

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS PLACENTARIAS DE PACIENTES
CON PREECLAMPSIA QUE RECIBIERON O NO PROFILAXIS CON ÁCIDO
ACETIL SALICÍLICO DURANTE EL CONTROL PRENATAL

GEORGE SALEH JAAR GARCÍA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA

2021

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS PLACENTARIAS DE PACIENTES
CON PREECLAMPSIA QUE RECIBIERON O NO PROFILAXIS CON ÁCIDO
ACETIL SALICÍLICO DURANTE EL CONTROL PRENATAL

GEORGE SALEH JAAR GARCÍA

Tutores:

Dra. LUZ DARY ORTIZ LÓPEZ

Docente - Ginecobstetricia – Medicina Materno fetal UIS

Dra. DIANA KATHERINE SANDOVAL MARTÍNEZ

Docente- Patóloga – Departamento de Patología UIS

Dra. MÓNICA ANDREA BELTRÁN AVENDAÑO

Docente - Ginecobstetricia – Medicina Materno fetal UIS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA

2021

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	10
1. ESTADO DEL ARTE	14
1.1 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO	14
1.2 FACTORES DE RIESGO EN PREECLAMPSIA	15
1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA	16
1.4 PREECLAMPSIA TEMPRANA Y TARDÍA	21
2. OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GENERAL	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3. METODOLOGÍA	24
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
3.2 TIPO DE ESTUDIO	24
3.3 POBLACIÓN	24
3.4 MUESTRA	24
3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
3.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES	26
3.8 DISEÑO	33
3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
3.10 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS	37
3.11 PLAN DE SELECCIÓN Y RECOLECCIÓN DE LAS PLACENTAS	37
3.12 PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS PLACENTAS	38
3.13 INSTRUMENTO DE REGISTRO	42

3.14 PLAN DE ANÁLISIS	42
4. PRODUCTOS ESPERADOS, IMPACTO Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	43
5. GRÁFICO ACÍCLICO DIRIGIDO	45
6. RESULTADOS	46
7. DISCUSIÓN	54
7. BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXOS	64

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Diferencias entre preeclampsia temprana y tardía.	21
Tabla 2. Cálculo del tamaño de muestra.	25
Tabla 3. Operacionalización de las variables de estudio.	26
Tabla 4. Generación de nuevo conocimiento	43
Tabla 5. Fortalecimiento de la comunidad científica	43
Tabla 6. Apropiación social del conocimiento	44
Tabla 7. Distribución de las pacientes según los antecedentes obstétricos en los 4 grupos de investigación	47
Tabla 8. Distribución de las pacientes con PE y patologías asociadas en los 4 grupos de investigación	48
Tabla 9. Distribución de las pacientes según tiempo de aparición de la PE, presencia de criterios de severidad y vía de finalización de la gestación en los 4 grupos de investigación.	49
Tabla 10. Distribución de las pacientes según la caracterización macroscópica de la placenta en los 3 grupos de PE.	50
Tabla 11. Distribución de las pacientes según la caracterización macroscópica de la placenta en los 4 grupos de investigación.	50
Tabla 12. Distribución de las pacientes según la caracterización microscópica de la placenta en los 4 grupos de investigación.	52
Tabla 13. Distribución de las pacientes según los desenlaces de la lectura placentaria en los 4 grupos de investigación.	53

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Esquema de la invasión trofoblástica. Adaptado de: <i>Fetal Growth Restriction, Clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists’ number Fetal</i> . ⁶	18
Figura 2. Título: FNT- α y 6-keto PGF1a en grupos de control con ASA y sin ASA. Adaptado de <i>The effect of acetyl salicylic acid (Aspirin) on trophoblast-endothelial interaction in vitro Journal of Reproductive Immunology</i> . ⁹	20
Figura 3. Estructura del diseño de investigación retrolectivo. Fuente: Investigación clínica I. Diseños de investigación Juan O. Talavera.	33
Figura 4. Gráfica acíclica dirigida (DAG) con relación a los factores más el desarrollo de la preeclampsia y los cambios placentarios.	45
Figura 5. Proceso de conformación de los grupos.	46

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Instrumento de medición integrado.	64
Anexo B. Consentimiento Informado	65
Anexo C. Asentimiento informado de menor de edad (7-17 años)	70
Anexo D. Asentimiento de menor de edad (7-17 años). Explicación gráfica ilustrada	72

RESUMEN

TITULO: CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS PLACENTARIAS DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA QUE RECIBIERON O NO PROFILAXIS CON ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO DURANTE EL CONTROL PRENATAL*

AUTOR: GEORGE SALEH JAAR GARCÍA**

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia, Características Histopatológicas Placentarias, Profilaxis Con Ácido Acetil Salicílico

La preeclampsia (PE) es una de las enfermedades relacionadas con el embarazo más común y de mayor letalidad en el mundo, se ubica entre las tres primeras causas de muerte materna en Colombia y se considera una enfermedad de interés en salud pública. En este estudio se describen las características histopatológicas en las placentas de embarazos con PE, tanto de aparición precoz como tardía, y su relación con el uso profiláctico de ácido acetil salicílico (ASA). **METODOLOGIA:** Se realizó un estudio de cohorte retrolectivo en 181 placentas de madres cuyo parto fue atendido en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, entre enero de 2015 y junio de 2020. Se incluyeron las placentas de madres con feto único vivo, diagnóstico clínico de PE y disponibilidad del estudio histopatológico. La información se analizó por pares de grupos. Las comparaciones fueron entre los grupos (PE precoz con ASA y sin ASA) y (PE tardía con ASA y sin ASA). **RESULTADOS:** La mayoría de primigestantes se presentaron en los grupos que no recibieron ASA, la patología más frecuente fue hipertensión arterial crónica (HTA). **DISCUSION:** Nuestro estudio evidenció mayor frecuencia de hipoplasia placentaria en los grupos de PE precoz la cual no modificó por el uso de ASA. Además se demostró en las comparaciones de los grupos, que la PE tardía que no recibió ASA se asoció a un mayor número de nodos sincitiales, fibrina perivillositaria y a infartos de la cara fetal de la placenta y podría existir una asociación en relación con complicaciones maternas o fetales. Pero se requerirá realizar más estudios comparando las placentas de pacientes con PE y el desenlace en las madres y en neonatos.

*Trabajo de grado

** Universidad Industrial De Santander, Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Ginecología Y Obstetricia, Especialización En Ginecología Y Obstetricia. Tutores: Dra. LUZ DARY ORTIZ LÓPEZ, Docente - Ginecobstetricia – Medicina Materno fetal UIS; Dra. DIANA KATHERINE SANDOVAL MARTÍNEZ, Docente- Patóloga – Departamento de Patología UIS; Dra. MÓNICA ANDREA BELTRÁN AVENDAÑO, Docente - Ginecobstetricia – Medicina Materno fetal UIS

ABSTRACT

TITLE: PLACENTAL HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PREECLAMPSIA WHO DID OR DID NOT RECEIVE PROPHYLAXIS WITH ACETYLSALICYLIC ACID DURING PRENATAL CARE*.

AUTHOR: GEORGE SALEH JAAR GARCÍA**

KEY WORDS: Preeclampsia, Placental Histopathological Characteristics, Prophylaxis With Acetyl Salicylic Acid

Preeclampsia (PE) is one of the most common and lethal pregnancy-related diseases in the world; it is one of the three leading causes of maternal death in Colombia and is considered a disease of public health interest. This study describes the histopathological characteristics of placentas of pregnancies with PE, both early and late onset, and their relationship with the prophylactic use of acetylsalicylic acid (ASA). **METHODOLOGY:** A retrolective cohort study was performed on 181 placentas from mothers whose delivery was attended at the Hospital Universitario de Santander, Colombia, between January 2015 and June 2020. Placentas from mothers with single live fetus, clinical diagnosis of PE and availability of histopathological study were included. The information was analyzed by pairs of groups. Comparisons were between groups (early PE with ASA and without ASA) and (late PE with ASA and without ASA). **RESULTS:** The majority of primigesters presented in the groups that did not receive ASA, the most frequent pathology was chronic arterial hypertension (HTA). **DISCUSSION:** Our study showed a higher frequency of placental hypoplasia in the early PE groups, which was not modified by the use of ASA. In addition, it was demonstrated in the group comparisons that late PE that did not receive ASA was associated with a greater number of syncytial nodes, perivillous fibrin and infarcts of the fetal side of the placenta and there could be an association in relation to maternal or fetal complications. But additional studies comparing placentas of patients with PE and the outcome in mothers and neonates will be required.

*Degree Paper

** Universidad Industrial De Santander, Faculty of Health, School of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Specialization in Gynecology and Obstetrics. Tutors: Dra. LUZ DARY ORTIZ LÓPEZ, Docente - Ginecobstetricia – Medicina Materno fetal UIS; Dra. DIANA KATHERINE SANDOVAL MARTÍNEZ, Docente- Patóloga – Departamento de Patología UIS; Dra. MÓNICA ANDREA BELTRÁN AVENDAÑO, Docente - Ginecobstetricia – Medicina Materno fetal UIS

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico exclusivo del ser humano, tradicionalmente diagnosticado por una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg después de la semana 20 de gestación en una mujer previamente normotensa, y/o proteinuria ≥ 300 mg en un periodo de 24 horas. Se asocia a una importante morbimortalidad materna y perinatal y su resolución ocurre posterior a la finalización del mismo.³

Su incidencia a nivel mundial se estima oscila entre el 8 y 10% de los embarazos, lo cual impacta la morbilidad y mortalidad materna e infantil¹. Según datos estadísticos aportados por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la PE tiene una incidencia de 42 casos x cada 100.000 nacidos vivos para el año 2013, ubicándose como una de las tres primeras causas de muerte materna en el país⁵, por lo que se considera una enfermedad de interés de salud pública.³

Aunque la resolución de la enfermedad ocurre en la gran mayoría de las mujeres posterior al parto y el alumbramiento, muchas mujeres quedan con secuelas de hipertensión arterial crónica, enfermedad renal y patologías cardiovasculares⁴. Un estudio de cohorte prospectivo, publicado en *Clinical Trials de 2017 por la American Heart Association*, realizado en varios hospitales de Ginebra (Suiza), con registro de 115 mujeres durante su seguimiento puerperal, mostró que el 57,4 % de las pacientes presentaban cifras de hipertensión arterial hasta 12 semanas posteriores al parto, ($118.9 \pm 15.0 / 83.2 \pm 10.4$ mm Hg) vs ($104.8 \pm 7.9 / 71.6 \pm 5.3$ mm Hg; $p < 0.01$) en el grupo control.⁵

Durante mucho tiempo nos hemos referido a la PE como una sola enfermedad que pertenece al grupo de trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE), con un comportamiento muy variable que depende de la edad gestacional⁵, en ese

sentido, los conocimientos actuales muestran que la etiología y los desenlaces dependen del momento de aparición de la PE. Según su momento de aparición, la PE se clasifica en temprana o tardía, con punto de corte a las 34 semanas de gestación. Aunque la PE tardía tiene una frecuencia de aparición mayor (80% de los casos), la que tiene mayor relación en el aumento de la morbimortalidad materno-fetal es la PE temprana, según se demostró en un estudio realizado entre los años 2000 y 2008 con una muestra de 670.120 mujeres estadounidenses⁵.

En el año 2016, el *College of American Pathologists (CAP)*, hizo una actualización del protocolo del estudio histopatológico de la placenta; de forma más detallada se han estudiado hallazgos generales y específicos relacionados con los cambios vasculares maternos y fetales, la presencia o no de procesos inflamatorios o infecciosos, el grado de maduración placentaria, el tipo morfológico de placenta y el estudio histopatológico del cordón umbilical.⁶ Ciertos hallazgos placentarios se han visto involucrados en grado variable en la patología de la PE y en su tiempo de aparición.

Teniendo en cuenta la fuerte relación existente entre las alteraciones vasculares placentarias, la disminución de la perfusión vascular de las arterias espirales, el grado de hipoxia placentaria, el papel desempeñado por factores proinflamatorios deciduales y la fisiopatología de la PE, se han realizado ensayos clínicos con uso de fármacos durante la gestación, con miras de prevenir la aparición de esta.⁷ La placenta se ha convertido en una ventana que nos muestra una visión retrospectiva de cómo fue la evolución de la gestación. Se describen diferentes grados de afectación placentaria, como es el compromiso de la vasculatura materna o la invasión defectuosa del trofoblasto. La presencia de reacción inflamatoria originada en la decidua es la expresión relacionada con el desarrollo de signos clínicos de PE temprana y tardía. Estas condiciones aumentan diez veces el riesgo de muerte en PE temprana y dos veces en la PE tardía¹⁰.

El ácido acetilsalicílico (ASA), es uno de los fármacos actualmente empleados para la prevención de PE en las pacientes con factores de riesgo, siendo recomendado por el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) en su guía titulada *Hypertension, Pregnancy-Induced-Practice Guideline*.² También se encuentra soportada en un meta-análisis publicado en la *British Medical Journal* con un registro de 92 estudios y una población mayor a veinticinco millones de gestantes, donde se recomendó el inicio de ASA entre la semana 12-16 de gestación¹⁹. Aunque la dosis profiláctica es materia de discusión, el estudio multicéntrico ASPRE en el que participaron diferentes países (Inglaterra, España, Italia, Grecia, Hong Kong, Israel) con una población estudiada de 25.797 embarazadas, recomendó el uso de 150 mg al día, iniciado en la semana 11 de gestación²⁰.

El ASA es un salicilato acetilado que cuenta con efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, relacionados con las porciones de acetilo y salicilato de la molécula. Interfiere en la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de la vía de la ciclooxigenasa de forma irreversible.⁷ Aunque no hay claridad sobre el mecanismo de protección a las pacientes susceptibles de desarrollar PE, se cree que su efecto antiagregante plaquetario por la vía COX2 podría mejorar la perfusión de las arterias espiraladas de la decidua endometrial.

