



HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SANTANDER
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO



HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTAS DE GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PRETÉRMINO DE MEMBRANAS

FABIÁN ANDRÉS MEJÍA CASADIEGOS, Md.

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
BUCARAMANGA**

2018



**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTAS DE GESTANTES
CON DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PRETÉRMINO DE MEMBRANA**

FABIÁN ANDRÉS MEJÍA CASADIEGOS, Md.

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA**

DIRECTORA:

DIANA K. SANDOVAL MARTÍNEZ, Md. Esp Patología.

ASESOR:

LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ, Md. Esp Pediatría – Epidemiología

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
BUCARAMANGA**

2018

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	10
2. OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVO GENERAL	12
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. ESTADO DEL ARTE	13
3.1. GENERALIDADES	13
3.2. PATOLOGÍA PLACENTARIA	14
3.2.1. CORIOAMNIONITIS AGUDA HISTOLÓGICA	14
3.2.2. CORIOAMNIONITIS CRÓNICA	17
3.2.3. MALPERFUSIÓN VASCULAR MATERNA (BAJO FLUJO SANGUÍNEO ÚTERO PLACENTARIO)	17
3.2.4. LESIONES VASCULARES FETALES DE LA PLACENTA	19
3.2.5. VILLITIS AGUDA	22
3.2.6. VILLITIS CRÓNICA DE CAUSA CONOCIDA	22
3.2.7. VILLITIS CRÓNICA DE CAUSA DESCONOCIDA	23
4. DISEÑO DEL ESTUDIO	25
4.1. TIPO DE ESTUDIO	25
4.2. POBLACIÓN	25
4.2.1. POBLACIÓN BLANCO	25
4.2.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	25
4.3. CRITERIOS	25
4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
4.4. MUESTRA	26
4.5. VARIABLES A ESTUDIAR	27
4.6. PROCEDIMIENTOS	33
4.6.1. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS	33
4.6.2. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS	33
4.6.3. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	34
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
6. CRONOGRAMA	41

<u>7.</u>	<u>CONFORMACIÓN DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN</u>	<u>42</u>
<u>8.</u>	<u>RESULTADOS</u>	<u>43</u>
<u>9.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>49</u>
<u>10.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>52</u>
<u>11.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u>	<u>53</u>
	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>58</u>

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES A ESTUDIAR. _____	27
TABLA 2. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN INTEGRADO _____	36
TABLA 3. CRONOGRAMA DE LAS ACTIVIDADES PROGRAMADAS _____	41
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATOMO-PATOLÓGICAS ENTRE GRUPOS CON Y SIN CAH _____	45
TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATOMO-PATOLÓGICAS ENTRE GRUPOS DE CAH CON Y SIN RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL. _____	47

RESUMEN

TÍTULO: HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTAS DE GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PRETÉRMINO DE MEMBRANAS*.

AUTOR: Fabián Andrés Mejía Casadiegos **

PALABRAS CLAVE: ruptura pretérmino de membranas, infección intra-amniótica, corioamnionitis clínica.

DESCRIPCIÓN: La ruptura pretérmino de membranas (RPM) es aquella que ocurre previa a la semana 37 de gestación y se asocia a mayor morbimortalidad materna y perinatal. La causa más estudiada ha sido la infección intra-amniótica. Sin embargo, la incidencia de infección intra-amniótica se relaciona de forma inversa con la edad gestacional. Teniendo en cuenta que la infección intra-amniótica es la causa más aceptada de RPM y que esta disminuye en el periodo de parto pretérmino tardío, sugiriendo otros eventos desencadenantes, se planteó realizar una descripción y análisis bivariado clínico-patológico de madres con diagnóstico de RPM por grupos de edad gestacional. Se analizaron 65 placentas de madres con diagnóstico de RPM. En el examen microscópico, el 46.2% presentaron corioamnionitis aguda histológica (CAH), siendo más frecuente en las edades gestacionales tempranas. El 66.7% de las pacientes con corioamnionitis clínica (CAC) presentaron evidencia de CAH. El 83.3% de las pacientes con CAC mostraron respuesta inflamatoria fetal. De los 30 casos con CAH, 12 (40%) presentaron respuesta inflamatoria fetal, en relación inversa a la edad gestacional. El 66.7% con corioamnionitis crónica son producto de parto pretérmino tardío. Esta investigación evidenció hallazgos histopatológicos asociados a pacientes con RPM, relacionadas con su presentación clínica, eventos inflamatorios tanto agudos como crónicos y manifestaciones dinámicas de la respuesta placentaria a los eventos hipóxicos dados por hipoperfusión de la circulación materna.

* Trabajo de grado. ** Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Directora: Diana K. Sandoval Martínez, Médica patóloga.

ABSTRACT

TITLE: HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN PLACENTA OF PREGNANTS WITH PRETERM RUPTURE OF MEMBRANES*.

AUTHOR: Fabián Andrés Mejía Casadiegos **

KEYWORDS: Preterm rupture of membranes, intraamniotic infection, clinic chorioamnionitis.

