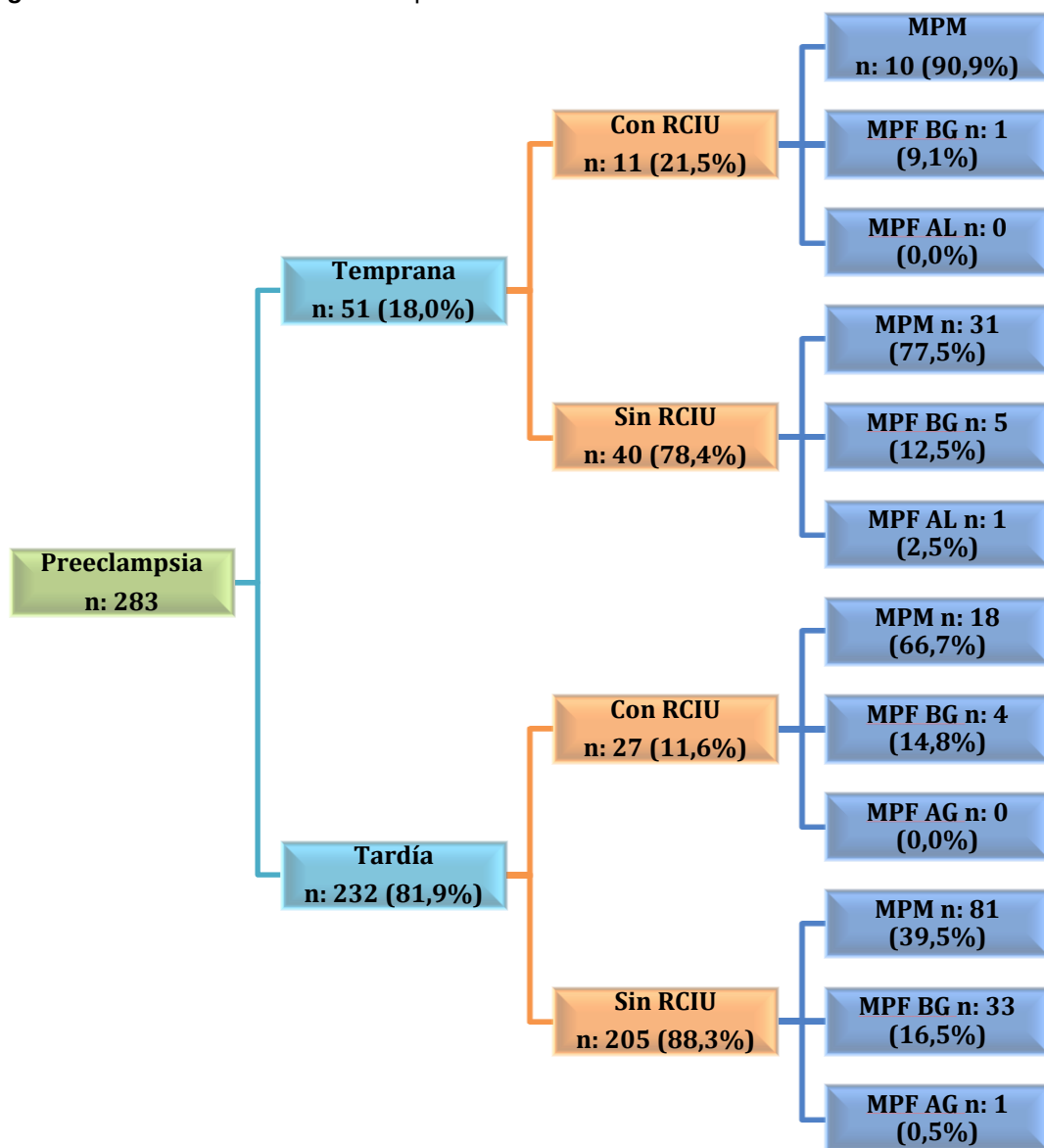
bajo y alto grado ni en otros hallazgos como depósito fibrinoide difuso, calcificaciones, hemorragia perivillosa, aumento de fibrina perivillosa, vellosidades hiper celulares, aumento de células de Hofbauer, trofoblasto extraveloso ni alteraciones de la membrana vasculosincitial.