Por otro lado, se considera que su uso en la profilaxis de pacientes con riesgo de desarrollar PE va dirigido a prevenir la aparición del estrés oxidativo decidual, disminuyendo los niveles de óxido nítrico involucrados en la neoformación de vasos de la circulación placentaria. Además, se cree que el ASA modula los niveles elevados de fosfolipasa A2, tromboxano A2 y F2-isoprostano, pues son sustancias proinflamatorias que se encuentran alteradas en las placentas de pacientes con PE y que afectan la invasión trofoblástica, un evento considerado como uno de los principales factores fisiopatológicos para desencadenar PE.⁹

Con el presente estudio, se pretende describir las características histopatológicas en las placentas de embarazos con PE precoz o tardía y su relación con el uso profiláctico de ASA, para así aportar conocimiento que permita esclarecer los efectos placentarios de la molécula y esclarecer la efectividad de su uso como medicamento profiláctico.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO

ACOG clasifica los THAE en cinco grupos,³ los cuales incluyen:

- 1) **Hipertensión crónica**, la cual es una hipertensión preexistente o de aparición antes de las 20 semanas de gestación, que complica hasta el 5% de los embarazos y su diagnóstico muchas veces se realiza hasta el período posparto, es decir, de forma retrospectiva.
- 2) **Hipertensión crónica con PE sobreagregada**, definida como mujeres con hipertensión crónica, proteinuria negativa 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 más una disminución en los niveles de plaquetas <100.000 mcl, aparición *de novo* de síntomas como dolor en el cuadrante superior derecho, 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** definida como hipertensión con presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg y/o 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 cinco criterios sumados a cifras tensionales sistólicas sobre 160 mm Hg o presión arterial diastólica \geq 110 mm Hg en dos ocasiones por lo menos con cuatro horas de diferencia durante el reposo en cama son criterios de severidad de la PE.

- 5) **Eclampsia**, que se define como aparición de convulsiones de gran mal en mujeres con PE.¹¹

1.2 FACTORES DE RIESGO EN PREECLAMPSIA

La PE se ha relacionado en múltiples ocasiones con teorías sobre cambios inflamatorios y vasculares de la capa decidual endometrial, estos cambios han sido atribuidos posiblemente a una migración deficiente del citotrofoblasto en un momento conocido como la segunda oleada de la placentación. Se desconoce el grado de afección placentaria de las pacientes que desarrollan PE temprana o tardía, y cómo este fenómeno conocido como vasculopatía decidual se podría ver reflejado histopatológicamente en la placenta.

ACOG en su guía *Hypertension, Pregnancy-Induced-Practice Guideline WQ 244* y la Guía Colombiana ***para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio del 2013***, recomiendan el uso de ASA en pacientes con factores de riesgo para desarrollar PE.³ En esta última se definen los factores de riesgo para la población gestante en general y establece como medida de intervención para reducir la incidencia de PE la administración de ASA en dosis de 75 mg - 100 mg a partir de la semana 12 de gestación y hasta el día del parto, con nivel de evidencia IA.

Adicionalmente, define a las embarazadas de alto riesgo como aquellas que presentan una o más de las siguientes características ³⁻⁵:

1. Antecedente de THAE en embarazos previos
2. Enfermedad renal crónica
3. Enfermedad autoinmune con lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípidos.
4. Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2
5. Hipertensión crónica

Para las mujeres con dos o más factores de riesgo moderado para PE, se recomienda la administración de 75 a 100 mg de ASA todos los días a partir de la semana 12 de gestación y hasta el día del parto. Los factores de riesgo moderado se enumeran a continuación ⁵:

1. Primer embarazo
2. Edad de cuarenta (40) años o más
3. Intervalo intergenésico mayor a 10 años
4. Índice de masa corporal mayor o igual a 35 kg/m² en la primera consulta médica
5. Antecedentes familiares de PE
6. Embarazo múltiple

1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

Se han descrito múltiples hipótesis en relación con la fisiopatología de la PE, la mayoría basadas en que es una enfermedad del endotelio materno con orígenes en la placentación¹.

La placentación profunda en los embarazos humanos corresponde a la migración del trofoblasto extra-velloso involucrando la decidua y el miometrio interno, de esta forma, ocurre la remodelación de las arterias espirales, del estroma y del tejido intersticial por medio de la invasión trofoblástica, siendo un proceso de vital importancia para poder aislar los estímulos maternos endovasculares con respecto a la circulación materno-fetal de las arterias espirales endometriales. El tejido trofoblástico invade los vasos sanguíneos deciduales produciendo inflamación y desorganización del músculo liso vascular⁶ (Figura 1), con lo que se disminuyen los estímulos neuroendocrinos al carecer de receptores musculares vasculares que puedan causar vasoconstricción o vasodilatación en los vasos maternos, de esta forma, se crea un sistema de circulación sanguínea constante entre la madre y el feto, que por medio de la remodelación trofoblástica del músculo liso y la lámina elástica vascular, potencian y estabilizan la circulación materno-fetal convirtiendo un sistema de bajo flujo y alta resistencia vascular, en un sistema de alto flujo y baja resistencia.⁶

Se cree que, en la PE la migración trofoblástica extravellosa para la remodelación endovascular y perivascular es deficiente. Estudios han mostrado una disminución de la invasión trofoblástica de las arterias deciduales en un 56% de los casos con una reducción en la profundidad de la invasión de las arterias miometriales del 76 al 18%³; esto repercute en arterias uterinas de menor diámetro que conservan su potencial vasoconstrictor, lo que se traduce en procesos de hipoxia placentaria y fenómenos de isquemia y reperfusión (ver Figura 1).⁶

Otro de los fenómenos estudiados en la fisiopatología de la PE corresponde al desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos. En la PE se ha observado un aumento de proteínas antiangiogénicas como la *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) y la endoglina (Engs) las cuales inhiben la producción y las propiedades proangiogénicas del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PIGF), necesarios para el desarrollo

normal vascular de la placenta y las adaptaciones vasculares fisiológicas del embarazo. Dichos factores son secretados por el sincitiotrofoblasto a la circulación materna y tienen una función en la regulación de la vasculogénesis, induciendo proliferación celular, angiogénesis y aumento de la permeabilidad vascular.

Altas concentraciones de Flt-1s y Engs se encuentran en la circulación materna semanas antes de que la enfermedad sea detectada clínicamente, de esta forma, se sabe que este proceso de desequilibrio se origina precozmente y se ha visto desencadenado hasta tiempo antes de la invasión trofoblástica y en tejido decidual no invadido por implantación placentaria.³⁻⁶

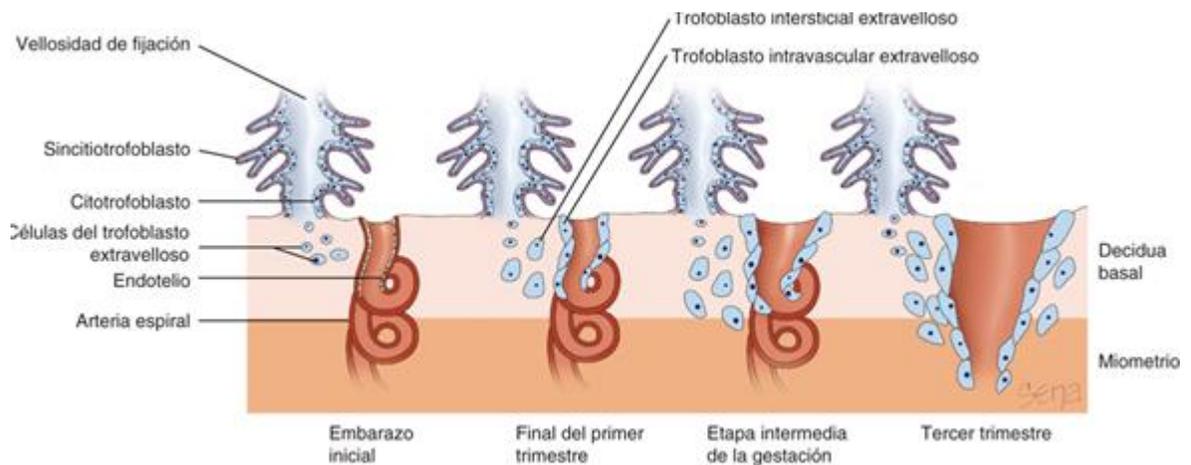


Figura 1. Esquema de la invasión trofoblástica. Adaptado de: *Fetal Growth Restriction, Clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists’ number Fetal.*⁶

El sistema inmunitario también juega un papel importante en la gestación. En condiciones normales existe una activación de los linfocitos *T-CD4-H2*, para iniciar un proceso de memoria inmunológica que permita no reconocer al trofoblasto como extraño he invasor, pues limita su función de lisis al implantarse en la decidua.⁶ En la PE se reconoce la activación del sistema inmunitario, que desencadena una respuesta inflamatoria y de reacción ante el trofoblasto y su invasión, limitándola en la decidua uterina.⁹

Se cree que los macrófagos deciduales por medio de la liberación de óxido nítrico (NO) induce un proceso de apoptosis de células del citotrofoblasto extraveloso. En pacientes con PE se ha podido evidenciar un proceso inflamatorio decidual con aumento en el número de macrófagos y de los niveles de NO.³⁻⁶

Adicionalmente se conoce que hay una reducción en las células *Decidual Natural Killer* (DNK), que a diferencia de las NK periféricas, tienen un menor efecto citotóxico y son secretoras de factores proangiogénicos y factores que inducen la migración del trofoblasto. El encontrarse reducidas durante el proceso de placentación, podría ocasionar un defecto en la remodelación vascular y el aumento de la resistencia uteroplacentaria.³⁻⁶

El Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), secretado por los macrófagos, produce apoptosis del citotrofoblasto extraveloso de crecimiento *in vitro*, por medio de la liberación de *6-keto Prostaglandin F_{1a}* (6-keto PGF1a), esto a su vez, se encuentra relacionado con el daño vascular decidual. En las pacientes con PE, una de las hipótesis planteadas es la sospecha de la presencia de un factor materno como es la vasculopatía decidual (deciduitis), dada por la expresión de citocinas como FNT- α y 6-keto PGF1a a nivel endotelial, que restringe la adecuada invasión del sincitotrofoblasto y la migración de células del trofoblasto extraveloso a nivel de la capa íntima vascular de las arterias espirales.³⁻⁵

Se ha estudiado el uso de ASA en la prevención de este fenómeno en tejido trofoblástico *in vitro*, encontrando que los niveles elevados de FNT- α y 6-keto PGF1a, se han visto reducidos por el uso del medicamento, mejorando así la reacción inflamatoria existente en los tejidos estudiados. Se realizó la comparación de cuatro grupos de trofoectodermo *in vitro* donde realizan la medición de FNT- α y 6-keto PGF1a en grupo control sin uso de ASA y con el grupo al que se le administra ASA (ver Gráfico 1).⁹

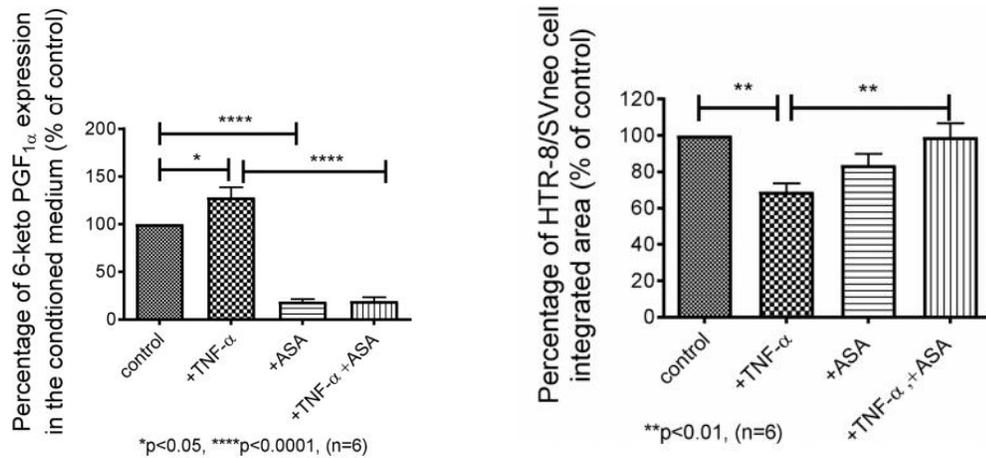


Figura 2. Título: FNT- α y 6-keto PGF₁a en grupos de control con ASA y sin ASA. Adaptado de *The effect of acetyl salicylic acid (Aspirin) on trophoblast-endothelial interaction in vitro Journal of Reproductive Immunology.*⁹

La hipoxia placentaria es otro fenómeno estudiado en las pacientes con PE, se origina en la disminución de la perfusión placentaria a causa de la deficiencia de la renovación vascular. Se cree que el estado hipóxico placentario es el encargado en los niveles elevados de sFLT-1 y el desequilibrio existente entre el PGIF/sFLT-1.⁹

La disfunción endotelial ocurre por un desequilibrio de los fenómenos naturales de la gestación como la vasodilatación sistémica materna, un fenómeno donde intervienen los niveles de NO endotelial, la ciclooxigenasa y las PGI₂, con cambios causados por la relajación del músculo liso. En el caso de la PE, se ha evidenciado un aumento de factores responsables de la contracción de las células del musculo liso como son la endotelina (ET-1) y el tromboxano A₂ (TXA-2) secundarios a la liberación de citoquinas secretadas por la placenta a la circulación materna.¹⁵

1.4 PREECLAMPSIA TEMPRANA Y TARDÍA

Es importante el reconocimiento y clasificación de la PE según la aparición de la edad gestacional. Como se mencionó previamente, estas se dividen en temprana y tardía, con el punto de corte en semana 34. Aunque la PE tardía se presenta en la mayoría de los casos, la PE temprana se ha asociado a complicaciones y aumento de la mortalidad (ver Tabla 1). Esta última cursa con cambios histopatológicos vasculares que corresponden a una transformación incompleta de las arterias espirales, causando hipoperfusión placentaria con reducción de la irrigación fetal. En la PE tardía, las arterias espirales se encuentran levemente alteradas y predomina la alteración vascular materna. Esto puede verse favorecido por presencia de factores de riesgo vasculares específicos como la edad, hipertensión arterial, diabetes, obesidad. Las consecuencias aparecen de los requerimientos hemodinámicos feto-placentarios más notorios en el tercer trimestre.⁷

Tabla 1. Diferencias entre preeclampsia temprana y tardía.