DESCRIPTION: The preterm rupture of membranes (PRM) occurs before at 37 weeks' gestation and it is related to maternal and perinatal morbi-mortality. The aetiology more studied has been the intraamniotic infection. However, the incidence of intraamniotic infection is inverse to gestational age. The intraamniotic infection is the most accepted cause of PRM and it decrease during late preterm delivery, suggesting other triggering events, for this reason, the aim in this investigation is proposed a clinical and pathological description and bivariate analysis in different groups of gestational ages with PRM. Sixty-five placentas with PRM were analyzed, 46.2% of them had acute histological chorioamnionitis (AHC) and was found that is more frequency during early gestational ages. The 66.7% of patients with clinical chorioamnionitis (CCA) indicated AHC; the 83.3% whit CCA showed fetal inflammatory response. Twelve (40%) of thirty cases with AHC had fetal inflammatory response inversely related with gestational age. Chronic chorioamnionitis found in 66.7% late preterm delivery. In this work shown histopathological findings related to PRM, clinical presentation, chronic and acute inflammatory events, and hypoxic dynamic response of Maternal Vascular Malperfusion.

* Degree work. ** School of Medicine, Faculty of Health, Industrial University of Santander. Directora: Diana K. Sandoval Martínez, Pathologist doctor.

1. INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas pretérmino se define como aquella que ocurre mínimo 1 hora antes del inicio del trabajo de parto, previa a la semana 37 de gestación; la cual está asociada a mayor morbimortalidad materna como perinatal¹. La incidencia de parto pretérmino varía entre 7.6 a 12% en los países desarrollados y más del 15% en los de bajos a medianos ingresos². Además, se ha podido determinar que la incidencia de infección ovular ascendente es inversa a la edad gestacional, tanto así, que está implicada en la mayoría de los nacimientos pretérminos extremos y solo en un 16% en la semana 34 de gestación³.

La patología placentaria continúa siendo subutilizada y menospreciada por la comunidad médica asistencial. Sin embargo, con el advenimiento de conflictos legales debidos a resultados adversos perinatales, la comunidad científica ha aumentado sus esfuerzos en el estudio de la patología placentaria con el fin de dar respuesta a estos eventos desafortunados⁴. Frente al problema expuesto, la placenta es dueña de una capacidad asombrosa para revelar no solo causas directas que expliquen los desenlaces negativos agudos, sino que, además puede proveer información sobre la exposición crónica a un medio ambiente intrauterino hostil, siendo una causa de pérdida de la reserva funcional placentaria⁵. Hallazgos histopatológicos anormales de las placentas han demostrado estar asociados a resultados perinatales adversos en recién nacidos pretérminos; entre ellos están, hemorragia intraventricular, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, displasia broncopulmonar y mortalidad neonatal^{4,6,7,8,9,10,11,12}.

Teniendo en cuenta que la infección intraamniótica es la única causa aceptada como noxa de ruptura prematura de membranas¹ y que su incidencia desciende en

el periodo de parto pretérmino tardío^{3,13}, pretendemos analizar y realizar una descripción histopatológica del tejido placentario a una población materna con diagnóstico de ruptura pretérmino de membranas subdivididas en grupos establecidos según edad gestacional.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Describir y clasificar los hallazgos morfológicos de placentas de partos con ruptura pretérmino de membranas según edad gestacional.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Comparar hallazgos histopatológicos de la placenta y cordón umbilical en grupos establecidos según edad gestacional de partos con ruptura pretérmino de membranas.
- 2.2.2. Describir la frecuencia de la infección ovular de acuerdo a la edad gestacional en las pacientes con ruptura pretérmino de membranas.

3. ESTADO DEL ARTE

3.1. GENERALIDADES

El parto pretérmino está definido como el evento obstétrico que ocurre antes de cumplir las 37 semanas de gestación¹. Este se presenta en el 12 a 13% de los partos en EEUU y 5 a 9% en otros países desarrollados¹⁴. La tasa de parto pretérmino ha venido aumentando constantemente en los últimos años, siendo de 9.4% en 1981 a 12.8% en el 2006, de acuerdo a las estadísticas vitales de EEUU; los nacidos como pretérmino tardíos (34 a 36 6/7 semanas) representan el 74% de todos los partos pretérmino¹⁵. Las complicaciones originadas de los partos pretérmino son significativas; la prematurez se presenta en el 75% de las muertes perinatales y es culpable de más del 50% de las morbilidades infantiles a largo plazo incluyendo déficit neurológico, ceguera, sordera y enfermedad pulmonar crónica¹⁴. La causa de parto pretérmino no está del todo entendido; sin embargo, se ha identificado que el antecedente materno de parto pretérmino es uno de los factores más relevantes, especialmente cuando estos fueron múltiples o en edades gestacionales tempranas extremas¹⁴. También se han identificado como factores de riesgo niveles altos de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal¹⁶ y una longitud cervical corta¹⁷.

Recientes estudios han sugerido la relación entre la inflamación de la placenta y los resultados clínicos fetales sobre discapacidad neurológica y enfermedad pulmonar crónica. Esto ha llevado a un mayor esfuerzo para entender los procesos de corioamnionitis y trabajo de parto pretérmino, seguidas de mejoras en la descripción histopatológica, afianzando criterios diagnósticos más precisos y logrando una estandarización de la terminología diagnóstica en esta área^{18,19,20}. A continuación se describirá algunos datos relevantes de las patologías más frecuentes que puede albergar el tejido placentario.