Los hallazgos relacionados con lesiones histopatológicas y su relación con la presencia o no de RCIU se presentan en las tablas 6 y 7. El peso placentario bajo <p10, fue significativamente mayor en PE temprana sin RCIU comparado con PE temprana con RCIU (42,5% vs 9,1% $P 0,04$) y el peso placentario adecuado mas frecuente en PE temprana con RCIU vs sin RCIU (90,9% vs 57,5% $P 0,04$). Se encontró maduración vellositaria acelerada en el 100% de los casos de PE temprana con RCIU (100% vs 65,0% $P 0,049$). No hubo diferencias entre los grupos de PE temprana con o sin RCIU en mal perfusión materna ni fetal, ver tabla 6.

En el análisis de subgrupos de PE tardía, presentados en la tabla 7, se presentaron diferencias significativas en peso placentario, siendo mas frecuente el bajo peso placentario en la PE tardía sin RCIU (36,6% vs 3,7% $P 0,03$), mayor peso placentario adecuado en PE tardía con RCIU (96,3% vs 62,9% $P 0,03$), con un solo caso de alto peso placentario en PE tardía sin RCIU (0,0% vs 0,4% $P 0,03$). La maduración vellositaria acelerada fue significativamente mayor en el subgrupo de PE tardía sin RCIU comparada con la presencia de RCIU (4,9% vs 0,0% $P 0,049$).

Finalmente, las presencias de hallazgos histopatológicos de mala perfusión vascular materna fueron significativamente mayores en el subgrupo de PE tardía con RCIU (66,7% vs 39,5% $P 0,012$) y dentro de los mismos, presencia de linfocitos perivasculares en decidua (37,0% vs 14,6% $P 0,004$) y nodos sincitiales aumentados (48,1% vs 27,3% $P 0,026$). No hubo diferencias en la presencia de mala perfusión vascular fetal.

Figura 3. Proceso de recolección de pacientes.



MPM: mala perfusión materna, MPF BG: mala perfusión fetal de bajo grado, MPF AG: mala perfusión fetal de alto grado.

Tabla 4. Características maternas.

CARCTERÍSTICAS	PE TEMPARNA n=51	PE TARDÍA n= 232	VALOR DE P
Edad materna (años)	27.5+- 6,8	24.7 +- 7.1	0.44
Primigestante (%)	19 (37,2)	119 (51,3)	0.088
Gran múltipara (%)	0 (0)	4 (1,7)	0.345
Anemia materna (%)	10 (19,6)	51 (22,8)	0.851
Diabetes gestacional (%)	7 (13,7)	31 (13,9)	0.549
Antecedente de HTA (%)	10 (19,6)	12 (5,3)	0.003
Tabaquismo (%)	2 (3,9)	5 (2,2)	0.296
IVU en el embarazo (%)	10 (19,6)	59 (26,4)	1.267
Antecedente personal de PE (%)	16 (31,3)	36 (16,1)	0.009
Antecedente familiar de PE (%)	5 (9,8)	5 (2,2)	0.019
Antecedente de enfermedad renal (%)	2 (3,9)	1 (0,4)	0.085
Antecedente de síndrome antofosfolipidos (%)	0 (0)	1 (0,4)	0.672
Antecedente de trombofilias (%)	0 (0)	2 (0,8)	0.672
Periodo intergenésico prolongado (%)	5 (9,8)	16 (7,1)	0.321
Primipaternidad (%)	34 (66,6)	149 (66,8)	0.437
RCIU (%)	11 (21,5)	27 (12,1)	0.054
Peso adecuado para la EG (%)	39 (76,4)	186 (83,4)	0.337
Feto grande para la EG (%)	3 (5,8)	10 (4,4)	0.425
Cesárea (%)	48 (94,1)	171 (76,6)	0.001
Parto vaginal (%)	3 (5,8)	61 (27,3)	0.001

Tabla 5. Características histopatológicas de las placentas.