Característica	Preeclampsia temprana	Preeclampsia tardía
Prevalencia⁷	5-20%	75-80%
Factores de riesgo⁵	<ul style="list-style-type: none"> • PE en gestación previa • Primigestante • Raza negra • Uso de inductores de la ovulación • HTA crónica • Tabaquismo (protector) 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de PE • Edad materna <20 años o >40 años • Multiparidad • Obesidad • DM pregestacional • DM gestacional • Anemia materna • Tabaquismo
Inicio⁷	• < 34 semanas	• > 34 semanas
Severidad⁷	• HELLP, eclampsia	• Menor asociación
Crecimiento fetal⁷	• Mayor asociación a RCIU	• Frecuente fetos adecuados o grandes para la EG
Signos hipoxia placentaria	• Muy frecuentes	• Poco frecuentes
Tamaño placentario⁹	• Pequeño	• Adecuado o grande
Doppler uterina⁷	• Alterado (IP > p 95)	• Habitualmente normal

4 identificar cambios relacionados a la falta de conversión fisiológica del lecho vascular: Se pueden observar arteriolas que conservan intacta su capa muscular recordando que en la migración trofoblástica debe ser reemplazada únicamente en las arterias espirales deciduales, siendo un fenómeno frecuente en las gestantes con PE, también se pueden identificar células de trofoblasto extraveloso que no invaden la pared vascular, lo que en conjunto se manifiesta como hipertrofia de la capa muscular y fibrosis intimal de las arterias espiraladas.⁸

Por otro lado, un hallazgo que se ha identificado hasta en un 50% de las pacientes con eclampsia es la aterosclerosis aguda, que se caracteriza por la presencia de histiocitos espumosos sub-intimales parecidos a los que se pueden observar en la arterioesclerosis.²²

La corangiomasia, se describe como lesiones relacionadas durante el desarrollo vascular fetal de la placenta, que afecta de forma focal o difusa el plato placentario con un aumento del número de capilares de los troncos vellosarios primarios y secundarios respetando las vellosidades terciarias y se ven histológicamente como nódulos compactos focales o difusos. Los capilares están rodeados por colágeno laxo asociado a fibras de reticulina. La corangiosis placentaria también llamada hipervascularización vellosa capilar placentaria, se encuentra íntimamente relacionada con hipoxia fetal y otros hallazgos comunes como la trombosis vellosa y la necrosis fibrinoide, son característicos de la vasculopatía decidual.¹⁶

Pese que se han hipotetizado los mecanismos inmunológicos y moleculares del ASA que benefician a las pacientes con PE y se reconocen los hallazgos histomorfológicos de sus placentas, no se encontraron estudios comparativos que evalúen la presencia de las lesiones placentarias y su asociación con el uso o no de ASA como profilaxis en las pacientes gestantes que desarrollaron PE temprana o tardía.¹⁷

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características histopatológicas en las placentas de embarazos con Preeclampsia precoz o tardía y su relación con el uso profiláctico de Ácido Acetilsalicílico (ASA).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los diferentes hallazgos histopatológicos y el grado de afectación en las placentas de embarazos con diagnóstico clínico en alguno de los siguientes grupos poblacionales:

1. Gestante con Preeclampsia temprana que no recibieron profilaxis con ASA.
2. Gestante con Preeclampsia temprana con profilaxis con ASA
3. Gestante con Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA.
4. Gestante con Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA.

3. METODOLOGÍA

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen cambios en las características histopatológicas de las placentas de pacientes que desarrollaron Preeclampsia de inicio precoz o tardío, cuando recibieron ASA de forma profiláctica durante el control prenatal?

3.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte retrolectivo

3.3 POBLACIÓN

Pacientes con diagnóstico de Preeclampsia según criterios del ACOG³, a quienes se atendió su trabajo de parto en el Hospital Universitario de Santander (HUS) antes del 30 de junio del 2020.

3.4 MUESTRA

Basado en los estudios del *Boletín de la ACOG No. 743*¹⁷, donde se referencia la disminución del riesgo de aparición de Preeclampsia en pacientes tratadas con uso de profilaxis con ASA, de 4.3% a 1.6%, se recolectarán 44 placentas para cada brazo de la investigación (cuatro brazos) para un total de 176 placentas. De esta forma correlacionar la reducción del riesgo descrito en el informe de la ACOG, en comparación a los hallazgos histopatológicos de las placentas evaluadas para este estudio.

Tabla 2. Cálculo del tamaño de muestra.

Prevalencia en la población "y" (%)	Prevalencia en la población "x" (%)										
	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
100	-	93	44	28	20	15	11	9	7	6	4
90	93	-	219	72	38	25	17	13	10	8	6
80	44	219	-	313	91	45	28	19	13	10	7
70	28	72	313	-	376	103	49	29	19	13	9
60	20	38	91	376	-	408	107	49	28	18	11
50	15	25	45	103	408	-	408	103	45	25	15
40	11	17	28	49	107	408	-	376	91	28	20
30	9	13	19	29	49	103	376	-	303	72	28
20	7	10	13	19	28	45	91	303	-	219	44
10	6	8	10	13	18	25	28	72	219	-	93
0	4	6	7	9	11	15	20	28	44	93	-

Fuente: autor, basado en *OpenEpi v. 3.01*

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Embarazo único
2. Gestantes con preeclampsia según los criterios de ACOG.
3. Parto atendido en el HUS
4. Nacidos vivos
5. Tener estudio histopatológico placentario realizado por el departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS).
6. Firma del consentimiento informado por parte de la paciente.
7. Paciente con o sin hipertensión arterial crónica previa a la gestación.
8. Haber o no recibido ASA como profilaxis en presentación oral tableta 100 mg al día durante su gestación.

3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente con presencia de patología placentaria (acretismo placentario, embarazo molar).
2. Diagnóstico clínico o histopatológico de corioamnionitis.
3. Pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que se le diagnostique durante el embarazo.
4. Diagnóstico clínico o histopatológico de infección placentaria por TORCH-S (*Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (VHS)) y otros agentes como enterovirus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovirus B-19, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi*, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus varicela-zoster.
5. Haber suspendido la medicación con ASA por más de un mes continuo.

3.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Para recolección de información se tendrán en cuenta las variables explicadas a continuación.

Tabla 3. Operacionalización de las variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medida
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	Discreta continua	Años
Número de Gestaciones	Número de embarazos incluyendo el actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Discreta continua	Numeríca
Número de partos	Número de partos incluyendo el actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Discreta continua	Numeríca

Número de cesáreas	Número de cesáreas incluyendo el actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Discreta continua	Numérica
Número de abortos	Número de abortos incluyendo el actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Discreta continua	Numérica
Número de embarazos ectópicos	Número de ectópicos incluyendo el actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Discreta continua	Numérica
Numero de mortinatos	Número de fetos nacidos muertos. Se tomará como antecedente.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Discreta continua	Numérica
Lupus eritematoso sistémico (LES)	Presencia de LES.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Síndrome anticuerpo antifosfolípidos (AA)	Presencia de AA.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Hipertensión arterial 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	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Preeclampsia	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 \geq 1 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia <100.000 plaquetas/MCL • Alteración de la función hepática (transaminasas hepáticas en suero elevadas al doble de lo normal) • Insuficiencia renal <i>denovo</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 • Trastornos cerebrales o visuales <i>de novo</i>. 	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Antecedente personal de PE	Historia de preeclampsia en gestaciones anteriores	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente

Antecedente de PE familiar	Historia de preeclampsia en familiar de primos grado, referido por la paciente	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Trombofilias	Presencia de alguno de los siguientes diagnósticos: <ul style="list-style-type: none"> • 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 antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico • Alteraciones del Plasminógeno y la fibrinólisis. • Hemoglobinuria nocturna paroxística • Deficiencia de proteína C • Deficiencia de proteína S • Deficiencia de la Antitrombina III. 	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	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	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Control prenatal	Número de consultas prenatales realizadas por médico general o especialista durante su gestación.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Discreta continua	Variabla numérica
Enfermedad renal crónica	Antecedentes de enfermedad renal crónica diagnosticada previamente al embarazo.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Diabetes Mellitus tipo 1 o tipo 2	Antecedentes de diabetes mellitus diagnosticada por un médico previamente al embarazo.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Periodo intergenésico igual o mayor a diez (10) años	Lapso de tiempo igual o mayor a diez años entre su ultimo embarazo y su gestación actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 35 kg/m² en el primer control prenatal	IMC>35 kg/m ² , realizado por formula peso en kilogramos / talla ² en metros tomada en el primer control prenatal.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente

Embarazo múltiple	Embarazo gemelar durante su gestación actual	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Profilaxis con ASA	Paciente que recibieron ASA vía oral al día, prescrita por su médico de control prenatal, durante su gestación.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica y de la paciente.	Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Semana gestacional la cual inicio el consumo de ASA	Número de semana gestacional en la que inicio profilaxis con ASA vía oral.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica y de la paciente.	Discreta continua	Variablenumérica
Dosis consumida de ASA durante el embarazo	Cantidad expresada en miligramos (mg) de consumo al día de ASA como profilaxis durante el embarazo	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica y de la paciente.	Discreta continua	Variablenumérica
Semana gestacional en la cual suspendió el consumo de ASA	Número de semana gestacional en la que suspendió el ASA.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica y de la paciente.	Discreta continua	Variablenumérica
Número de días de haber suspendido el ASA de forma continua no mayor a 30 días	Número de días de suspensión de ASA que no exceda el criterio de exclusión igual o mayor a 30 días.	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica y de la paciente.	Discreta continua	Variablenumérica
Presencia de reacciones adversas asociadas al consumo de ASA durante la gestación	Presencia de síntomas gastrointestinales o reacciones adversas que fueron asociadas al consumo de ASA	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica y de la paciente.	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Edad gestacional al momento del 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	Discreta continua	Numérica
Preeclampsia temprana	Preeclampsia reconocida por clínica y paraclínica antes de las 34 semanas de edad gestacional	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente

Preeclampsia tardía	Preeclampsia reconocida por clínica y paraclínica después de las 34 semanas de edad gestacional	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Modo del parto	- Parto vaginal - Parto por cesárea	Se determinó con datos obtenidos en la historia clínica	Cualitativa Nominal se determinará como vaginal: uno (0) o cesárea (1)	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	Continua	Gramos
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	Continua	Longitud, anchura y grosor en centímetros
Diámetro medio del cordón umbilical	Medición del diámetro del cordón umbilical expresada en milímetros con la placenta en fresco o fijada.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Continua	Variablenumérica
Longitud del cordón umbilical	Medición de la longitud del cordón umbilical expresada en centímetros se realizará con la placenta en fresco o fijada.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Continua	Variablenumérica
Estenosis del cordón umbilical.	Presencia de estenosis (estreches de la luz) del cordón umbilical	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Mala perfusión del lecho placentario cara materna	La presencia de uno o más hallazgos que sugieran disminución del flujo sanguíneo sobre la cara materna de la placenta (parte de la placenta adherida a la decidua).	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Zonas de infarto cara materna Placenta.	La presencia de una o más zonas focales o difusas de necrosis en la cara materna de la placenta.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Integridad de los cotiledones.	La presencia de lóbulos placentarios (cotiledones) íntegros o no íntegros.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como íntegros:	Presente o ausente

Hemorragia retroplacentaria	Presencia de coágulos o sangrado por detrás de la placenta (cara materna dentro de las membranas que la envuelven).	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	uno (1) o no íntegros (0) Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Hallazgos microscópicos				
Vasculopatía decidual.	Es la ausencia del cambio fisiológico existente en hipertrofia de la capa muscular y persistencia de la muscularización de las arterias en la placa basal y de la decidua refleja.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Aterosis aguda	Es el reemplazo por fibrina de la pared del vaso sanguíneo, existe además Infiltración grasa de las paredes vasculares y presencia de macrófagos que fagocitan esa grasa.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Necrosis fibrinoide	Actividad proliferativa intimal asociada a cambios de focos necróticos del músculo liso	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Deposito fibrinoide difuso	Deposito fibrinoide perivelloso con compromiso transmural, comprometiendo desde la basal hasta la placa coriónica, siendo limite cuando afecta del 25 al 50% del espesor y si es >50% se denomina transmural.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Infarto de piso cara materna de la placenta	Deposito fibrinoide perivelloso en la cara basal con una extensión >3mm, puede haber fibrosis.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Maduración vellositaria acelerada	Evidencia de vellosidades hiper maduras para la edad gestacional. Son vellosidades pequeñas con aumento de los nodos sincitiales (>33% de las vellosidades) con fibrina intervallosa.	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Hipoplasia vellosa distal (en placentas menores de 32 semanas)	Disminución del número de vellosidades en relación con las vellosidades troncales	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
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	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente

Hallazgos microscópicos				
Mala perfusión de cara Fetal placentaria	La presencia de uno o más hallazgos que descritos a continuación que sugieran disminución del flujo sanguíneo sobre la cara fetal de la placenta (parte de la placenta conectada al feto).	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
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	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Vellosidades avasculares	vellosidades terminales con ausencia de capilares intravellositarios	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Deposito fibrinoide intramular	También denominados almohadillas endovasculares, se tratan de trombos murales organizados puede haber calcificaciones	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Cariorrexis estromal-vascular	Denominada previamente como endovasculopatía hemorrágica consiste en la extravasación de glóbulos rojos alrededor de los vasos de las vellosidades troncales con cariorrexis de la células estromales y endoteliales	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Obliteración de los vasos de las vellosidades troncales	Engrosamiento marcado de las paredes vasculares que resulta en oclusión del lumen vascular	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente
Fallo en la maduración vellositaria	Vellosidades monótonas con aumento del tamaño vellositario asociado a hiper celularidad y disminución de las membranas vasculos sincitiales debido a la posición central de los capilares	Se determinó por datos obtenidos del estudio histopatológico	Cualitativa Nominal se determinará como presente: uno (1) o ausente (0)	Presente o ausente

Fuente: autor.

3.8 DISEÑO

Estudio de cohorte retrolectivo en el que se evaluó los hallazgos histopatológicos de las placentas en pacientes gestantes que desarrollaron preeclampsia y recibieron o no ASA durante su control prenatal (Ver gráfico 2). Los datos histopatológicos se analizó a partir de la evaluación de placentas que se obtuvieron tras el trabajo de parto en pacientes que presentaron los eventos de interés durante su embarazo.

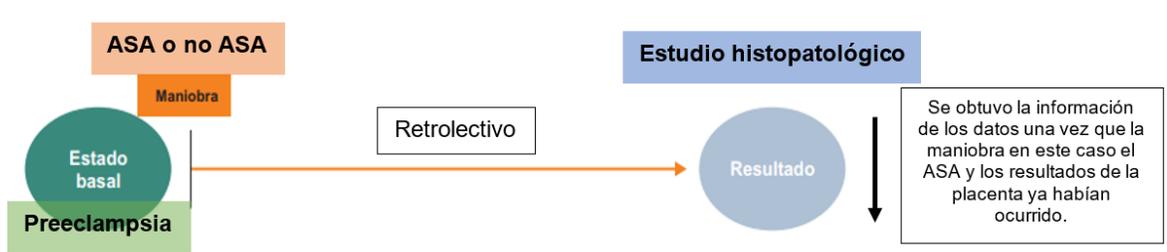


Figura 3. Estructura del diseño de investigación retrolectivo. Fuente: Investigación clínica I. Diseños de investigación Juan O. Talavera.

3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto de investigación sigue los principios éticos instaurados en la Declaración Internacional de Helsinki publicada en 1964 y modificada en el 2013 por la Asociación Médica Mundial, así como las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, preparadas en 2002 por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización. En estas, se establece que, en la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los individuos que participan en la investigación.