3.2. PATOLOGIA PLACENTARIA

3.2.1. Corioamnionitis aguda histológica

La corioamnionitis aguda histológica (CAH) es la lesión inflamatoria más común en la placenta y está causada por microorganismos que alcanzan las membranas placentarias, el líquido amniótico o ambos²¹. Del total de nacimientos en los EEUU 1 a 4% presentan CAH, y entre los nacimientos pretérmino el 40 al 70% están asociados a ruptura de membranas o trabajo de parto espontáneo complicado con corioamnionitis aguda²².

Morales y col. encontraron una incidencia de CAH de 61,3% en prematuros menores de 1.000 g⁷, mientras que Ogunyemi y col. de 774 muestras placentarias analizadas de partos entre las semanas 24 y 32, presentaban CAH 254 casos (33%)²³.

Los factores de riesgo para corioamnionitis aguda incluyen ruptura de membranas prolongada, trabajo de parto prolongado, múltiples exámenes digitales en el contexto de ruptura de membranas, colonización del estreptococo del grupo B, vaginosis bacteriana, alcoholismo, tabaquismo, líquido amniótico meconiado y anestesia epidural²².

La vía de transmisión infecciosa más frecuentes es la ascendente originada de la vagina y del cuello uterino; otras menos frecuentes son la vía hematológica y, aún menos común, la secundaria a procedimientos invasivos como amniocentesis o toma de muestras de vellosidades coriónicas¹². Infecciones bacterianas, virales y, con menor frecuencia, micóticas, han sido relacionadas con este proceso. De las bacterias, las más reconocidas son *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis* y *Streptococcus* del grupo B. Además, entre los microorganismos anaerobios se encuentran *Gardnerella vaginalis* y *Bacteroides* spp²⁴.

Los hallazgos macroscópicos de las placentas afectadas por corioamnionitis aguda pueden pasar desapercibidos en estadios iniciales, siendo más ostentosos en la medida que avanza la respuesta inflamatoria materna y fetal. Las membranas ovulares extraplacentarias y las que recubren el plato corial pueden cobrar una apariencia pardo amarillenta, tornarse más opacas u oscuras. En ocasiones el abundante exudado fibrinopurulento puede generar una coloración verde oscura igual a la vista en los cuadros de tinción de meconio o pigmentación por biliverdina. Una respuesta inflamatoria fetal puede lograr una vasculitis necrotizante que logre generar una banda de aspecto calcáreo pardo amarillenta alrededor de los vasos²².

El abordaje histórico de la corioamnionitis ha sido enfocado en estandarizar patrones de respuesta inflamatoria tanto materna como fetal. Para este fin se ha tomado como pauta la ubicación o progresión de la enfermedad y la intensidad de las respuestas inflamatorias según la presencia de elementos celulares tales como polimorfo nucleares neutrófilos en los procesos agudos y mononucleares en los crónicos.

Redline y col. graduaron y estadificaron la CAH según la respuesta inflamatoria materna y fetal de la siguiente manera^{18, 21, 25, 26}:

3.2.1.1. Respuesta inflamatoria materna

En cuanto a la progresión de la enfermedad se clasifica como estadio 1 a la subcorionitis aguda o corionitis aguda temprana la cual denota la presencia de acúmulos irregulares de neutrófilos en la placa de fibrina subcoriónica o en la capa de trofoblasto coriónica membranosa. El estadio 2 o corioamnionitis aguda se define como la presencia de neutrófilos en mayor número que algunos diseminados, ubicados en la placa coriónica o tejido conectivo coriónico membranoso con o sin compromiso del amnios. El estadio 3 o corioamnionitis necrotizante hace referencia al hallazgo de cariorrexis de los neutrófilos acompañado de un engrosamiento

eosinofílico de la membrana basal del amnios y desprendimiento de su epitelio de manera focal o generalizada.

Así también, la intensidad es medida según el grado dado por el número de elementos celulares inflamatorios. El grado 1 corresponde a leve o moderado y muestra neutrófilos maternos individuales o agrupados en pequeños racimos, infiltrando difusamente el amnios, la placa coriónica, el corion calvo y la fibrina subcoriónica. El grado 2 o severo hace referencia a la presencia de tres o más microabscesos (microabsceso= cúmulo de al menos 10 x 20 células en extensión) entre el corion y la decidua en las membranas ovulares o por debajo de la placa coriónica, o la presencia de una banda continua conformada de polimorfonucleares neutrófilos con una amplitud de 10 células ocupando más de la mitad de la fibrina subcoriónica o con extensión mayor a una revolución del rollo de membranas.

3.2.1.2. Respuesta inflamatoria fetal

De manera similar a lo conferido con la respuesta inflamatoria de origen materno, la respuesta inflamatoria fetal se divide en estadios que demarcan la progresión natural de la enfermedad y el grado o intensidad del componente celular inflamatorio. El estadio 1 corresponde a la vasculitis coriónica o flebitis umbilical llamada así por la presencia de neutrófilos en la pared de algún vaso de la placa coriónica o de la vena umbilical. El estadio 2 llamado vasculitis umbilical es el compromiso de una o ambas arterias umbilicales acompañado o no de la inflamación sobre la vena umbilical. Por último, el estadio 3 hace referencia a la funisitis necrotizante o a la perivasculitis umbilical concéntrica por la presencia de neutrófilos, detritos celulares, precipitados eosinófilos y/o mineralización dispuesto en banda alrededor de uno o más vasos umbilicales.