CARCTERISTICAS	PE TEMPARNA n=51	PE TARDÍA n= 232	VALOR DE P
Peso placentario adecuado	33 (64,7%)	155 (66,8%)	0.000
Bajo peso placentario <p 10	18 (35,3%)	76 (32,8%)	0.000
Alto peso placentario >p90	0 (0%)	1 (0,4%)	0.000
Diámetro mayor de la placenta	14,8+- 2,3	17,3+- 2,2	0.000
Diámetro menor de la placenta	13.8 +- 3.2	13.9+- 3.2	0.000
Diámetro del cordón	1.17 +- 0.36	1.14 +- 0.36	0.611
Inserción del cordón: Central	5 (9,8%)	24 (10,7%)	0.257
Inserción del cordón: paracentral	31 (60,7%)	152(68,1%)	0.257
Inserción del cordón: Marginal	13 (25,4%)	45 (20,1%)	0.257
Inserción del cordón: Velamentosa	2 (3,9%)	2 (0,8%)	0.257

Hematoma placentario	3 (5,9%)	14 (6,0%)	0.208
Infarto placentario	16 (31,4%)	92 (39,7%)	0.859
Integridad de cotiledones	50 (98,0%)	227 (80,2%)	0.704
Hemorragia retroplacentaria	1 (2,0%)	5 (2,2%)	0.582
Maduración vellositaria normal	10 (19,6%)	202 (87,1%)	0,020
Maduración vellositaria acelerada	37 (72,5%)	10 (4,3%)	0,020
Maduración vellositaria retardada	4 (7,8%)	20 (8,6%)	0,020
Malperfusión materna presente	41 (80,4%)	99 (42,7%)	0.002
Linfocitos perivascuales en decidua	16 (31,4%)	40 (17,9%)	0,05
Hipoplasia vellosa distal	35 (68,6%)	73 (31,5%)	0,02
Vacuolización del corion	8 (15,7%)	52 (22,4%)	0,03
Nodos sincitiales aumentados	24 (47,1%)	69 (29,7%)	0,00
Vasculopatía decidual	13 (25,5%)	29,0 (12,5%)	0,324
Malperfusión fetal bajo grado	6 (11,7%)	37 (86,0%)	0,387
Malperfusión fetal alto grado	1 (1,9%)	1 (0,4%)	0,387
Deposito fibrinoide difuso bajo grado	4 (7,8%)	24 (10,3%)	0,273
Deposito fibrinoide difuso alto grado	2 (3,9%)	5 (2,2%)	0,273
calcificaciones	8 (15,7%)	28 (12,2%)	0,546
Hemorragia perivellosa	4 (7,8%)	9 (3,9%)	0,535
Aumento de fibrina perivellosa	17 (33,3%)	80 (34,5%)	0,993
Vellosidades hipercelulares	5 (9,8%)	17 (7,3%)	0,203
Aumento de células de Hofbauer	2 (3,9%)	7 (3%)	0,836
Trofoblasto extravelloso	1 (2%)	5 (2,2%)	0,814
Alteración de membrana vasculosincitial	1 (2%)	7 (3%)	0,258
Ausencia de malperfusión	7 (13,7%)	86 (37,9%)	0,000

Tabla 6. Características histopatológicas de las placentas con preeclampsia temprana con o sin RCIU

CARACTERISTICA	CON RCIU= 11	SIN RCIU= 40	VALOR DE P
Bajo peso placentario <p10	1 (9,1%)	17 (42,5%)	0.04
Peso placentario adecuado	10 (90,9%)	23 (57,5%)	0.04
Alto peso placentario >p90	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Hematoma placentario	1 (9,1%)	2 (5,0%)	0.526
Infarto placentario	6 (54,5%)	10 (25,0%)	0.061
Hemorragia retroplacentaria	0 (0,0%)	1 (2,5%)	0.596
Maduración vellositaria normal	0 (0,0%)	10 (25,5%)	0.216
Maduración vellositaria acelerada	11 (100,0%)	26 (65,0%)	0.049
Maduración vellositaria retardada	0 (0,0%)	4 (10,0%)	-