También se cumplió con los principios bioéticos fundamentales descritos en el último informe de Belmont, publicado en el año de 1991. Por tanto, se garantizó el respeto a las personas al ser invitadas a participar de forma voluntaria en la investigación, siempre brindándoles una información completa, clara y veraz con un trato respetuoso y cortés, que les permitió tomar de manera autónoma e informada la decisión de participar o no en el estudio. Esto se consignó en el diligenciamiento del asentimiento y/o consentimiento informado como requisito para incluir cada participante en el estudio (ver anexos 2, 3 y 4). En éstos se especificaron elementos como el objeto del tratamiento de los datos personales, la persona encargada de ellos, los derechos del titular, el derecho de acceso a la información y los procedimientos para la instauración de peticiones, quejas y reclamos. También se explicó los propósitos del estudio, la voluntariedad, el compromiso del investigador de guardar la confidencialidad de los datos y los beneficios de los resultados para el participante y su comunidad, así como el énfasis en su derecho a suspender en cualquier momento su participación y retirarse del estudio.

Si bien no se ofrecieron compensaciones que puedan convertirse en incentivos indebidos para aquellas pacientes con recursos económicos limitados, la beneficencia se reflejó en que los datos recogidos de esta investigación ayudó como soporte para futuras guías de manejo que enfatizan la importancia del uso de ASA como profilaxis en gestantes con factores de riesgo para desarrollar PE y así disminuir su prevalencia. Por el principio de Justicia no se realizó distinción alguna de raza, etnia, estrato socioeconómico, lugar de proveniencia o grupo social para la inclusión de las participantes, además que se mantuvo siempre un lenguaje sencillo y de fácil entendimiento incluso para aquellas mujeres con nivel educativo bajo. Por último, la no maleficencia incluyó la ausencia de riesgos para la paciente, pues para el presente trabajo no se tomó ninguna muestra biológica ni se realizó intervenciones distintas a las requeridas dentro de su atención regular; los procedimientos necesarios para el presente estudio estaban contemplados dentro

del protocolo institucional para la atención del trabajo de parto del servicio de Sala de Partos del HUS y se realiza de forma rutinaria en la institución como parte de la atención regular, además que, por ser un diseño retrolectivo, la recolección y análisis de las placentas se efectuó posterior al evento de interés (embarazos con PE). Todo esto supone un adecuado costo-beneficio, pues la participante no se expuso a cambios de su atención regular ni tuvo gastos innecesarios como desplazamientos o consultas adicionales.

Según demanda el Decreto 1377 de 2013 por el cual se reglamenta la Ley Estatutaria 1581 del 2012 del Congreso de la República de Colombia, así como la Resolución de Rectoría de la UIS 1227 de agosto 22 de 2013 de la Universidad Industrial de Santander, mediante la cual se aprueba el *Manual de Procedimientos Administrativos para el Tratamiento de Datos Personales de la Universidad Industrial de Santander*, este estudio garantizó el anonimato, la privacidad y la total confidencialidad de la información personal de cada participante. La información clínica y el reporte histopatológico se obtuvo en formato digital desde la base de datos institucional, les fue asignado un código alfanumérico por el investigador principal y estuvieron resguardados bajo contraseña en una única unidad de almacenamiento de uso exclusivo por el investigador principal, de tal modo que no sea accedido, consultado ni manipulado por terceros. Así mismo se requirieron claves cifradas para el acceso a las tablas donde se consignen los datos y se ejecute el análisis estadístico en los programas de Microsoft Excel® y Epi Info™, también de conocimiento exclusivo por el investigador principal. De todas maneras, a favor de mantener la reserva de todo dato personal, el análisis de la información se realizó de manera colectiva, previo enmascaramiento.

Para la recolección de las variables correspondientes al estudio histopatológico de las placentas, cada muestra examinada fue identificada bajo un código alfanumérico asignado previamente por el departamento de Patología de la UIS, según el protocolo institucional. Este código no guardó relación con el número de historia

clínica ni algún dato personal que permita la identificación de cada paciente. El departamento también está encargado de salvaguardar los bloques y las láminas obtenidas del procesamiento quirúrgico en su archivo, donde se encuentran identificados y organizados según el código previamente asignado.

Según los lineamientos expuestos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, hoy Ministerio de Salud y la Protección Social, por la cual *se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud*, la presente se clasificó como una *Investigación sin riesgo*. Esto dado que los datos se obtuvieron de la lectura de las placentas enviadas para valoración según criterio del médico tratante como parte del protocolo institucional dentro de su atención regular. La evaluación se ejecutó en una instancia distinta a la de su atención de rutina por una médica patóloga con alta experiencia en el campo y fue reportada en un informe escrito basado en los protocolos institucionales e internacionales para el procesamiento, análisis y reporte histopatológico de placentas. Además, en ningún momento el investigador tuvo contacto con las placentas estudiadas ni influencia en las conductas médicas.

Previo al inicio del proyecto, el protocolo de investigación fue analizado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS). Al obtenerse el aval, fue presentado ante el Comité de Ética e Investigación E.S.E. HUS (CEIHUS) y sus recomendaciones fueron atendidas para la ejecución del proyecto.

3.10 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS

La selección y recolección de datos de las pacientes se realizó una vez se contó con la autorización y aprobación del CEINCI-UIS y el CEIHUS. Las pacientes fueron captadas en el servicio de Sala de Partos del HUS y, en caso de cumplir con los criterios de elegibilidad y autorizar su inclusión en el estudio mediante la firma del consentimiento informado, sus historias clínicas se obtuvieron mediante búsqueda directa en el sistema institucional utilizando el número de historia clínica asignado en la base de datos del HUS.

El consentimiento informado se realizó por escrito, en conjunto con una asesoría de aproximadamente 15 minutos con cada participante, donde se contó con la presencia de un testigo mayor de edad. Se explicó de forma clara el contenido de la investigación, los alcances y beneficios de ésta, se responderán preguntas o incertidumbres con respecto al estudio y se solicitó las firmas de cada participante y testigo (ver anexos 2, 3 y 4).

Una vez se obtuvo la autorización, cada historia clínica se descargó y guardó en formato digital .pdf. Además, se protegió por contraseña en una única unidad portátil, que estuvo bajo custodia exclusiva del investigador principal, quien fue el único conocedor de la clave de acceso.

3.11 PLAN DE SELECCIÓN Y RECOLECCIÓN DE LAS PLACENTAS

En el protocolo institucional del servicio de Sala de Partos del HUS, está consignado como procedimiento regular y rutinario, la recolección de todas las placentas de pacientes que desarrollaron PE durante su gestación para estudio histopatológico a cargo del departamento de Patología de la UIS. Se incluyeron así todas las placentas provenientes de las pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad y autorizaron su participación.

3.12 PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS PLACENTAS

Las placentas captadas, así como cualquier otra muestra orgánica que ingresa para estudio al departamento de Patología UIS, fueron rotuladas con un código de secuenciación interno diferente del número de historia clínica y cualquier dato de identificación de la paciente, y fueron procesadas por el patólogo encargado adscrito al HUS como parte del proceso regular.

El departamento ha adoptado el protocolo publicado por el CAP y los estatutos del *Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement*, para el procesamiento macroscópico, análisis microscópico y reporte histopatológico de las placentas⁸. De ese modo, se recolectaron las placentas en fresco o formol tamponado dentro de las primeras dos horas de obtención de la muestra; de no ser posible este tiempo, se guardaron refrigeradas en sala de partos a una temperatura óptima para su preservación y posterior análisis. El estudio de la placenta incluye al menos:

A. *Peso de la placenta* Peso del disco placentario obtenido tras recortar las membranas y el cordón umbilical, incluyendo la anotación de si la placenta era fresco o fijada, pues la fijación podría aumentar del 3% al 6% el peso. Cualquier interrupción de la placa basal se tuvo en cuenta.

B. *Dimensiones del disco placentario*

Se incluyó 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 mínimo y máximo mural.

C. *Descripción del cordón umbilical*

Se incluyó el diámetro medio de la cuerda, longitud, sitio de inserción en relación con el centro/margen de la placenta, determinado mediante la medición de la distancia entre el sitio de inserción y el margen de la placenta más cercano.

Además, la presencia de estenosis y si el cable parece estar hipohelicoidal o hiperhelicoidal.

D. Descripción de las membranas

Se incluyó el color/opacidad e integridad. El registro de la distancia más corta entre el sitio de ruptura hasta el borde de la placenta puede ser útil en algunos casos de placenta previa. Si es circunvalado o circunmarginal, el porcentaje de la circunferencia involucrados debe tenerse en cuenta. Circunvalado puede estar asociado con hemorragia en embarazo temprano y puede mostrar depósitos de hierro en las membranas, a veces con una coloración marrón-amarillenta o marrón. Los pigmentos de hierro y meconio son detectables en la histología.

E. Muestreo del cordón, membranas y disco placentario

Se tomaron mínimo cinco muestras incluidas en al menos cuatro casetes, rotulados con un código alfanumérico asignado para cada caso; por ejemplo, el caso #3857-17 representado en al menos cuatro láminas histológicas, siendo 3857 el número tradicional consecutivo asignado por el departamento de patología y 17, el año de presentado el caso. En algunas ocasiones se asigna una letra secuencial (A, B, C, D) para identificar las muestras de sus análogas.

Las muestras fueron tomadas así: un corte del cordón umbilical ubicado en los primeros 5 cm de la inserción al disco placentario; un corte de la cara fetal de la placenta que abarque el sitio de inserción del cordón umbilical; un corte de placenta de la región más central que abarque principalmente las dos caras (fetal y materna); un corte donde incluyó un rollo de membrana corioamniótica 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 obtendrán de acuerdo a las necesidades de otros hallazgos que sean sugerentes de anormalidad. Cada muestra tuvo unas dimensiones cercanas a 2 cm de longitud o anchura y menos de 0,4 cm de espesor. El estudio microscópico de las láminas de cada caso se realizó en el departamento de patología UIS, donde se anotó la presencia y la clasificación, según lo amerite, de los hallazgos histopatológicos encontrados en el

tejido placentario y cordón umbilical de acuerdo a lo establecido en las variables medidas.

F. Descripción de las lesiones

Las lesiones fueron descritas con un porcentaje estimado del total del volumen del parénquima afectado o medición de las dos dimensiones mayores de dicha lesión. El número de lesiones del mismo tipo o apariencia son contadas y descritas como únicas o múltiples. La localización de las lesiones fue descrita como: central/paracentral o periférica. Las lesiones que son microscópicamente diferentes pueden ser similares macroscópicamente. Un bloque de la lesión debe ser examinado, junto con parénquima normal si es posible, con tres bloques adicionales.

G. Inadecuada perfusión del lecho placentario materno

Los hallazgos macroscópicos incluyeron hipoplasia de la placenta, infarto y hemorragia retroplacentaria. La hipoplasia placentaria se reflejó en un peso de la placenta que es baja para la edad gestacional y el contexto indicado (peso, percentil < 10) y/o un cordón fino (percentil < 10 o diámetro de < 8 mm a término).

Cualquier infarto visto en una placenta de parto prematuro y a término, cualquier infarto de más de 5% no periféricos es descrito. Los resultados microscópicos incluyeron anomalías en el desarrollo de las vellosidades, que pudieron ser separados en la hipoplasia de las vellosidades distal y maduración acelerada de las vellosidades.

H. Mala perfusión vascular fetal

Las lesiones descritas pudieron ser debido a obstrucción en el flujo de sangre fetal que pudo resultar de una serie de condiciones (por ejemplo, lesiones del cordón umbilical, hipercoagulabilidad, complicaciones de la disfunción cardíaca fetal, tales como hipoxia, etc.). Los hallazgos compatibles son la trombosis, vellosidad avascular segmentaria, y cariorrexis estromal vascular de la vellosidad. Otros marcadores posibles, tales como el depósito de fibrina intramural vascular, obliteración o esclerosis muscular del tallo y ectasia vascular, también fueron buscados.

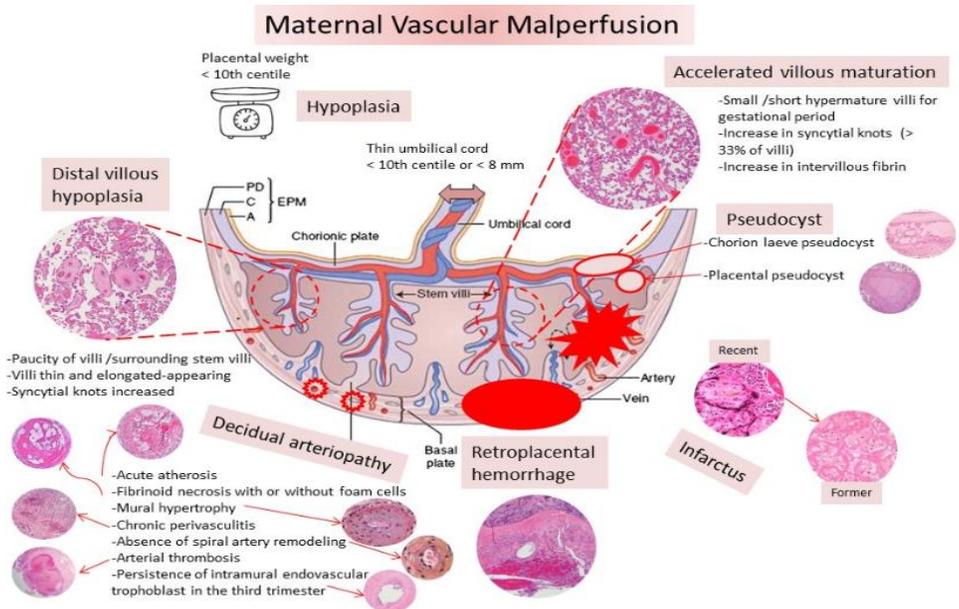


Figura 2. Malperfusión vascular materna;

Fuente: Aurélien Morini @ AnapathResident de Patología 5 año Francia.