La intensidad del proceso inflamatorio se divide en grado 1 que corresponde a leve o moderado y señala la infiltración de escasos e individuales neutrófilos en el subendotelio o en la porción intramural de algún vaso coriónico o umbilical. El grado

2 o severo marca la presencia de neutrófilos agrupados en los vasos de la placa coriónica o del cordón umbilical asociado a la atenuación o degeneración de las células musculares lisas intramurales de los vasos comprometidos de manera predominante hacia el lado que se ubique más cercano a la cavidad amniótica. La respuesta inflamatoria fetal de grado 2 es la que más se relaciona con la presencia de trombos recientes en el contexto de una vasculopatía trombótica fetal.

3.2.2. Corioamnionitis crónica

La corioamnionitis crónica está definida como la infiltración de linfocitos sobre la membrana corioamniótica en ausencia de depósitos de pigmentos exógenos como por ejemplo meconio o hemosiderina. Estos linfocitos presentan un inmunofenotipo CD3 positivos de origen materno. Aunque la etiología no es clara, el hecho que se relacione con otros procesos como la villitis crónica de causa desconocida se acerca más a un desorden autoinmune en vez de ser secundario a un proceso infeccioso. La corioamnionitis crónica se ha relacionado con partos pretérminos, abortos espontáneos y restricción del crecimiento intrauterino^{18, 22, 27}.

3.2.3. Malperfusión vascular materna (Bajo flujo sanguíneo útero placentario)

Garantizar un sistema de perfusión adecuado útero placentario es un logro que se va alcanzando desde las primeras etapas de la implantación placentaria. El trofoblasto debe infiltrar al endometrio y generar remodelamiento de las arterias espirales uterinas. Las causas del por qué se presentan alteraciones en el desarrollo vascular útero-placentario no están bien establecidas, sin embargo es claro que desordenes que afecten la adecuada función de la vasculatura tales como diabetes mellitus o la misma hipertensión esencial²⁸, polimorfismos genéticos o auto-anticuerpos dirigidos contra el endotelio materno harán mella provocando lesiones que entorpezcan la función placentaria⁴.

También se expone la implantación placentaria superficial como causa que predisponga a una arteriopatía decidual que se manifiesta al inicio con la hipertrofia de la capa muscular y persistencia de la muscularización de las arterias en la placa basal. Posteriormente las arterias se hacen más susceptibles a la acción de mediadores circulantes endotelio-tóxicos como el sflt-1 y la endoglina que favorecen una necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos también llamado aterosclerosis aguda²¹.

El resultado de la mala perfusión útero placentaria serán los infartos y la consecuente disminución de las reservas funcionales del órgano. Los infartos placentarios son comunes en placentas de productos a término o posttérmino secundarios al envejecimiento del tejido, pero infrecuentes en placentas pretérminos. Si el área infartada logra comprometer más del 5% de la placenta podría impactar en el estado nutrición-oxigenación fetal^{4, 29}.

Veerbeek y col. en un estudio de cohorte retrospectivo, analizaron 164 placentas de pacientes con edad gestacional menor a 34 semanas con restricción del crecimiento intrauterino encontrando infartos mayores al 5% del disco placentario hasta en el 42% de la muestra evaluada³⁰. Adicional, el infarto del parénquima placentario fue descrito por Pinar y col. en 10.9% de los mortinatos y en 4.4% de los nacidos vivos en un estudio población de 518 mortinatos y 1200 nacidos vivos³¹.

No solo el infarto placentario es la manifestación de una isquemia crónica útero-placentaria, también lo es la disminución del tamaño de las vellosidades, mayor número de nudos sincitiales (más del 33% de las vellosidades) provistos con más de 10 núcleos o la ausencia de vellosidades intermedias. Otros hallazgos que afectan la perfusión útero-placentaria y la función vascular materna son las trombofilias, las cuales están relacionadas con el aumento marcado de depósitos de fibrina en los espacios intervillosos rodeando las vellosidades produciendo necrosis⁶.

El infarto del piso materno, otra de las patologías placentarias que están relacionadas, reemplaza la cara materna por un material fibrina/fibrinoide que impide

la adecuada perfusión placentaria, proceso que se asocia con morbilidad y mortalidad fetal. Presenta altas tasas de recurrencia y está relacionada con niveles séricos aumentados de α -fetoproteína⁴. El infarto del piso materno ha demostrado coexistir con prevalencias altas de deciduitis por células plasmáticas, presencia de anticuerpos maternos específicos en contra de antígenos HLA fetales clase I y II y concentraciones plasmáticas maternas significativas de CXCL-10 que le han conferido a este trastorno un reflejo de una reacción materna antifetal³².

Una lesión placentaria bastante infrecuente es la intervellitis histiocítica crónica o intervellitis crónica masiva. Esta condición ha cobrado mayor importancia dado que está asociado a abortos de repetición y resultados adversos en el embarazo. Se plantea como de origen autoinmune y se caracteriza por la presencia de un abundante infiltrado inflamatorio en el espacio intervelloso compuesto principalmente por monocitos y macrófagos CD68 positivo³³.

Las consecuencias de todas estas condiciones que afectan la vasculatura materna y generan un sistema de hipoflujo útero placentario están relacionadas con la disminución de la reserva placentaria y fetal acompañando patologías tales como la restricción del crecimiento intrauterino y la muerte fetal in útero^{4, 34}.