MALPERFUSION MATERNA PRESENTE	10 (90,9%)	31 (77,5%)	0,32
Vasculopatía Decidual	2 (18,2%)	14 (35,0%)	0.53
Necrosis fibrinoide	1 (9,1%)	6 (15,0%)	0.614
Aterosis aguda	1 (9,1%)	3 (7,5%)	0.862
Linfocitos perivascuales en decidua	2 (18,2%)	14 (35,0%)	0.287
Hipoplasia vellosa distal	10 (90,9%)	25 (62,5%)	0.072
Corangiosis	7 (63,6%)	23 (57,5%)	0.714
Vacuolización del corion	0 (0,0%)	8 (20,0%)	0.176
Aglutinación	2 (18,2%)	26 (65,0%)	0.006
Nodos sincitiales aumentados	9 (81,8%)	15 (37,5%)	0.009
Pre infarto	3 (27,3%)	3 (7,5%)	0.071
MALPERFUSIÓN VASCULAR FETAL DE BAJO GRADO	1 (9,1%)	5 (12,5%)	0.82
MALPERFUSIÓN VASCULAR FETAL DE ALTO GRADO	0 (0,0%)	1 (2,5%)	0.82
Trombosis de vasos fetales	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Vellosidades avasculares	1 (9,1%)	4 (10,0%)	0.928
Deposito fibrinoide intramural	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Cariorrexia estromal vascular	0 (0,0%)	2 (5,0%)	0.449
Obliteración de vasos de vellosidades troncales	1 (9,1%)	6 (15,0%)	0.614
Esclerosis fibrovascular	1 (9,1%)	5 (12,5%)	0.756
Ectasia vascular fetal	1 (9,1%)	5 (12,5%)	0.756

Tabla 7. Características histopatológicas de las placentas con preeclampsia tardía con o sin RCIU

CARACTERISTICA	CON RCIU= 27	SIN RCIU= 205	VALOR DE P
Bajo peso placentario <p10	1 (3,7%)	75 (36,6%)	0.03
Peso placentario adecuado	26 (96,3%)	129 (62,9%)	0.03
Alto peso placentario >p90	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0.03
Hematoma placentario	3 (11,1%)	11 (5,4%)	0.239
Infarto placentario	9 (33,3%)	83 (40,5%)	0.475
Hemorragia retroplacentaria	1 (3,7%)	4 (2,0%)	0.556
Maduración vellositaria normal	27 (100,0%)	175 (85,4%)	0.216
Maduración vellositaria acelerada	0 (0,0%)	10 (4,9%)	0.049
Maduración vellositaria retardada	0 (0,0%)	20 (9,8%)	-
MALPERFUSION MATERNA PRESENTE	18 (66,7%)	81 (39,5%)	0,012
Vasculopatía Decidual	6 (22,2%)	23 (11,2%)	0.10
Necrosis fibrinoide	2 (7,4%)	5 (2,4%)	0.156
Aterosis aguda	1 (3,7%)	4 (2,0%)	0.556
Linfocitos perivascuales en decidua	10 (37,0%)	30 (14,6%)	0.004
Hipoplasia vellosa distal	11 (40,7%)	62 (30,2%)	0.270
Corangiosis	12 (44,4%)	65 (31,7%)	0.186
Vacuolización del corion	3 (11,1%)	49 (23,9%)	0.217
Aglutinación	17 (63,0%)	96 (46,8%)	0.115
Nodos sincitiales aumentados	13 (48,1%)	56 (27,3%)	0.026
Pre infarto	8 (29,6%)	38 (18,5%)	0.174
MALPERFUSIÓN VASCULAR FETAL DE BAJO GRADO	4 (14,8%)	33 (16,1%)	0.921
MALPERFUSIÓN VASCULAR FETAL P DE ALTO GRADO	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0.921