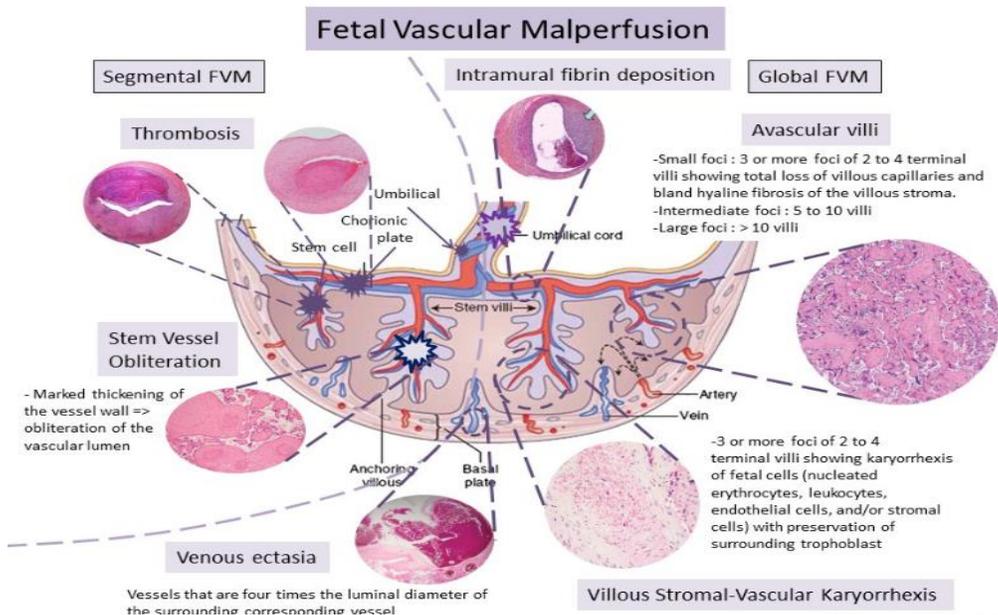


Figura 3. Malperfusión vascular fetal

Fuente: Aurélien Morini @ AnapathResident de Patología 5 año Francia.

I. Reporte histopatológico

Se solicitó permiso por escrito al departamento de Patología de la UIS para acceder a las láminas obtenidas dentro del procesamiento de rutina de cada tejido. Una vez se contó con la autorización, estas fueron revisadas por la Dra. Diana Katherine Sandoval Martínez, médica patóloga y docente de la UIS, adscrita al departamento de Patología de la institución con bastante experiencia en estudios de patología placentaria, quien revisó y redactó un informe histopatológico con los hallazgos encontrados bajo los lineamientos de reporte institucionales, que son acordes a la normativa internacional. Se garantizó su enmascaramiento, pues no tuvo acceso a los datos de identificación ni información clínica respecto a las variables de interés (antecedentes médicos ni farmacológicos). Tampoco se revisó ni modificó el reporte emitido dentro de la atención de rutina por el patólogo adscrito al HUS a cargo de cada caso.

3.13 INSTRUMENTO DE REGISTRO

Se consignaron las variables de interés para cada evento en una plantilla prediseñada en Microsoft Excel® versión 2016, donde se ejecutó una anonimización mediante la asignación de un código alfanumérico de identificación de conocimiento exclusivo por el investigador principal. Posteriormente se exportó al programa Epi Info™ versión 7.2, donde se realizó el análisis estadístico.

3.14 PLAN DE ANÁLISIS

Se correlacionó los hallazgos placentarios de compromiso materno con el tiempo de presentación de la PE y el antecedente de manejo profiláctico con ASA. Las variables de interés se consignaron en una plantilla prediseñada en Microsoft Excel® 2016 y se exportaron a Stata 16.1 (StataCorp LC, Colelge Station, EU). La información se analizó por pares de grupos. Las comparaciones fueron entre los grupos (PE precoz con ASA y sin ASA) y (PE tardía con ASA y sin ASA).

Se realizó por medio de χ^2 o *t* de *student*, según la naturaleza de las variables; se aceptó como significativa cualquier prueba con $p < 0.008$ a manera de corrección de Bonferroni dada las posibles múltiples comparaciones que se pueden hacer.

4. PRODUCTOS ESPERADOS, IMPACTO Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

Los potenciales beneficiarios serán las gestantes, el personal de salud tratante de la consulta de promoción y prevención (control prenatal), médicos generales con atención de maternas y la consulta especializada de ginecología y obstetricia, la academia, la comunidad y el conocimiento científico en general. La relación de los productos esperados, los indicadores y potenciales beneficiarios se resumen en las tablas 4 a 6.

Tabla 4. Generación de nuevo conocimiento

Producto	Indicador	Beneficiario
Al menos un artículo en revista indexada	Carta de aceptación del artículo por el editor de la Revista o copia del artículo publicado	Investigador y comunidad científica
Tesis resultado de investigación	Publicación de la tesis resultado de investigación por la Biblioteca de la Universidad Industrial de Santander	Investigador y comunidad científica

Tabla 5. Fortalecimiento de la comunidad científica

Producto	Indicador	Beneficiario
Formación de un estudiante de especialidad médico-quirúrgica en Ginecología y Obstetricia	Cumplimiento de los requisitos de grado para obtener el título de Especialista en Ginecología y Obstetricia	Investigador, comunidad científica y comunidad civil
Al menos una ponencia en congreso nacional o internacional	Certificado de ponencia por parte del comité organizador del evento	Investigador y comunidad científica
Fortalecimiento de redes de conocimiento en patología y obstetricia	Informe de los hallazgos y resultados en las reuniones académicas del departamento de Ginecología y Obstetricia, así como en las juntas interdepartamentales de perinatología y patología ginecobstétrica	Investigador, comunidad científica y comunidad civil

Tabla 6. Apropiación social del conocimiento

Impacto esperado	Plazo*	Indicador verificable	Supuestos
Formación en personal de investigación	Corto	Formación de estudiante de especialidad en ginecología y obstetricia	Demostrar las habilidades científicas e investigativas, concretando la publicación de los resultados
Generación de nuevos proyectos de investigación	Mediano y largo	Fortalecimiento de líneas de trabajo en patología placentaria en la UIS	Consolidación del área de investigación en patología placentaria y preeclampsia
Impacto de competitividad para la comunidad científica	Mediano y largo	Divulgación de los hallazgos encontrados a la comunidad científica	El reporte de los datos obtenidos será de utilidad para la realizar estudios adicionales y más profundos sobre las medidas de prevención y control de la preeclampsia
Impacto social	Largo	Uso adecuado y racional del ASA en pacientes seleccionadas dentro de la práctica clínica	Publicación y aplicación en protocolos institucionales basados en guías actualizadas con evidencia sobre la prevención y el control de la preeclampsia

*Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)

5. GRÁFICO ACÍCLICO DIRIGIDO

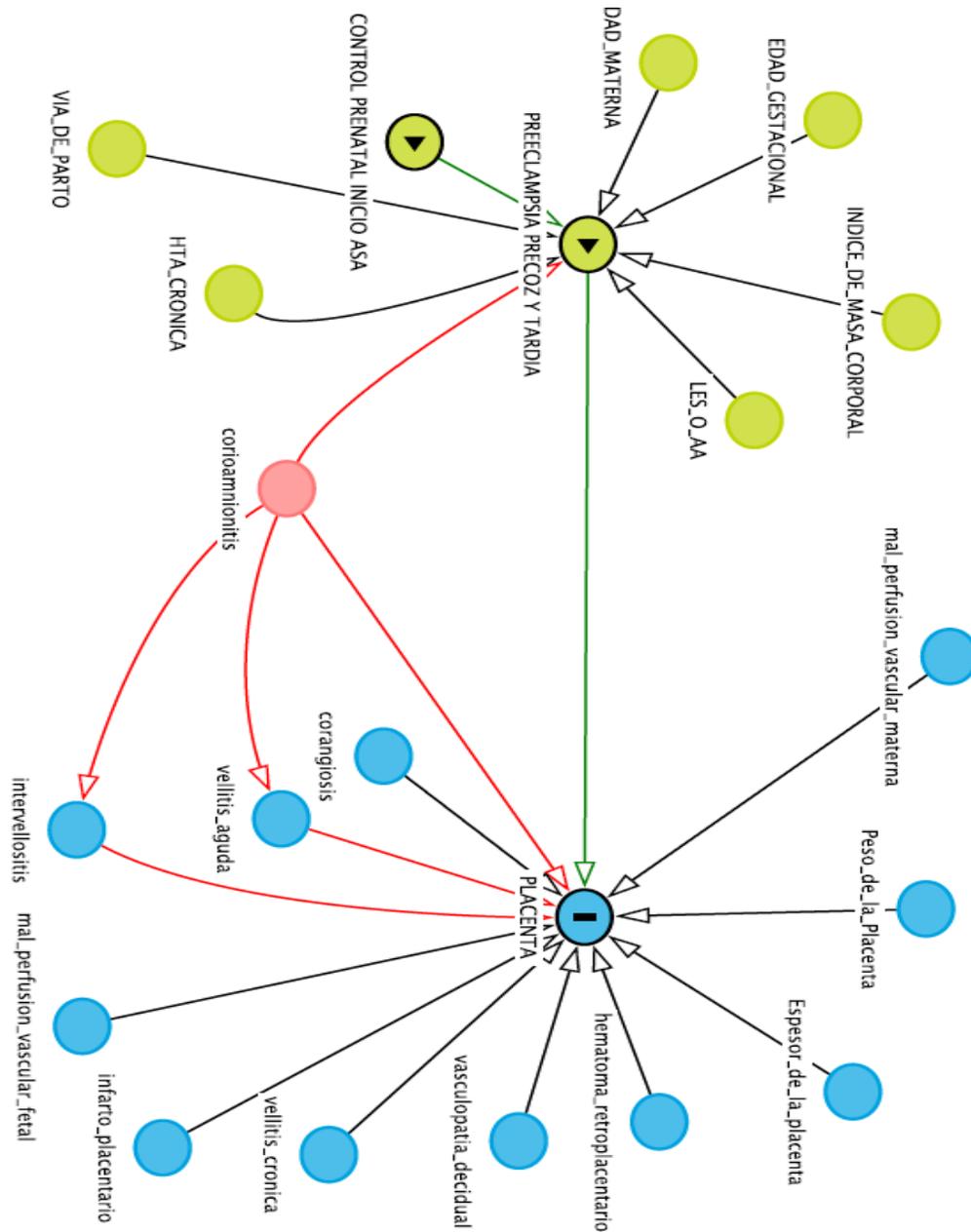


Figura 4. Gráfica acíclica dirigida (DAG) con relación a los factores más el desarrollo de la preeclampsia y los cambios placentarios.

Fuente: autor, a partir de *DAGitty* v. 3.0

6. RESULTADOS

Durante un lapso de 6 años (2015-2020) se captaron 275 pacientes, de las cuales se incluyeron 181 (100%) que cumplían con los criterios de inclusión y se clasificaron en cuatro grupos. Se excluyeron 94 pacientes, 77 por no contar con información sobre el uso o no de ASA; nueve por no registrarse las variables requeridas de la lectura macroscópica de la placenta; ocho por hallazgos compatibles con corioamnionitis subclínica (Figura 5). Las madres se encontraban entre 15 y 46 años (mediana de 28 años; RIQ 21 a 33).

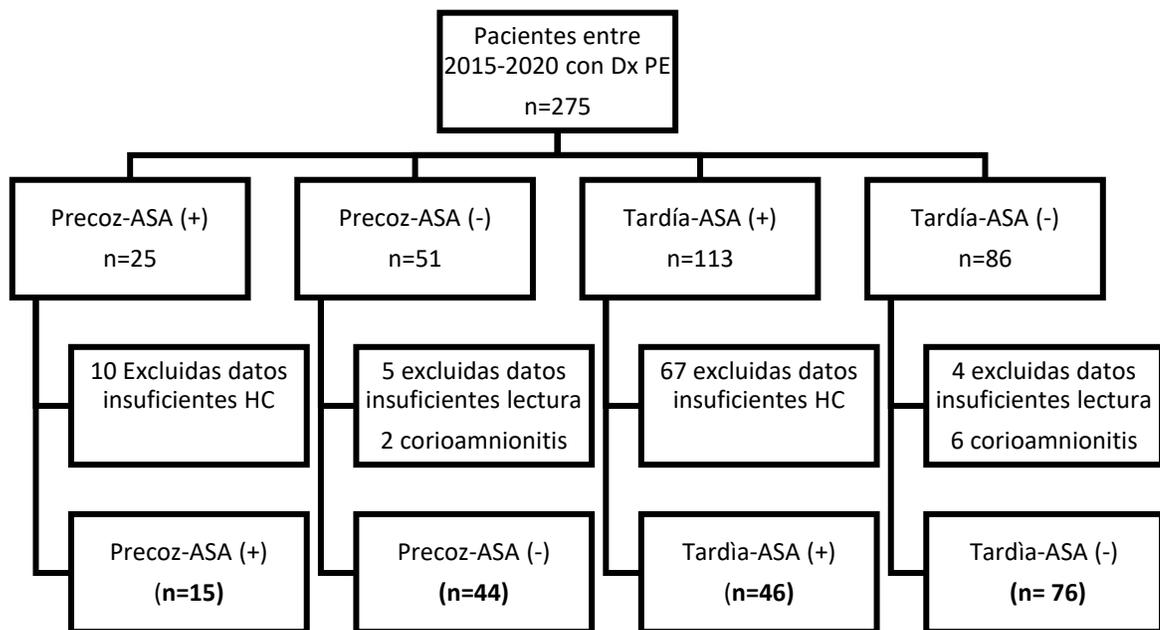


Figura 5. Proceso de conformación de los grupos.

Precoz-ASA (+): Preeclampsia precoz con profilaxis ASA; **Precoz-ASA (-):** Preeclampsia precoz sin profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (+):** Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (-):** Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA. **PE:** preeclampsia.

Antecedentes obstétricos: El cuanto a la paridad se encontró entre 1 y 9 con una mediana de 2, (RIQ 1 a 3 gestaciones). De 181 pacientes 75 (41.4%) eran primigestantes, y 44 (24.3%) tenían primipaternidad. En el grupo Precoz con ASA, siete pacientes (46.6%) tenían control prenatal deficiente (menor de 4 controles) y en el grupo Precoz sin ASA diez pacientes (22.7%).

En la tabla 7 se especifican las características sociodemográficas de las 181 gestantes evaluadas; doce (6.6%) tenían periodo intergenésico mayor a diez años, 66 (36.4%) con antecedente de PE y 40 (23%) tenían historia familiar de PE.

Tabla 7. Distribución de las pacientes según los antecedentes obstétricos en los 4 grupos de investigación

Antecedentes obstétricos	Precoz-ASA(+) (n=15)	Precoz-ASA(-) (n=44)	Valor p	Tardía-ASA(+) (n=46)	Tardía-ASA(-) (n=76)	Valor p
Edad (Me,RIQ)	30 (29-40)	24.5 (21-32)		30.5 (25-35)	24 (21-30)	
Primigestante	2 (13.3%)	27 (61.4%)	0.018	6 (13.0%)	40 (52.6%)	0.001
Primipaternidad	7/14 (50.0%)	10 (22.7%)	0.111	17/39 (43.5%)	10 (13.1%)	0.472
Mortinatos	1 (6.7%)	1 (2.3%)	0.417	4 (8.7%)	2 (2.6%)	0.133
Emb gemelar	0	0		1 (2.2%)	0	0.192
Periodo > 10 años	2 (13.3%)	1 (2.2%)	0.092	4 (8.7%)	5 (6.5%)	0.665
Antecedente de PE embarazo anterior	11 (73.3%)	9 (20.4%)	<0.001	32 (69.5%)	14 (18.4%)	<0.001
Antecedente de PE en la familia	7 (46.6%)	5 (11.3%)	0.003	20/42 (43.4%)	8 (10.5%)	<0.001

Precoz-ASA (+): Preeclampsia precoz con profilaxis ASA; **Precoz-ASA (-):** Preeclampsia precoz sin profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (+):** Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (-):** Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA. **PE:** preeclampsia, **Me:** mediana, **RIQ:** rango intercuartil.