Arias y col. en 1992 realizaron un estudio de casos y controles en el que analizaron 105 placentas de partos pretérminos; 42 por trabajo de parto pretérmino espontáneo y 63 asociados a ruptura prematura de membranas. Igualmente analizaron 105 placentas control producto de partos a término sin complicaciones. Los autores encontraron lesiones vasculares placentarias maternas en 14 (34.1%) de las pacientes con trabajo de parto pretérmino espontáneos, 19 (35.1%) en pacientes con ruptura prematura de membranas y 9 (11.8%) en pacientes controles, hallazgos con significancia estadística³⁴.

3.2.4. Lesiones vasculares fetales de la placenta

3.2.4.1. Malperfusión vascular fetal (Vasculopatía trombótica fetal)

La Malperfusión vascular fetal causa obstrucción de las arterias y venas de la circulación fetal en la placenta, ocasionando cambios isquémicos en las vellosidades periféricas a la obstrucción. Cuando este trastorno es lo bastante extenso puede disminuir la reserva funcional de la placenta o estar asociado a trombosis o tromboembolismo hacia los vasos fetales. Los cambios histológicos aceptados son la existencia de 2 focos con 15 o más vellosidades terminales avasculares o existencia de cariorrexis del estroma por lámina evaluada. Las causas que encierran este desorden incluyen una triada de estasis dado por compresión externa del cordón umbilical; un estado trombofílico, ya sea explicado por fenómenos heredados o adquiridos; y por lesión vascular directa secundario a inflamación^{21, 35, 36, 37}.

McDonald y col. recolectaron datos clínicos y hallazgos histopatológicos de 93 placentas en un periodo de 12 años de recién nacidos a término y con diagnóstico de encefalopatía neonatal. Los autores encontraron 29 casos (31.2%) de funisitis, 12 casos (12.9%) de vasculopatía trombótica fetal y 7 casos (7.5%) de aceleración de la maduración vellositaria asociados independientemente con encefalopatía neonatal³⁸. Por su parte, Redline analizó 125 placentas de recién nacidos a término con daño neurológico encontrando 23 casos de vasculopatía trombótica fetal. En este grupo fueron significativamente más frecuente nudos verdaderos o circulares del cordón alrededor del cuello o extremidades que en el grupo sin vasculopatía trombótica fetal (61% vs 24%, $p=0,0009$)³⁶. La vasculopatía trombótica fetal, mientras más severa sea, se asocia fuertemente con parálisis cerebral, restricción del crecimiento intrauterino, encefalopatía neonatal, oligohidramnios, infartos cerebrales fetales, anomalías cardíacas y posible causa de muerte fetal³⁵.

3.2.4.2. Corangiosis, corangiomas y corangiomas

La corangiosis se trata de una hipervascularización fetal de predominio central dentro de las vellosidades terminales, la cual debe cumplir con el criterio histológico de presentar 10 o más capilares en la vellosidad, en 10 o más vellosidades, en 10 o más áreas de la placenta³⁹. Es inusual en gestaciones normales y se encuentra más frecuente en condiciones patológicas maternas como pre-eclampsia, diabetes mellitus, ingesta de medicamentos e infección del tracto urinario. Se asocia a procesos que generen hipoxia, estimulando el aumento de la capilaridad vellositaria con altas tasas de proliferación de tejido conectivo^{39, 40}. Akbulut y col. analizaron 92 placentas en un periodo de 3 meses, hallando signos de corangiosis en 13 casos (14%), siendo más frecuente en los grupos poblacionales expuestos a tabaquismo y polución del aire³⁹.

En la corangiomas las vellosidades troncales se encuentra comprometidas por proliferación vascular, de paredes gruesas, con capilares rodeados por una trama fina reticular. Cuando este proceso es difuso se ha asociado a prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, malformaciones fetales, retardo de la maduración placentaria y placentomegalia⁴¹.

Los corangiomas son lesiones nodulares constituidos por una proliferación capilar revestidas de trofoblasto. Algunas veces puede ser multinodulares o presentar un patrón difuso. Estas lesiones suelen acompañarse de hemangiomas fetales. El corangioma es el tumor primario más común de la placenta y se puede detectar en 0,6 a 1 %. Un aumento de la incidencia de esta condición se asocia con mayor edad materna, hipertensión, diabetes, sexo femenino del recién nacido, trabajo de parto pretérmino y multiparidad⁴².

3.2.4.3. Lesiones combinadas

La combinación de lesiones vasculares maternas y fetales es frecuente. Se pueden encontrar patrones de malperfusión vascular materna y fetal en un mismo tejido placentario. Además se pueden presentar hemorragias feto-maternas⁴³.

3.2.5. *Villitis aguda*

Se considera villitis aguda la presencia de polimorfonucleares neutrófilos en los capilares fetales de las vellosidades terminales y en el estroma de la vellosidad sin compromiso significativo del espacio intervillositario. Este proceso puede ser la manifestación de una sepsis fetal severa muy frecuente relacionada con infecciones de tipo *Escherichia coli*, *streptococcus del grupo B* y *Listeria monocytogenes*. El aspecto macroscópico de la villitis aguda por sí misma no es distintiva, sin embargo puede estar acompañada de signos que sugieran una corioamnionitis^{14, 20, 22}.