Trombosis de vasos fetales	0 (0%)	1 (0,5%)	0.716
Vellosidades avasculares	2 (7,4%)	26 (12,7%)	0.429
Deposito fibrinoide intramural	1 (3,7%)	7 (3,4%)	0.939
Cariorexis estromal vascular	1 (3,7%)	14 (6,8%)	0.535
Obliteración de vasos de vellosidades troncales	4 (14,8%)	30 (14,6%)	0.980
Esclerosis fibrovascular	3 (11.1%)	21 (10,2%)	0.889
Ectasia vascular fetal	4 (14,8%)	30 (14,6%)	0.980

7. DISCUSIÓN

La incidencia de PE tardía fue de 81,9%; y de PE temprana del 18%. La PE temprana fue responsable de una incidencia de RICU del 21,5% vs 11,6% en PE tardía, hallazgo consistente con el mas reciente estudio de Jerzy Stanek et al.⁴³ y es acorde con las estadísticas mundiales y la teoría que la PE temprana y tardía tienen diferentes vías fisiopatológicas, siendo difícil establecer si son las únicas formas fenotípicas de presentación de los trastornos hipertensivos.

Las pacientes con PE temprana tenían un perfil de riesgo mayor en la presencia de factores de riesgo clínicos como antecedente de hipertensión arterial, antecedente personal de PE y antecedente familiar de PE, resultados similares a los observados en múltiples revisiones como es el caso del estudio de Sarka Lisonkova et al⁴⁴.

El presente estudio muestra que los hallazgos histopatológicos de las placentas afectadas con PE temprana, difieren de los de PE tardía. El bajo peso placentario fue un hallazgo frecuente en la población estudiada 33,2%, especialmente en la PE temprana (35,3%) lo cual se correlaciona directamente con las menores medidas presentadas en el disco placentario. Estos hallazgos se correlacionan con los de Michal Kovoet al¹³ y Jerzy Stanek et al⁴³. La maduración vellositaria acelerada igualmente se relaciona con el inicio del cuadro de PE, siendo mas frecuente en las pacientes con PE temprana, lo cual habla de la perdida de los componentes centrales de la vellosidad coriónica, que ocurriría normalmente hacia el final de una gestación no afectada por trastornos hipertensivos, sin embargo en el tipo de población estudiada, se asocia con cuadros de hipoxia crónica y directamente con el tiempo de presentación, por otro lado, la presencia de mayor incidencia de maduración vellositaria retardada en la PE tardía, habla de alteraciones en el proceso de maduración y se manifiesta con hipoxia fetal crónica.

Hubo una alta incidencia de hallazgos de malperfusión vascular materna en PE tanto temprana como tardía, siendo tan alta como un 80,4 en PE temprana, dato consistente con otros estudios como el de Michal Kovo¹³. La malperfusión materna tuvo mayor incidencia en la PE temprana, y dentro de los hallazgos histopatológicos se resalta una mayor frecuencia en PE temprana de hipoplasia vellosa distal y nodos sincitiales aumentados. Esta predominancia de alteraciones de suplencia vascular materna demuestran, la hipoperfusión que se observa en general en los trastornos hipertensivos del embarazo, y podrían reflejar la mayor morbimortalidad en las pacientes con PE temprana, siendo dominante si hay adicionalmente diagnóstico de RCIU (90,9% vs 77,5%).

A pesar de ser menos frecuente la mala perfusión materna en PE tardía, el estudio mostró diferencias significativas en PE tardía con RCIU comparado con PE tardía sin RCIU (66,7% vs 39,5%).

Igualmente, no se presentaron diferencias significativas en los hallazgos histopatológicos de mala perfusión vascular fetal entre los casos, sin embargo fue más frecuente en el subgrupo de PE tardía (PE tardía 86,4% vs PE temprana 13.6%), y especialmente en PE tardía sin presencia de RCIU (16,6%), no consistente con los hallazgos de Michal Kovo¹³ ni de Jerzy Stanek⁴³, quienes sugerían que las lesiones vasculares de suministro fetales en combinación con compromiso vascular materno son dominantes en PE temprana complicada con RCIU, hallazgo que difiere del presente estudio, siendo mas frecuente cuando no hay RCIU, sin embargo son datos no concluyentes ya que no son estadísticamente significativos. Se debe recordar que estos hallazgos de suplencia vascular materna o fetal pueden coexistir, o estar ausentes si es el caso, en el presente estudio se observo una ausencia de hallazgos de hipoxia crónica, siendo mas probable en la PE tardía con un 37% comparado con solo el 13,7% de las PE tempranas, lo cual recuerda su relación con la severidad del cuadro.