La mayoría de primigestantes se presentaron en los grupos que no recibieron ASA ($p=0,018$). Es más frecuente encontrar pacientes con profilaxis con ASA que sean multíparas, debido a que varias de ellas tienen antecedente de PE en gestaciones anteriores (PE precoz con ASA 73.3% y PE tardía con ASA 69.5% con $p= <0.001$).

Se registraron mayor número de casos de antecedente familiar de PE en los grupos de PE precoz con ASA ($p=0.003$) y PE tardía con ASA ($p=0.001$).

Enfermedades crónicas concomitantes: De las 181 pacientes, la patología más frecuente fue HTA. Se presentaron un mayor número de casos en los grupos de PE precoz con ASA (73.3%) y PE tardía con ASA (47.8%). El resto de patologías y su distribución en los diferentes grupos se describen en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución de las pacientes con PE y patologías asociadas en los 4 grupos de investigación

<i>PATOLOGÍA</i>	Precoz-ASA (+) (n=15)	Precoz-ASA (-) (n=44)	Tardía-ASA (+) (n=46)	Tardía-ASA (-) (n=76)
SAAF	1 (6.6%)	0	2 (4.3%)	0
LES	1 (6.6%)	0	1 (2.1%)	1 (1.3%)
HTA	11 (73.3%)	5 (11.3%)	22 (47.8%)	1 (1.3%)
Diabetes Tipo 1	1 (6.6%)	1 (2.2%)	1 (2.1%)	0
Tipo 2	0	0	2 (4.3%)	1 (1.3%)
Déficit Proteína S-C	2 (13.3%)	0	5 (10.8%)	0
Enfermedad renal crónica	0	2 (4.5%)	0	1 (1.3%)

Precoz-ASA (+): Preeclampsia precoz con profilaxis ASA; **Precoz-ASA (-):** Preeclampsia precoz sin profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (+):** Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (-):** Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA. **SAAF:** síndrome de anticuerpo antifosfolípidos; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **HTA:** hipertensión arterial crónica.

Datos clínicos relacionados con la PE: El tiempo de aparición de la PE precoz con ASA fue de 32 semanas (RIQ 31 a 33) y PE precoz sin ASA de 33 semanas (RIQ 30 a 34) respectivamente. En los grupos de PE tardía no hubo diferencias con una mediana de 37 semanas (RIQ 36 a 39). Las pacientes con PE con criterios de severidad fueron 147/181 (81.22%); 55/59 (93.2%) pacientes con PE precoz fueron severas y 92/122 (75.4%) PE tardías con criterios de severidad.

Tabla 9. Distribución de las pacientes según tiempo de aparición de la PE, presencia de criterios de severidad y vía de finalización de la gestación en los 4 grupos de investigación.

	Precoz-ASA (+) (n=15)	Precoz-ASA (-) (n=44)	Tardía-ASA (+) (n=46)	Tardía-ASA (-) (n=76)
Semana de aparición de la PE (Me,RIQ)	32 (31-33)	33 (30-34)	37 (36-38)	37 (36-39)
PE severa	14 (93.3 %)	41 (93.1%)	42 (91.3%)	50 (65.7%)
Parto vaginal	1 (6.6%)	2 (4.5%)	10 (21.7%)	16 (21.0%)
Cesárea	14 (93.3%)	42 (95.4%)	36 (78.2%)	60 (78.9%)

Precoz-ASA (+): Preeclampsia precoz con profilaxis ASA; **Precoz-ASA (-):** Preeclampsia precoz sin profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (+):** Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (-):** Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA. **PE:** preeclampsia, **Me:** mediana, **RIQ:** rango intercuartil.

Uso de ASA. El inicio de ASA para el grupo de PE precoz tuvo una mediana de 13 semanas con (RIQ 10 a 18). Un total de once pacientes iniciaron ASA por encima de la semana 16 de gestación. La semana de suspensión para este grupo tuvo una mediana de 31 con (RIQ 29-33). Con una duración de 19 semanas (RIQ 14 a 22).

Para el grupo de PE tardía el inicio de profilaxis fue 12 semanas (RIQ 10 a 16) y la semana de suspensión tuvo una mediana de 36 semanas (RIQ 35 a 37) con una duración de 24 semanas (RIQ 20 a 26) presentándose en este grupo un mayor tiempo de consumo del ASA.

Descripción según la lectura macroscópica de la placenta: Se recopilaron los hallazgos macroscópicos de las placentas y la existencia o no de alteraciones que nos sugieran malperfusión vascular materna y fetal en los cuatro grupos. Estas se encuentran consignadas a continuación ver tabla 10-11.

Tabla 10. Distribución de las pacientes según la caracterización macroscópica de la placenta en los 3 grupos de PE.

Características	lectura	PE precoz (N=59)	PE tardía (n=122)	PE Total (n=181)
MACRO de las placentas.				
Peso de la placenta				
Percentil mayor a 10		22 (37.2%)	55 (45.0%)	77 (42.5%)
Percentil <10		37 (62.7%)	67 (54.9%)	104 (57.4%)
Diam cordón < percentil 10		13 (22.0%)	7(5.7%)	20 (11.0%)
Estenosis del cordón umbilical		0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
Infarto cara materna de la placenta		13 (22.0%)	12 (9.8%)	25 (13.8%)
Hematoma retroplacentario		3 (5.0%)	10 (8.1%)	13 (7.1%)

PE precoz: Preeclampsia precoz; **PE tardía:** Preeclampsia tardía; **PE total:** número de Preeclampsia totales; **Diam cordón:** Diámetro del cordón. **MACRO:** macroscópica.

Tabla 11. Distribución de las pacientes según la caracterización macroscópica de la placenta en los 4 grupos de investigación.

Características	Precoz- ASA(+) (n=15)	Precoz- ASA(-) (n=44)	Valor p	Tardía- ASA(+) (n=46)	Tardía- ASA(-) (n=76)	Valor p
Peso Percentil mayor a 10	7 (46.7%)	15 (34.1%)	0.665	23 (50.0%)	32 (42.1%)	0.636
Percentil 3-10	4 (26.6%)	13 (29.5%)		8 (17.4%)	13 (17.1%)	
Percentil menor del 3	4 (26.7%)	16 (36.3%)		15 (32.6%)	31 (40.8%)	
Diámetro del cordón umbilical (Me; RIQ)	1.2 (1.1-1.3)	1.0 (0.8-1.3)		1.2 (1.0-1.3)	1.2 (1.0-1.3)	
< percentil 10	1 (6.6%)	12 (27.2%)	0.322	0	7 (9.2%)	0.238
Estenosis cordón	0	0		1 (2.1%)	0	0.197
Infarto cara materna placenta	2 (13.3%)	11 (25.0%)	0.346	4 (8.7%)	8 (10.5%)	0.742
Hematoma retroplacentario	1 (6.6%)	2 (4.5%)	0.747	6 (13.0%)	4 (5.2%)	0.129

Precoz-ASA (+): Preeclampsia precoz con profilaxis ASA; **Precoz-ASA (-):** Preeclampsia precoz sin profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (+):** Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (-):** Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA. **PE:** preeclampsia, **Me:** mediana, **RIQ:** rango intercuartil.

En la tabla 11 se resumen las características macroscópicas de las placentas. Un total de 104/181 placentas (57.4%) presentaron bajo peso y 20/181 (11.0%) diámetro del cordón por debajo del percentil diez. Se presentó un caso de estenosis del cordón en el grupo PE tardía. Se tuvo un mayor número de hallazgos anatomopatológicos para diagnóstico de malperfusión vascular materna en el grupo de PE precoz.

Descripción según la lectura microscópica de la placenta. Con respecto a la vasculopatía decidual se presentó en un 33.3% en el grupo PE precoz con ASA y 29.5% para PE precoz sin ASA con una ($p=0.783$); para los grupos de PE tardía con ASA 10.8%, sin ASA un porcentaje mayor de 14.4% y una ($p=0.568$). La necrosis fibrinoide se presentó en un 6.6% en el grupo de PE precoz con ASA y 18.1% en precoz sin ASA; para el grupo de PE tardía con ASA 6.5% y sin ASA 7.8%, siendo mayor el porcentaje en el grupo sin ASA. La proliferación de nodos sincitiales en el grupo de PE tardía con ASA fue de 15.2% vs tardía sin ASA 23.6%, con una diferencia estadística de $p=0.013$, siendo mayor el número de casos presentados en el grupo de PE tardía que no recibió ASA.

Con respecto al aumento de la fibrina perivillositaria en los grupos de PE tardía con ASA fue de 19.5% y sin ASA de 40.7% se tuvo diferencia estadística con una $p=0.016$. Los casos de infarto en la cara fetal de la placenta fueron mayores en el grupo PE tardía sin ASA con una ($p=0.008$). Las demás variables de la lectura microscópica se encuentran descritas en la tabla 7. Los criterios diagnósticos para clasificación de malperfusión vascular materna que se tuvieron en cuenta, se encuentran referenciados en la Figura 2 y los criterios de malperfusión vascular fetal se encuentran descritos en la Figura 3.

Tabla 12. Distribución de las pacientes según la caracterización microscópica de la placenta en los 4 grupos de investigación.

<i>Características lectura MICRO de las placentas.</i>	<i>Precoz-ASA(+) (n=15)</i>	<i>Precoz-ASA(-) (n=44)</i>	<i>Valor p</i>	<i>Tardía-ASA(+) (n=46)</i>	<i>Tardía-ASA(-) (n=76)</i>	<i>Valor p</i>
Vasculopatía decidual	5 (33.3%)	13 (29.5%)	0.783	5 (10.8%)	11 (14.4%)	0.568
Aterosis Aguda	0	2 (4.5%)	0.401	1 (2.1%)	0	0.197
Necrosis fibrinoide	1 (6.6%)	8 (18.1%)	0.284	3 (6.5%)	6 (7.8%)	0.779
Deposito fibrinoide difuso	1 (6.6%)	3 (6.8%)	0.103	4 (8.7%)	15 (19.7%)	0.984
Infarto piso placentario cara materna	0	1 (2.2%)	0.556	2 (4.3%)	0	0.067
Maduración vellositaria acelerada	9 (60.0%)	20 (45.4%)	0.330	2 (4.3%)	2 (2.6%)	0.606
Hipoplasia vellosa distal (placentas < de 32 sem)	7 (46.6%)	20 (45.4%)	0.935	0	3 (3.9%)	0.172
Corangiosis	5 (33.3%)	19 (43.1%)	0.503	18 (39.1%)	31 (40.7%)	0.856
Trombosis vasos fetales	0	0	0	4 (8.7%)	1 (1.3%)	0.046
Vellosidades avasculares	1 (6.6%)	3 (13.6%)	0.471	11 (23.9%)	22 (28.9%)	0.544
Deposito fibrinoide intramural	0	3 (6.8%)	0.299	5 (10.8%)	4 (5.2%)	0.251
Cariorrexis estromal	0	4 (9.0%)	0.226	6 (13.0%)	3 (10.5%)	0.672
Obliteración vasos vellosidades troncales	1 (6.6%)	7 (15.9%)	0.367	11 (23.9%)	22 (28.9%)	0.544
Fallo en la maduración vellositaria	0	1 (2.2%)	0.556	2 (4.3%)	7 (9.2%)	0.319
Sugestiva de vellitis crónica	1 (6.6%)	5 (11.3%)	0.603	3 (6.5%)	2 (2.6%)	0.294
Necrosis laminar coriodecidual	2 (13.3%)	7 (15.9%)	0.811	6 (13.0%)	17 (22.3%)	0.202
Vacuolizacion del corion	2 (13.3%)	5 (11.3%)	0.839	2 (4.3%)	4 (5.2%)	0.821
Aglutinación vellositaria	6 (40.0%)	18 (40.9%)	0.951	14 (30.4%)	34 (44.7%)	0.117
Proliferación de nodos sincitiales	7 (46.6%)	14 (31.8%)	0.603	7 (15.2%)	18 (23.6%)	0.013
Aumento de la fibrina perivellositaria	3 (20.0%)	15 (34.0%)	0.306	9 (19.5%)	31 (40.7%)	0.016
Hematoma retroplacentario	4 (26.6%)	4 (9.0%)	0.086	4 (8.7%)	6 (7.8%)	0.876
Calcificaciones placentarias	2 (13.3%)	10 (22.7%)	0.435	10 (21.7%)	21 (27.6%)	0.469
Infarto cara fetal de la placenta	3 (20.0%)	10 (22.7%)	0.826	1 (2.1%)	14 (18.4%)	0.008
Perivasculitis linfocitaria decidual	1 (6.6%)	5 (11.3%)	0.300	12 (26.0%)	7 (9.2%)	0.261

Precoz-ASA (+): Preeclampsia precoz con profilaxis ASA; **Precoz-ASA (-):** Preeclampsia precoz sin profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (+):** Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA; **Tardía-ASA(-):** Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA. **PE:** preeclampsia.

Se realizó un análisis multivariado tomando las variables existentes para clasificar los diagnósticos de malperfusión vascular materna y malperfusión vascular fetal, en los cuatro grupos de investigación. En 69 placentas (38.1%) se observó malperfusión vascular materna, ocho en el grupo de PE precoz con ASA, 20 en el grupo PE precoz sin ASA con un valor de ($p=0.598$) y en el grupo de PE tardía con ASA 15 y sin ASA 26 con un valor de ($p=0.856$). No se encontraron diferencias estadísticas en ninguno de los dos grupos de comparación. En cuanto a malperfusión vascular fetal en primer grado, se encontró un total de 36 (19.8%) placentas, una en el grupo de PE precoz con ASA, siete en el grupo de PE precoz sin ASA, doce en el grupo de PE tardía con ASA y 16 en el grupo de PE tardía sin ASA.

Para malperfusión fetal en segundo grado se encontraron un total de cuatro (2,2%) placentas: un caso en el grupo de PE precoz sin ASA, ningún caso en el grupo de PE precoz con ASA, uno en el grupo de PE tardía con ASA y dos en PE tardía sin ASA. Los valores de p no fueron estadísticamente significativos en los grupos de PE precoz ($p=0.543$) y PE tardía ($p=0.810$) ver tabla 13.