3.2.6. *Villitis crónica de causa conocida*

Este tipo de procesos inflamatorios pueden desencadenar partos pretérminos y están fuertemente asociados a las infecciones congénitas del grupo TORCH (*toxoplasma gondii*, *virus rubeola*, *citomegalovirus*, *virus herpes simplex*, entre otros). Las manifestaciones son variadas, desde restricción en el crecimiento fetal, citopenias, coagulopatías, hepatoesplenomegalia y en algunos casos enmarcar cuadros severos de Hidrops fetal que conlleven a altas tasas de morbilidad y mortalidad perinatal⁴⁴.

3.2.6.1. Citomegalovirus

La Citomegalovirus es la más frecuente de las infecciones del grupo TORCHS. Afecta al 1% de los recién nacidos. El 80 al 90% de los infectados permanecen asintomáticos y el 5% presentan una lesión severa. La mortalidad de los pacientes

sintomáticos es del 90% y del grupo de los sobrevivientes suelen presentar graves secuelas⁴⁴. Los hallazgos histopatológicos muestran una villitis crónica a expensas de un aflujo inflamatorio linfocitario e histiocitario ubicado en el estroma de las vellosidades. Además, se asocia a depósitos de hemosiderina, ocasionales necrosis de las vellosidades, signos de vasculitis e inclusiones virales localizadas predominantemente en las células endoteliales⁴⁵.

3.2.6.2. Sífilis

Se observa una placenta muy voluminosa y pálida en el examen macroscópico. Al examen histopatológico, la placenta muestra edema vellositario difuso e infiltrado linfocitario en el estroma de las vellosidades⁴⁶. En los casos más severos se observa fibrosis concéntrica y endarteritis proliferativa de los vasos vellositarios. Se asocia con un retardo madurativo placentario y muy frecuentes casos de onfalitis necrotizante. El diagnóstico se confirma con la tinción especial de Warthin–Starry capaz de individualizar treponemas en las paredes vasculares del cordón¹⁴.

3.2.6.3. Toxoplasmosis

La presentación de una toxoplasmosis se enmarca en una villitis crónica que típicamente es linfocitaria y focalizada. Sin embargo, se han documentado casos donde el aflujo plasmocítico y el histiocitario pueden llegar alcanzar gran importancia. El diagnóstico se establece mediante la evidencia del parásito, que en general, se encuentra en forma de quiste en las vellosidades coriales o adyacente al amnios en las membranas ovulares⁴⁷.

3.2.7. *Villitis crónica de causa desconocida*

La villitis crónica está definida como la infiltración linfocitaria de origen materno del árbol vellosito placentario y se encuentra en el 5% al 15% de todas las placentas

a término o cercanas al término. La incidencia de villitis crónica de causa desconocida es de 76 a 136 por 1000 nacidos vivos comparado con la contraparte de villitis infecciosa dada sólo en 1 a 4 por 1000 nacidos vivos. Esta entidad se encuentra asociada a preclamsia materna, casos de abortos a repetición, restricción del crecimiento intrauterino así como para enfermedades maternas autoinmunes^{48, 49}.

Becroft y col. encontraron que la villitis crónica de causa desconocida es un factor de riesgo independiente asociado a partos de recién nacidos pequeños para la edad gestacional después de analizar 509 placentas de recién nacidos con un peso pequeño para la edad gestacional y 529 placentas de recién nacidos con un peso adecuado para la edad gestacional. Ellos encontraron villitis crónica de causa desconocida en 87 placentas (17.1%) de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional y 61 placentas (11.5%) de los recién nacidos adecuados para la edad gestacional⁵⁰.

En el estudio histopatológico de la placenta se debe documentar la villitis crónica si es focal o por el contrario presenta un comportamiento severo con villitis troncal. Esta última está relacionada con mortalidad perinatal. La villitis troncal definida como inflamación y daño de los vasos inicialmente progresa a fibrosis y obstrucción de las estructuras vasculares enmarcando un cuadro de vasculopatía fetal obliterativa que acompaña a la villitis crónica de causa desconocida³⁷.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio descriptivo es de tipo transversal. Se realizó una detallada descripción histopatológica y obtención de variables clínicas de una serie de placentas producto de una gestación simple con diagnóstico de ruptura pretérmino de membranas.

Los datos clínicos se extrajeron de las historias clínicas en el lapso del año 2016 realizadas en el Hospital Universitario de Santander, de aquellos casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.2. POBLACIÓN

4.2.1. Población blanco

Placentas obtenidas de pacientes gestantes que sufrieron parto pretérmino con único producto vivo.

4.2.2. Población de estudio

Placentas producto de parto con diagnóstico clínico de ruptura pretérmino de membranas atendido en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Universitario de Santander en el año 2016.

4.3. CRITERIOS

4.3.1. Criterios de inclusión

Las placentas producto de una gestación con único feto vivo y con diagnóstico de parto pretérmino (parto que no haya completado la semana 37 de gestación) y que presenten diagnóstico de ruptura de membranas espontánea verificado por examen ginecológico a través del espéculo cervicovaginal en donde se evidencie fuga de líquido amniótico con maniobra de valsalva o con maniobra de Tarnier. En dado caso, si fue necesario, el servicio de ginecología y obstetricia realizaría el test rápido que detecta trazas de alfa microglobina 1 (Amnisure) para confirmar la sospecha diagnóstica. La edad gestacional fue obtenida a través de los datos clínicos por la fecha de última menstruación o dado el caso por la biometría fetal captada ecográficamente extrapolada y pautaada según criterio del servicio de ginecología y obstetricia para que sea la edad gestacional del momento de culminación de la gestación.