Entre las limitaciones de este estudio tenemos, el diagnóstico de RCIU se realizó únicamente con el peso al nacer según las curvas usadas por el servicio de pediatría (peso al nacer menor al percentil 10). Igualmente, el subgrupo de PE temprana fue pequeño lo cual puede influir en el poder de los resultados.

8. CONCLUSIONES

En las placentas de las mujeres con PE temprana tienen mayor incidencia de hallazgos histopatológicos de malperfusión vascular materna, sobre todo cuando hay diagnóstico de RCIU, comparado con las pacientes con PE tardía. Siendo a su vez mas frecuente en PE tardía con RCIU en el análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en la presencia de mala perfusión vascular fetal según el tiempo de aparición de la PE. Estos hallazgos sugieren que lo que marca el inicio de la enfermedad son los hallazgos de malperfusión materna (bajo flujo uteroplacentario), igualmente siendo determinante en la posterior morbilidad al estar relacionados con la presencia de RCIU.

La preeclampsia es un trastorno heterogéneo, con distintos mecanismos fisiopatológicos, se han intentado desarrollar fenotipos clínicos que se relacionen directamente con los hallazgos histopatológicos, con aplicabilidad clínica, que impacte en el desarrollo y resultado de la gestación por lo cual se debe continuar con mas estudios para actuar en prevención y disminuir la carga de la enfermedad.

El presente estudio enmarca el desarrollo de posteriores análisis con placentas de embarazos afectados por RCIU y con pacientes sanas, teniendo en cuenta, que las placentas usadas se encuentran afectadas, ya que la PE deriva su fisiopatología en gran medida de esta.

BIBLIOGRAFIA

- Allen R, Judkins-Cohn T, DeVelasco R, et al. Search Journals Books Multimedia My Workspace. JONA's Healthc Law, Ethics Regul. 2013;15(3):111-118. doi:10.1038/mi.2013.67.
- Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis C a, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. J Pregnancy. 2011;2011:214365. doi:10.1155/2011/214365.
- Benton SJ, Leavey K, Gynspan D, Cox BJ, Bainbridge SA. The clinical heterogeneity of preeclampsia is related to both placental gene expression and placental histopathology. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(6):604.e1-604.e25. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.036.
- Boulanger H, Flamant M. Avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie et conséquences thérapeutiques potentielles. Néphrologie & Thérapeutique. 2007;3(7):437-448. doi:10.1016/j.nephro.2007.07.001.
- Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: From miscarriage to preeclampsia. J Soc Gynecol Investig. 2004;11(6):342-352. doi:10.1016/j.jsgi.2004.03.003.
- Colombia UN De. Guía De Práctica Clínica Para El Abordaje De Las Complicaciones Hipertensivas Asociadas Al Embarazo. Rev Colomb Ginecol y Obstet. 2013;64(3):289-326. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v64n3/v64n3a06.pdf>.

- Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):751-764. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.06.006.
- Díaz-Martínez, Luis Alfonso; Serrano-Díaz NC. OPORTUNIDADES DE INVESTIGACIÓN DE REFLEXIÓN A paper aimed at inviting reflection on opportunities in preeclampsia research from the perspective of primary prevention. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2008;59(3):206-215.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0.
- Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):71-78. doi:10.5830/CVJA-2016-009.
- Gynecologists TAC of O and. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1016/j.ccl.2012.04.005.
- Henry Galan, MD, and William Grobman M. Fetal Growth Restriction, CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS NUMBER Fetal. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2013;139(2):406-416.
- Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Characterization of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):265-273. doi:10.1097/AOG.0000000000000367.
- Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: A potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res.* 2002;90(12):1274-1281. doi:10.1161/01.RES.0000024411.22110.AA.