Tabla 13. Distribución de las pacientes según los desenlaces de la lectura placentaria en los 4 grupos de investigación.

	<i>Precoz-ASA(+)</i> (<i>n=15</i>)	<i>Precoz-ASA(-)</i> (<i>n=44</i>)	<i>Valor p</i>	<i>Tardía-ASA(+)</i> (<i>n=46</i>)	<i>Tardía-ASA(-)</i> (<i>n=76</i>)	<i>Valor p</i>
Malperfusión VASCULAR materna presente	8 (53.3%)	20 (45.4%)	0.598	15 (32.6%)	26 (34.2%)	0.856
Malperfusión VASCULAR materna No presente	7 (46.6%)	24 (54.5%)		31 (67.3%)	50 (65.7%)	
Malperfusión VASCULAR fetal No presente	14 (93.3%)	36 (81.8%)	0.543	33 (71.7%)	58 (76.3%)	0.810
Vasc- Grado I (uno)	1 (6.6%)	7 (15.9%)		12 (26.0%)	16 (21.0%)	
Vasc- Grado II (dos)	0	1 (2.2%)		1 (2.1%)	2 (2.6%)	

Precoz-ASA (+): Preeclampsia precoz con profilaxis ASA; **Precoz-ASA (-):** Preeclampsia precoz sin profilaxis con ASA; **Tardía-ASA (+):** Preeclampsia tardía con profilaxis con ASA; **Tardía-ASA(-):** Preeclampsia tardía sin profilaxis con ASA. **PE:** preeclampsia, **Vasc- Grado:** Vasculopatía Grado.

7. DISCUSIÓN

El proceso normal de maduración placentaria involucra cambios regresivos y degenerativos como son: calcificaciones, infartos y depósitos de fibrina entre otros que son evidentes en las placentas de término. Thompson y cols, reportaron hasta un 5% de vellosidades intermedias inmaduras en placentas de pacientes sin patología.²¹ En las placentas de pacientes con PE, se han descrito múltiples hallazgos anatomopatológicos que configuran un espectro de lesiones características. Weiner y cols, reportan en un estudio comparativo con 243 placentas de mujeres con PE severa y síndrome de HELLP, el 14% tenían hipoplasia y 37% otros hallazgos como hematomas retroplacentarios o marginales, aterosclerosis aguda, e hipertrofia mural. Los cambios a nivel de las vellosidades asociados a malperfusión vascular materna (incremento de los nodos sincitiales, aglutinación vellositaria, depósitos fibrinoides intervlositarios, hipoplasia vellosa distal, e infartos parenquimatosos) se describieron en un 48.6%.²²

En nuestra búsqueda de evidencia científica no encontramos un estudio donde se describa el uso profiláctico de ASA en las pacientes con PE y el impacto que pueda tener este fármaco en los hallazgos anatomopatológicos de las placentas; por lo que este estudio tiene como objetivo describir estos hallazgos, partiendo del precepto de que no todas las placentas de pacientes con PE presentan alteraciones. Los depósitos fibrinoides y la necrosis fibrinoide vellositaria se ha reportado hasta en un 10% en placentas normales, el edema vellositario menor del 3%, fibrosis estromal menor del 4%, Trombosis intervlososa 6% y los infartos hasta un 8%.²⁴

En relación con la evolución clínica de las pacientes, se encontró que el 93.2% de las gestantes de los grupos de PE precoz, desarrollaron criterios de severidad independiente del consumo de ASA, resultado esperado teniendo en cuenta que la PE precoz tiende a cursar con mayor grado de complicaciones tanto maternas como

fetales. Lisonkova y cols, reportaron en su estudio de investigación una prevalencia de 42.1 muertes por cada 100.000 gestantes en las pacientes con PE precoz y 11.2 muertes por cada 100.000 en las pacientes con PE tardía, en comparación con 4.2 muertes por cada 100.000 gestantes sin PE.⁷En el presente estudio llama la atención que en el grupo de PE tardía con ASA fue mayor el número de casos de PE con criterios de severidad (91.3%), resultado no esperado pero que podría estar relacionado con los factores de riesgo maternos para desarrollar PE y no al uso de la profilaxis con ASA.^{21,22,7}

El hallazgo macroscópico de hipoplasia placentaria, que es un criterio para malperfusión vascular materna, fue mayor en los grupos de PE precoz en un 62.7% en comparación con los grupos de PE tardía 54.9%, sin embargo, al realizar la comparación entre el uso o no de ASA para los cuatro grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.665$) y ($p=0.636$). Este hallazgo se encuentra a favor de la evidencia científica donde se conoce que las placentas de pacientes con PE precoz tienen mayores alteraciones que las tardías y nuestro estudio sugiere que esta relación no se modifica por el uso del ASA. Esto podría sugerir que una vez que ocurren los cambios anatomopatológicos de las placentas de pacientes con preeclampsia, no se revierten en las pacientes que reciben profilaxis con ASA.

Sin embargo, se requieren más estudios que involucren una población gestante de riesgo, que fue manejada con ASA profiláctica y que no desarrollo PE, para evaluar el rol de este fármaco como preventivo.

Se reportó un total de 20/181 placentas (11.0%) con un diámetro del cordón menor del percentil 10 con un número mayor de casos en el grupo PE precoz (22.0%) versus PE tardía (5.7%). Se observó un mayor número de casos de infarto de la cara materna en las placentas de PE precoz como era de esperarse y la presencia de hematoma retroplacentario fue mayor en los grupos de PE tardía. Al realizar el análisis de los cuatro grupos en relación con el uso de ASA no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas, para el grupo de PE precoz $p=0.322$ y para PE tardía $p=0.238$.

Con respecto a los hallazgos microscópicos de las placentas de las pacientes con PE precoz con ASA se encontró vasculopatía decidual en 5/15 casos, 1/5 con depósito fibrinoide difuso, 1/5 con necrosis fibrinoide y ningún caso de aterosclerosis aguda, a su vez en el grupo de PE precoz sin ASA se observó 13/44 con vasculopatía decidual, 8/13 con necrosis fibrinoide, 3/13 con depósito fibrinoide difuso y 2/13 con aterosclerosis aguda. Aunque el valor de p no fue significativo, es importante resaltar que la vasculopatía decidual es un espectro de lesión vascular donde la alteración inicial es la persistencia del músculo liso en las paredes y las alteraciones generadas por vasoconstricción sostenida (complicación) producen en sus estadios tempranos necrosis fibrinoide y en sus formas más graves aterosclerosis aguda. Esta progresión se vio reflejada en mayor proporción en los grupos de PE que no se encontraban recibiendo ASA.

La proliferación de nodos sincitiales es un hallazgo sugestivo de hipoxia e hipoxemia como lo describió Stanek en su revisión.²³ En nuestro estudio se observó en 7/15 casos con PE precoz con ASA, 14/44 casos con PE precoz sin ASA, 7/46 casos con PE tardía con ASA y 18/76 casos con PE tardía sin ASA. Observando hallazgos similares en los grupos de PE precoz y una diferencia significativa para el grupo de PE tardía ($p=0.013$). Nuestros resultados son superiores a los descritos por Weiner E y cols, quienes reportaron una prevalencia del 6.8% a 12.9% en placentas normales.²² Este hallazgo también se ha descrito en placentas de pacientes con fetos con RCIU y en madres con diabetes.⁹

El aumento de fibrina perivillositaria en los grupos de PE tardía con ASA fue de 19.5% y sin ASA 40.7% con una diferencia estadística de $p=0.016$. Hallazgo patológico que sugiere hipoxia e hipoxemia fetal, siendo más frecuente los casos en el grupo de PE tardía sin profilaxis con ASA.²³ El infarto de la cara fetal de la placenta

fueron mayores en el grupo PE tardía sin ASA con una ($p=0.008$). Esto demuestra tres hallazgos estadísticamente significativos de presencia de hipoxia e hipoxemia fetal relacionado al grupo de PE tardía sin ASA.

Una de las fortalezas del presente estudio es la evaluación de 30 variables histopatológicas y 15 variables clínicas de la descripción de las pacientes, que otorgan una visión más completa de los hallazgos anatomopatológicos de las placentas en las pacientes con PE. Hasta la fecha del análisis de nuestros resultados es el único trabajo disponible en la literatura que compara los hallazgos anatomopatológicos de las placentas de pacientes con PE entre precoz y tardía y el uso de ASA profiláctica con dosis de 100 mg día.

Es necesario complementar nuestros resultados con un grupo control de pacientes que recibieron ASA por tener factores de riesgo y no desarrollaron ningún tipo de PE.

La baja captación de placentas en pacientes con PE precoz con ASA, obedece a la reducción del riesgo que se ha demostrado en la literatura con el uso de ASA profiláctica.^{17,18} Aunque solo tener 15 placentas en este grupo puede ser una limitante al comparar con 44 del grupo de PE precoz sin ASA. Por lo que en las variables donde no se encontró significancia estadística, pudo estar influenciada por el número del tamaño de muestra. El valor límite para cada brazo del estudio era de 44 placentas, por lo que se pretendió darle consistencia al estudio, aumentando el tamaño de muestra en los grupos restantes para disminuir el sesgo de confusión. Otra limitante fue las restricciones dadas por el gobierno colombiano en relación a la pandemia por el virus Covid-19, para la atención en salud, que influyo en la captación de las pacientes que recibían profilaxis con ASA, dado que se disminuyeron sus controles prenatales y no algunas no tenían posibilidad de desplazarse para estos. Se encontraron historias clínicas donde las pacientes tenían factores de riesgo mayores e intermedios para hacer PE, donde el profesional

de salud que las atendió no inició la profilaxis oportuna con ASA como indican las guías del Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano. Se excluyeron historias clínicas con antecedentes incompletos con respecto al uso de ASA que no se encontraban diligenciados. El no contar con los desenlaces de los recién nacidos en relación con los hallazgos anatomopatológicos de las placentas encontradas, podría limitarnos el valor clínico de las variables y de sus efectos deletéreos en el feto, por lo que sugerimos realizar un nuevo estudio adicionando estos datos.

En conclusión, nuestro estudio brindó aportes importantes como es la frecuencia mayor de hipoplasia placentaria en los grupos de PE precoz y la cual no se ve modificada por el uso de ASA. Además, se demostró en las comparaciones de los grupos, que la PE tardía que no recibió ASA se asoció a un mayor número de nodos sincitiales, fibrina perivillositaria y a infartos de la cara fetal de la placenta. Que podría existir una asociación en relación con las complicaciones maternas o desenlaces perinatales desfavorables. Para esto se requeriría realizar más estudios comparando las placentas de pacientes PE y el desenlace de los neonatos. En el estudio surgió una hipótesis con base a los resultados que nos permiten sugerir que el ASA puede tener dos comportamientos distintos. En la PE precoz podría tener más efecto antitromboexano y en la PE tardía mayor efecto antiinflamatorio. Para esto es necesario realizar a futuro más investigaciones que involucren el ASA. Uno de los estudios de mayor impacto es el proyecto ASPRE. Este referencio que el uso de ASA a dosis de 150 mg iniciada entre semana 11-14 de gestación hasta las 36 semanas, redujo la prevalencia de aparición de PE menor de 37 semanas gestación en un 60 %. Pero no mostro significancia con las pacientes que presentaron PE con embarazos a término y los datos de PE en menores de 34 semanas no fueron concluyentes (odds Ratio 95% or 99% CI 0.62 (0.34–1.14). Nuestro estudio utilizo profilaxis con ASA a dosis de 100 mg al día, basados en los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano. Se plantea las posibilidades de nuevas investigaciones usando una dosis de ASA de 150 mg.

BIBLIOGRAFÍA

BARTSCH, Emily, MEDCALF, Karyn, PARK, Alison, RAY, Joel: *Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies*; (Internet), *BJM* 2016 (Consultado el 08 de Noviembre 2018); 353:i1753:1-7.

BRIEN, Mario, LAROSE, jhon, GREFFARD, Kevin, JULIEN, Pablo, BILODEAU, Jairo: *Increased placental phospholipase A2 gene expression and free F2-isoprostane levels in response to oxidative stress in preeclampsia*, (Internet); (Consultado el 17 de Julio 2018); Canada Departement de Medecine, Faculte de Medecine 2017, Canada, (1): 54-62.

BÚJEZ, Rodriguez, GONZÁLEZ, Blanco, TORRES, Nieto: *Intervellositis histiocítica crónica y aborto de repetición*. 2002. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 45(2): 72–5. Disponible en: doi:10.1016/s0304-5013(02)757348.

BURTON, Graham, JAUNIAUX, Eric: *Placental oxidative stress: From miscarriage to preeclampsia*, (Consultado el 3 de Abril 2018); *J Soc Gynecol Investig* 2004 (Internet), 11(6):342-352. Disponible en: doi:10.1016/j.jsigi.2004.03.003.

CASTEJON, Olivar, LÓPEZ, Ángela, PÉREZ, Luis: *Presencia de alteraciones histopatológicas en vellosidades placentarias normales en Maracay (Venezuela)*. *FECOLSOG* Vol.60 (3) 2009; 242-244.

COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE Society for Maternal-Fetal Medicine; *Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy*, July 2018; ACOG committee opinión. Number 743,132(1): e45-e51.

ESKENAZI, Brenda, FENSTER, Laura, SIDNEY, Stephen: *Multivariate analysis of risk factors for preeclampsia*, (Consultado el 20 de Diciembre 2018); JAMA 1991, (266):237–241. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/386464>.

GALAN, Hernan, GROBMAN, Wraig: *Fetal growth restriction, clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists number Fetal*. Am Coll ACOG (Internet); 2013 (Consultado 11 Noviembre 2018); 139(2):406-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635765>

KHONG Yee, MOONEY, Eqghan: *Sampling and definitions of Placental lesions*, Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. 2016; College of American Pathologists; Archives of Pathology and Laboratory; Medicine 140(7): 698-713.

LEFEVRE, Michael, SIU, Albert, PETERS, James, DOMINGO, Kirsten, BAUMANN, Linda, CURRY, Susan, DAVIDSON, Karina: *Final recommendation statement: low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: preventive medication*. U.S, Preventive Services Task Force (Internet) December 2016. (Consultado 25 Agosto 2018).

LISONKOVA, Sarka, JOSEPH, Kevin: *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease*, (Consultado el 04 de Junio 2018), *Am J Obstet Gynecol*, 2013 (Internet) 209(6):544.e1-544.e12. Disponible en: doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019.

LISONKOVA, Sarka, SABR, Yasser, MAYER, Chantal, YOUNG, Carmen, SKOLL, Amanda, JOSEPH, Karoll: *Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset Preeclampsia*. OVID (Internet); *Obstet Gynecol*. 2014 (Consultado 13 de Septiembre 2018); 124(4):771-81. Disponible en: doi:10.1097/AOG.00000000000000472.