4.3.2. Criterios de exclusión

Placentas de parto pretérmino con:

- a. Diagnóstico de ruptura de membranas pretérmino en las que se confirme posteriormente maniobras abortivas.
- b. Muerte fetal.
- c. Placentas con evidencia clínica o histopatológica de acretismo.

4.4. MUESTRA

Se plantea que el 40 al 70% de las placentas producto de un parto pretérmino con ruptura prematura de membranas espontánea presentan una lesión de tipo inflamatoria aguda, cuyo valor es inversamente proporcional a la edad gestacional. Con tal fin, se consideró adecuado probar que el $50\% \pm 10\%$ de las pacientes tendría este tipo de lesiones, lo que con una certeza del 95% se deberían estudiar al menos 31 pacientes de cada una de los siguientes grupos de edad gestacional: 22 - 29.6

semanas, 30 - 33.6 semanas y 34 - 36.6 semanas de edad gestacional. Sin embargo, posterior a la culminación del año 2016 dispuesto para la recolección de la muestra, y siendo detalladamente analizada la historia clínica de todas las placentas recibidas en el departamento de patología UIS, se recolectaron 65 casos distribuidos así: 6 (9.2%) de 22.0 – 29.6 semanas, 12 (18.5%) de 30.0 – 33.6 semanas y 47 (72.3%) de 34.0 – 36.6 semanas.

4.5. VARIABLES A ESTUDIAR

Tabla 1. Características de las variables a estudiar.

VARIABLES	TIPO DE VARIABLES	ESCALA	DESCRIPCIÓN
<i>Clínicas materno-fetales</i>			
<i>Número de quirúrgico</i>	Cualitativa, discreta, de razón, de carácter independiente	Según la asignación dada por años	Número asignado consecutivamente por el servicio de Patología, registrado en el informe quirúrgico
<i>Edad</i>	Cuantitativa, discreta, de carácter independiente	Edad en años	Edad en años cumplidos de la madre
<i>Procedencia</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Rural 2. Urbana	Anotación en la historia clínica
<i>Número total de gestaciones</i> <i>Número de partos</i>	Cuantitativa, discreta.	Número entero	Número del evento según el caso

Número de cesáreas

Número de abortos

Número de mortinatos

Número de recién nacidos vivos

<i>Diagnóstico de corioamnionitis aguda clínica</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Diagnóstico de trastornos hipertensivos asociados al embarazo</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Diagnóstico de diabetes gestacional</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Diagnóstico de trastornos de la coagulación</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Diagnóstico de infección de vías urinarias materna</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Diagnóstico de Vaginosis bacteriana</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica

<i>Otras comorbilidades maternas</i>	Cualitativa, nominal, politómica, de carácter independiente	1. Si 2. No Nombre de la enfermedad:	Anotación en la historia clínica
<i>Edad gestacional</i>	Cuantitativa, discreta, de carácter independiente	Edad en semanas gestacionales	Edad en semanas gestacionales cumplidos al momento del parto
<i>Diagnóstico de placenta previa</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Administración de terapia antibiótica prenatal</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Anomalías congénitas</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Diagnóstico de hidrops fetal</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	Anotación en la historia clínica
<i>Peso del recién nacido</i>	Cuantitativa, continua, de carácter independiente	Peso en gramos	Anotación en la historia clínica
<i>Sexo del recién nacido</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica de carácter independiente	1. masculino 2. femenino	Según sexo biológico

Estudio macroscópico de la placenta

<i>Peso de la placenta</i>	Cuantitativa, continua, de carácter independiente	Peso en gramos	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Espesor mayor</i>	Cuantitativa, continua, de carácter independiente	Medida en centímetros	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Inserción del cordón</i>	Cualitativa, nominal, politómica, de carácter independiente	1. Central 2. Paracentral 3. Marginal 4. Velamentosa	De acuerdo al estudio del tejido
Presencia de hematoma retroplacentario	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido

Estudio microscópico de la placenta

<i>Grado de maduración para la edad gestacional</i>	Cualitativa, nominal, politómica, de carácter independiente	1. Retardada 2. Adecuada 3. Acelerada	De acuerdo al estudio del tejido
		1. Si 2. No	
<i>Corioamnionitis aguda histológica</i>	Cualitativas, nominales, independientes	Respuesta fetal: Estadio: 1 2 3 Grado: 1 2	De acuerdo al estudio del tejido

Respuesta
materna:

Estadio:

1

2

3

Grado:

1

2

<i>Corioamnionitis crónica</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Intervellositis</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Villitis aguda</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Villitis crónica de causa conocida</i>	Cualitativa, nominal, politómica, de carácter independiente	1. Si 2. No Nombre del posible agente etiológico:	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Villitis crónica de causa desconocida</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Vasculopatía decidual</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido

	carácter independiente		
<i>Malperfusión vascular materna (Signos de bajo flujo útero placentario)</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Infarto placentario</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Infarto del piso placentario</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Malperfusión vascular fetal) Vasculopatía trombótica fetal</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Corangiosis</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Corangioma</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido
<i>Corangiomasitosis</i>	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Si 2. No	De acuerdo al estudio del tejido

4.6. PROCEDIMIENTOS

4.6.1. *Recolección de los datos clínicos*

Se tabularon las variables de las historias clínicas realizadas por el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Universitario de Santander en un formato diseñado para tal fin (**Tabla 2**).