- Infantea LMP, Andrea M, Avendaño B. Artículo de Revisión Restricción del crecimiento intrauterino : una aproximación al diagnóstico , seguimiento y manejo. REV CHIL Obs GINECOL. 2015;80(6):493-502.
- Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Gold E, Golan A, Bar J. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. Prenat Diagn. 2012;32(7):632-637. doi:10.1002/pd.3872.
- Kuklina E V, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. Obstet Gynecol. 2009;113(6):1299-1306. doi:10.1097/01.aoa.0000370513.00986.71.
- Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(1):17-28. doi:10.1016/S1701-2163(16)35129-5.
- LAWRENCE LEEMAN, MD, MPH, PATRICIA FONTAINE, MD M. Hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2008;33:209-220. doi:10.1177/0884217504262970.
- Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. Presse Med. 2016. doi:10.1016/j.lpm.2016.04.016.
- Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: Cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(4):400-408. doi:10.1002/uog.13190.
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy. J Clin Hypertens. 2009;11(4):214-225. doi:10.1111/j.1751-7176.2009.00085.x.

- Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019.
- Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):1-12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019.
- Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472.
- Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: The elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest.* 2003;111(5):600-602. doi:10.1172/JCI200318015.
- Magee L a, Pels a, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obs Gynaecol Can.* 2014;36(5):416-438. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927294>.
- Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: A review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):136-145. doi:10.1002/uog.11204.
- Meekins et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(8):669-674. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x.
- Okazaki S, Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Wibowo N, Okai T. Placenta-derived, cellular messenger RNA expression in the maternal blood of preeclamptic women. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1130-1136. doi:10.1097/01.AOG.0000286761.11436.67.

- Rajakumar A, Whitelock K a., Weissfeld L a., Daftary AR, Markovic N, Conrad KP. Selective Overexpression of the Hypoxia-Inducible Transcription Factor, HIF-2{{alpha}}, in Placentas from Women with Preeclampsia. *Biol Reprod.* 2001;64(2):499-506. <http://www.biolreprod.org/content/64/2/499.long>.
- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125(7):911-919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.
- Reister F, Frank HG, Kingdom JC, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest.* 2001;81(8):1143-1152. doi:10.1038/labinvest.3780326.
- Release O, Online E. Sampling and Definitions of Placental Lesions. *CollegeofAmericanPathologists.* 2016. doi:10.5858/arpa.2015-0225-CC.
- SC Robson MRCOG, Newcastle-upon-Tyne; Dr WL Martin FRCOG, Birmingham and Dr RK Morris MRCOG B. The Investigation and Management of the Small – for – Gestational – Age Fetus. *R Coll Obstet Gynaecol.* 2014;(31):1-34.
- Scholten RR, Hopman MTE, Sweep FCGJ, et al. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):97-105. doi:<http://10.1097/AOG.0b013e318273764b>.
- Staff AC, Benton SJ, Von Dadelszen P, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension.* 2013;61(5):932-942. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00250.
- Stanek J. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol.* 2018:1093526618803759. doi:10.1177/1093526618803759.

Strauss RS, Dietz WH. Low maternal weight gain in the second or third trimester increases the risk for intrauterine growth retardation. *Community Int Nutr Low*. 1999;129(5):988-993.

Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: The multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):290.e1-290.e6. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.007.

Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? a retrospective study. *PLoS One*. 2011;6(10):1-5. doi:10.1371/journal.pone.0026937.

Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22. doi:10.1067/mob.2000.107928.

Zhao S, Gu Y, Fan R, Groome LJ, Cooper D, Wang Y. Proteases and sFlt-1 Release in the Human Placenta. *Placenta*. 2010;31(6):512-518. doi:10.1016/j.placenta.2010.03.014.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento informado verbal

Este formato de consentimiento informado oral se dirige a pacientes a las cuales se les atiende el parto en el Hospital Universitario de Santander a las cuales se les invita a participar del proyecto de investigación llamado “HALLAZGOS PLACENTARIOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA TEMPRANA O TARDÍA, Y SU RELACIÓN CON RCIU”.