PEÑARANDA, William, ARRIETA, Orlando, YANCES, Benjamin: *Manejo activo del alumbramiento con misoprostol sublingual en Colombia*. FECOLSOG (Internet). 2002; (Consultado 15 Mayo 2018); 53 (1). Pag1-2. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/655>

RIVERA, Marco: *Historia de la Medicina La Aspirina*. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, Diciembre de 2002; (Internet); (Consultado el 23 Septiembre 2018); 2 (2): 46-8. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/numanteriores/revmedica_vol2_num2/articulos/aspirina.html

ROBERTS, James, AUGUST, Phyllis, BAKRIS, George, BARTON, Jhon, DRUZIN, Maurice, GRANGER, Joey: *Hypertension Pregnancy Induced Practice guideline*, ACOG (Internet). 2013; (Consultado 22 Nov 2018) (2): 3-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

ROBERTS, James, AUGUST, Phyllis, BAKRIS, George, BARTON, Jhon, DRUZIN, Maurice, GRANGER, Joey: *Hypertension, Pregnancy- Induced- Practice guideline wq 244*], ACOG (Internet). 2013; (Consultado 22 Nov 2018) (2): 22-44. Disponible en: <https:// www.ncbi.nlm.nih.gov>

ROLNIK, Daniel, WRIGHT, Dennis, POON, Liona, SYNGELAKI, Argyro, MATAALLANA, Paco, AKOLEKAR, Ranjit.: *ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia*, by European Union, ISUOG, 2017 (Internet). (Consultado el 12 Octubre 2018); 5(4): 492-95.

ROLNIK, Daniel, WRIGHT, Dennis, POON, Liona, SYNGELAKI, Argyro, MATAALLANA, Paco, AKOLEKAR, Ranjit: *Aspirin versus placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia*. NEJM (Internet) (Consultado el 13 Enero 2021); 2017; 613-622. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa1704559

SÁNCHEZ, Ivan, RODRÍGUEZ, Andrea, VIDAL, Constanza, GUIO, Jairo, OSPINA, Arturo, CRUZ, Luz, MERCHAN, Vela: *Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento del embarazo, parto o puerperio*. MINSALUD; 2013; Guías. 11-15 (2):40-6.

STANEK, Jerzy: *Hypoxic Patterns of Placental Unjury A review*, (Arch Pathol Lab Med. 2013 (Internet).(Consultado el 10 Diciembre 2020);137:706–720. Disponible en: doi 10.5858/arpa.2011-0645-RA.

THOMPSON, Jhon, IRGENS, Lorens, SKJAERVEN, Flor, RASMUSSEN. Stéphanie: *Placenta weight percentile curves for singleton deliveries*. BJOG 2007; (Internet), 114: 715-720.

VEST, Amanda, CHO, Leslie: *Hypertension in pregnancy*; (Consultado el 19 de Agosto 2018), Journal Cardiol Clin 2012, (30):407-423. Disponible en: Elsevier Inc.doi:10.1016/j.ccl.2012.04.005.

WEINER, Eran, SCHREIBER, Letizia, GRINSTEIN, Ehud, FELDSTEIN, Ohad, RYMER, Noa: *The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome*. ElsevierPlacenta 47 2016; 99-104.

XU, Bey, SHANMUGALINGAM, Renuka, CHAU, Katrina: *The effect of acetylsalicylic acid (Aspirin) on trophoblast-endothelial interaction in vitro*. Journal of Reproductive Immunology. (Internet); 2017 (Consultado el 07 Mayo 2018)124: 54-61. Disponible en: Elsevier <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.044>

ANEXOS

Anexo A. Instrumento de medición integrado.

VARIABLE	VALOR						
Clínica materno-fetal							
1. Numero de quirúrgico (N-año)							
2. Edad materna (años)							
3. Formula obstétrica	G:	P:	C:	A:	M:	V:	
4. Presencia de LES	SI			NO			
5. Presencia de AA	SI			NO			
6. Hipertensión Crónica	SI			NO			
7. Embarazo múltiple	SI			NO			
Estudio macroscópico de la placenta							
8. Peso de la placenta (g)							
9. Medida de disco Placentario (cm)							
10. Diámetro del cordón							
11. Longitud del cordón							
12. Estenosis del cordón	SI:						NO:
13. Zona de infarto cara materna placenta	SI:						NO:
14. Integridad de los cotiledones	SI:						NO:
15. Hemorragia retroplacentaria	SI:						NO:
Hallazgos microscópicos							
16. Vasculopatía decidual	SI:						NO:
17. Aterosis aguda	SI:						NO:
18. Necrosis fibrinoide	SI:						NO:
19. Deposito fibrinoide difuso	SI:						NO:
20. Infarto de piso cara materna de la placenta	SI:						NO:
21. Maduración vellositaria acelerada	SI:						NO:
22. Hipoplasia vellosa distal en placentas menores de 32 semanas.	SI:						NO:
23. Corangiosis	SI:						NO:
24. Mala perfusión de cara Fetal placentaria.	SI:						NO:
25. Trombosis de los vasos fetales.	SI:						NO:
26. Vellosidades avasculares	SI:						NO:
27. Deposito fibrinoide intramural	SI:						NO:
28. Cariorrexis estromal vascular	SI:						NO:
29. Obliteración de los vasos de las vellosidades troncales	SI:						NO:
30. Fallo en la maduración vellositaria	SI:						NO:
31. Villitis crónica Sugestiva de TORCH?	SI:		NO:				
32. Mala perfusion vascular Fetal (Vasculopatía trombotica fetal)	SI:		NO:			Grado 1: Grado 2:	

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN
INVESTIGACIÓN**

Estudio: CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS PLACENTARIAS DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA, QUE RECIBIERON O NO PROFILAXIS CON ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO DURANTE EL CONTROL PRENATAL

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander.

Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos en la realización de este estudio: (a) Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. (b) El participar en este estudio puede no beneficiarlo a usted directamente, pero esta investigación nos permite clarificar muchos conceptos sobre la enfermedad y sobre la ventaja de usar ácido acetil salicílico (ASA) como prevención para evitar la aparición de preeclampsia durante el control prenatal, en pacientes con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad, de manera que los beneficios posteriores sean para usted, su familia u otros individuos afectados. (c) Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee. La revocación de este consentimiento no tendrá perjuicio alguno sobre la relación médico-paciente. (d) Ninguna persona involucrada en este estudio recibirá beneficios económicos como pago por su participación. (e) Este estudio no tiene ningún interés económico por parte nuestra o de las instituciones colaboradoras, así como tampoco ningún interés creado con empresas farmacológicas para la reproducción o comercialización de medicamentos. (f) CONFIDENCIALIDAD: Los registros con la información de cada individuo permanecerán archivados en la institución Hospital Universitario de Santander (HUS) y departamento de patología Universidad Industrial de Santander (UIS). Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de investigación tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas médicas científicas o en congresos científicos, los nombres de todos aquellos que tomaron parte en el estudio serán omitidos. (g) La naturaleza de este estudio, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información importante está resumida a continuación y será explicada por el grupo investigador. (h) Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, quien, con mucho gusto, le contestará sus preguntas.

Cualquier información adicional usted puede obtenerla de los investigadores, o directamente con:

Dr. George Jaar García.

Residente de Ginecología- Obstetricia Universidad Industrial de Santander

RM 6813067 Teléfono: 3205522457

EXPLICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL INDIVIDUO

OBJETIVO:

El objetivo principal de este estudio investigativo es el de:

Describir las características sociodemográficas, resultado perinatal y hallazgos histopatológicos en las placentas de embarazos con Preeclampsia precoz o tardía, y su relación con el uso profiláctico de ácido acetilsalicílico (ASA)

PROCEDIMIENTO:

Se llenará formato de recolección de datos con su información familiar y su historia clínica. El investigador tomara datos del informe escrito correspondiente al estudio histopatológico de la placenta que se obtuvo del alumbramiento de su gestación anterior. La información obtenida será manejada únicamente por personas involucradas directamente en este proyecto. Las muestras de las placentas, serán analizadas en su totalidad en los laboratorios de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, procedimiento de carácter rutinario y protocolizado por el Hospital Universitario de Santander.

RIESGOS E INCOMODIDADES

La participación en este estudio no representa riesgo para su salud e integridad.

BENEFICIOS ADICIONALES:

Este estudio tiene para usted el (los) siguiente(s) beneficio(s) adicional(es):

Al estudiar la relación existente entre el ASA como tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de la Preeclampsia, le permitirá beneficiarse en futuras gestaciones sobre la necesidad de iniciar profilaxis con ASA de manera oportuna. Pautas que deben ser dadas por el médico tratante de su control prenatal. Ya que usted cuenta con el doble de probabilidades de padecer Preeclampsia en embarazos futuros en comparación con la población no afectada. Además, ayudará a otras mujeres

embarazadas que tengan factores de riesgo para presentar Preeclampsia para que puedan iniciar de forma oportuna ASA durante su control prenatal con la seguridad de que se beneficiarán del tratamiento médico.

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y PRECAUCIONES

Al tomar parte de este estudio es importante que usted contemple las siguientes responsabilidades y precauciones:

MANEJO DE RESULTADOS:

Los resultados estadísticos del estudio solo le serán revelados cuando representen una ayuda diagnóstica para la entidad objeto de este estudio; estos resultados le serán entregados durante consulta clínica, en un informe y con asesoría del profesional de Ginecología con Fellow en Medicina Maternofetal correspondiente.

OTRA INFORMACIÓN PERTINENTE:

AUTORIZACIÓN:

La utilización de la muestra y de los datos obtenidos en estudios posteriores nos podría ayudar en el futuro a entender las causas y/o el comportamiento de la(s) entidad(es) anteriormente mencionada(s). Se puede dar el caso en donde usted y su familia no se beneficien directamente de estos estudios, pero tanto su familia como otros individuos afectados podrían beneficiarse. Por lo tanto, por favor marque su decisión con respecto a la utilización de las muestras y los datos estadísticos derivados de este estudio y su utilización en estudios de investigación posteriores:

Deseo que la muestra analizada y preservada en el Departamento de Patología de la UIS, al igual que los datos estadísticos obtenidos producto de esta investigación, no sea reproducible para futuras investigaciones una vez completado el presente estudio.

Autorizo la reproducibilidad de los datos estadísticos obtenidos del presente estudio y el análisis de las muestras que reposan en custodia en el departamento de patología de la UIS, con la posibilidad de emplearla en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios complementarios de diagnóstico para mí o algún miembro de mi familia : Sí No
- En estudios de investigación específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación: Sí No
- En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación: Sí No
- En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación Sí No

AUTORIZACIÓN PARA EL ANÁLISIS DE MUESTRAS E INCLUSIÓN VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO:

Yo, _____ identificado con documento de identificación: No. _____ de _____, en uso de mis facultades, acepto voluntariamente que se me analice una muestra de _____, con el fin de realizar análisis de _____. Así mismo autorizo la replicación de los datos estadísticos obtenidos además del análisis de las muestras examinadas, para futuros estudios siempre y cuando se cumplan las cláusulas estipuladas en el presente documento arriba mencionado, declaró que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se le dará al material de muestra.

Nombre del paciente, acudiente o representante legal:

Firma: _____

Número de Documento: _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Nombre del testigo: _____

Firma del testigo: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Nombre del testigo: _____

Firma del testigo: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Investigador



Anexo C. Asentimiento informado de menor de edad (7-17 años)

Estudio: CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS PLACENTARIAS DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA, QUE RECIBIERON O NO PROFILAXIS CON ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO DURANTE EL CONTROL PRENATAL

Vamos a realizar un estudio sobre Preeclampsia (PE). Como usted presenta este diagnóstico, el estudio tratará de identificar la relación que existe entre el uso del ácido acetil salicílico (ASA) y las características de tu placenta, las cuales te diferencian a ti de las otras jóvenes que cursan con un embarazo sin esta enfermedad, esto podrá ayudarte a ti, tu familia y a otras personas que tengan la misma enfermedad.

Para ser participante del estudio no te generará ningún costo monetario. Tampoco tendrás que desplazarte de tu hogar. No requeriremos tomarte ningún examen de laboratorio que te cause molestias o dolor. Ya que nuestro estudio se basa principalmente en tu placenta la cual reposa en el departamento de patología. Por tratarse de una placenta de mamá con Preeclampsia.

Con este estudio podrás beneficiar a muchas más madres con riesgos de presentar PE durante su embarazo para que inicien de forma oportuna la ingesta de ASA durante su control prenatal y así prevenir la aparición de esta. Además, te servirá a ti como información educativa para tus futuros embarazos para iniciar ASA durante tu control prenatal, ya que la posibilidad de que presentes PE es muy alta.

La información que se obtendrá de tu placenta y de los datos de tu historia clínica, serán de extrema confidencialidad. Solo tendrá acceso el investigador del estudio como profesional capacitado en el área de ginecología y obstetricia y en ningún caso se divulgará tu información para otros propósitos diferentes al ámbito de esta investigación.

Si aceptas estar en nuestro estudio, te haremos algunas preguntas a ti y tus padres. Por ejemplo, ¿A qué edad gestacional te iniciaron ASA? Adicionalmente se estudiará la placenta que fue obtenida

durante tu parto. Esto es un proceso que siempre se hace en el Hospital Universitario de Santander a todas las maternas con diagnóstico de Preeclampsia. Para esto las estudiaremos en el laboratorio de patología de la universidad UIS y tomaremos datos escritos de los informes de dichas placentas.

Puedes hacer preguntas las veces que quieras en cualquier momento del estudio. Además, si decides que no quieres terminar el estudio, puedes parar cuando quieras. Nadie puede enojarse o molestarte contigo si decides que no quieres continuar en el estudio.

Si firmas este papel quiere decir que lo leíste, o alguien te lo leyó y que quieres estar en el estudio. Recuerda que tú decides estar en el estudio y nadie puede molestarte contigo si no firmas el papel o si cambias de idea, y después de empezar el estudio te quieres retirar.

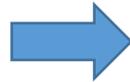
Firma del participante del estudio

Fecha _____

Firma del investigador

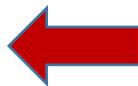
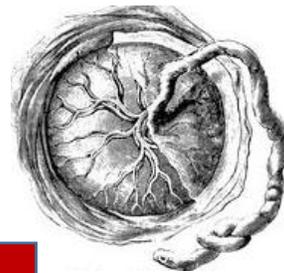
Fecha _____

Anexo D. Asentimiento de menor de edad (7-17 años). Explicación gráfica ilustrada



Profesionales de Salud debidamente capacitados

Atención de tu trabajo de parto y obtención de la placenta



Envío de la placenta al laboratorio de patología de la UIS



Informe de la Placenta dado por Patóloga.