Señora (nombre de la paciente) normalmente durante el parto o la cesárea se realiza extracción natural y espontánea o de forma manual de la placenta, la cual es la fuente de nutrientes para el bebe durante el embarazo. Queremos que la placenta de su embarazo sea estudiada en búsqueda de alteraciones en ella que expliquen por que presento preeclampsia o retardo en el crecimiento intrauterino durante el embarazo. Normalmente estas placentas eran desechadas, ahora existe la posibilidad de estudiarlas sin ningún costo adicional para usted como paciente.

Si acepta el procedimiento, los resultados de la patología serán entregados a usted como paciente en los próximos días, con el resultado podremos buscar como evitar en un próximo embarazo disminuir los riesgos. Los resultados de la patología serán usados para un fin investigativo y adicionalmente se guardara un registro de los resultados, con el fin de poder ser usados en futuras investigaciones, en el cual se guardara el anonimato, es decir los resultados de la patología no tendrán nombre propio.

Usted como paciente puede aceptar o rechazar lo previamente explicado. Sabiendo que no existe ningún tipo de riesgo para usted o su recién nacido el estudio de la placenta, y como beneficio se podrían buscar estrategias para disminuir el riesgo en una futura gestación.

Usted como paciente puede tomar la decisión de retirar su muestra del estudio en cualquier momento, si así lo desea y se mantendrá la confidencialidad de los resultados. Si acepta el procedimiento su placenta será llevada al departamento de patología de la Universidad industrial de Santander en donde será estudiada y adicionalmente se almacenaran los resultados, es decir usted acepta que sea almacenada y se use en investigaciones futuras de cualquier tipo que haya sido adecuadamente aprobada.

Se aclara que la Universidad industrial de Santander, la cual no se lucra, es decir no recibe dinero adicional por este procedimiento ni por la investigación. Si por el contrario usted no acepta el procedimiento su placenta será incinerada por el hospital.

Muchas gracias por su atención y colaboración.

Anexo B. Hallazgos Histopatológicos En Placentas De Gestantes Con Preeclampsia Temprana O Tardía Y Su Relación Con RCIU

Estudio macroscópico de la placenta					
1. Peso de la placenta (g)	2. Medida de disco placentario (cm) a. Longitud__ b. Ancho __ c. Grosor				
3. Cordón umbilical	Longitud (cm)	Diámetro (cm)	Estenosis SI__ NO__		
4. Inserción del cordón	Central	Paracentral	Marginal	Velamentosa	Indeterminada
5. Membranas	Color:				
MALA PERFUSIÓN VASCULAR MATERNA					
HALLAZGOS MACROSCÓPICOS					
11. Infarto	No	Si	Porcentaje %__		
12. Integridad de los cotiledones	No	Si			
13. Hemorragia retroplacentaria	No	Si	Porcentaje %__		
HALLAZGOS MICROSCÓPICOS					
6. Vasculopatía Decidual	No	Si			
7. Necrosis fibrinoide	No	Si			
8. Aterosis aguda	No	Si			
9. Fibrinoide difuso	No	Si			
10. Infarto de piso materno	No	Si			
11. Maduración vellositaria acelerada					
12. Hipoplasia vellosa distal	No	Si			
13. Corangiosis	No	Si			
14. Hematoma retroplacentario	No	Si			
MALA PERFUSIÓN VASCULAR FETAL					
15. Mala perfusión vascular fetal	No	Bajo grado	Alto grado		
16. Trombosis de vasos fetales	No	Si			
17. Vellosidades avasculares	No	Si			
18. Deposito fibrinoide intramular	No	Si			
19. Cariorrexis estromal vascular	No	Si			
20. Obliteración vasos vellosidades troncales	No	Si			
21. Esclerosis fibrovascular	No	Si			
22. Ectasia vascular fetal	No	Si			
23. Fallo de maduración vellositaria	No	Si			
OTROS					
24. Otros hallazgos	¿Cuáles?:				