Para el respectivo diligenciamiento el autor realizó una revisión detallada de cada historia clínica para obtener la mayor información disponible para luego ser transcrita al formato preestablecido.

Las historias clínicas de las pacientes fueron revisadas en medio magnético, previa autorización de la directora del departamento de Patología y del departamento de estadística del Hospital; las cuales fueron solicitadas por la Dra. Diana Katherine Sandoval, tutora del estudio y patóloga del Hospital Universitario de Santander y el autor, previo aval del comité de ética.

Fue asignado a cada historia clínica un número consecutivo de acuerdo al número asignado tradicionalmente por el departamento de patología para cada solicitud de estudio histopatológico. Esto se mantuvo bajo confidencialidad y almacenados en una USB, en un cajón bajo llave en el departamento de Patología, debido a que las historias clínicas y los informes histopatológicos de los quirúrgicos sólo fueron de consulta por la directora y el autor.

4.6.2. *Recolección de los datos anatomopatológicos*

En cuanto al procesamiento histopatológico de las muestras quirúrgicas, con el apoyo del personal de salud en el servicio de sala de partos del HUS, las muestras fueron inmersas en una bolsa contenida por formol al 10% lo más inmediato seguido del alumbramiento. Luego fueron transportadas al departamento de patología donde se almacenaron y cumplieron con un proceso de fijación de mínimo 24 horas. Acto

seguido las piezas quirúrgicas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron procesadas por el autor ceñido a un formato diseñado para la descripción macroscópica de cada muestra (**Tabla B**). Se tomaron al menos 4 muestras separadas y rotuladas según el número que tradicionalmente se les asigna adicionando una letra del abecedario según corresponda. (Por ejemplo; casos 3857-16 A, 3857-16 B, 3857-16 C, 3857-16 D...) siendo 3857: el número tradicional consecutivo asignado por el departamento de patología; 16: asigna el año de presentado el caso; A, B, C, y D: letra del abecedario asignado para identificar las muestras de sus análogas. Las muestras fueron tomadas así: 1 corte del cordón umbilical ubicado en los primeros 5 cm de la inserción al disco placentario; 1 corte de la cara fetal de la placenta que abarque el sitio de inserción del cordón umbilical; 1 corte de placenta de la región más central que abarque principalmente las dos caras (fetal y materna); 1 corte donde incluya un rollo de membranas corioamnióticas con el epitelio amniótico hacia el interior y que sea tomado a partir del borde de rotura y emergencia del producto de la gestación; el quinto o demás cortes se obtuvieron de acuerdo a las necesidades de otros hallazgos que sean sugerentes de anormalidad. Cada muestra tuvo unas dimensiones cercanas a los 2 cm de longitud y anchura y menos de 0.4 cm de espesor.

Se realizó el estudio microscópico de las láminas de cada caso en el departamento de patología UIS. Se tabuló la presencia y la clasificación de los hallazgos histopatológicos encontrados en el tejido placentario y cordón umbilical de acuerdo a lo establecido en la **Tabla 2** instrumento de medición integrado.

4.6.3. Análisis de la información

Los datos clínicos y recolectados del estudio macroscópico y microscópico fueron transcritos al instrumento de medición integrado (**Tabla 2**).

El análisis de los datos se hizo con Stata, versión 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos, 2013).

Se realizó un análisis univariado y bivariado de las variables propuestas, cuantificando cuáles de ellas, tanto captadas de las historias clínicas como del estudio del tejido placentario macroscópico y microscópico, se presentaron en menor y mayor número de casos.

Para el análisis multivariado, se segregó para los tres grupos según edad gestacional:

Grupo 1: Placentas de parto entre las semanas 22 a 29.6

Grupo 2: Placenta de parto entre las semanas 30 a 33.6

Grupo 3: Placenta de parto entre las semanas 34 a 36.6

Posteriormente se relacionaron las variables de cada grupo buscando especial asociación entre las variables anatomopatológicas halladas en el estudio de las placentas y de los cordones umbilicales con las variables captadas de las historias clínicas.

Tabla 2. Instrumento de medición integrado

VARIABLE	VALOR					
<i>Clínica maternas- fetales</i>						
1. Número de quirúrgico (N°-año)						
2. Edad materna (años)						
3. Procedencia	Rural			Urbana		
4. Fórmula obstétrica	G:	P:	C:	A:	M:	V:
5. Antecedente de tabaquismo	de Si:					No:
6. Antecedente de uso de sustancias psicoactivas	de Si:					No:
7. Diagnóstico de corioamnionitis clínica	de Si:					No:
8. Diagnóstico de trastornos hipertensivos asociados al embarazo	de Si:					No:
9. Diagnóstico de diabetes gestacional	de Si:					No:
10. Diagnóstico de trastornos de la coagulación	de Si:					No:
11. Diagnóstico de infección de vías urinarias materna	de Si:					No:
12. Diagnóstico de Vaginosis bacteriana	de Si:					No:
13. Otras comorbilidades maternas	¿Cuales?					
14. Edad gestacional (semanas)						
15. Diagnóstico de placenta previa	de Si:					No:
16. Administración de terapia antibiótica prenatal	de Si:					No:
17. Anomalías congénitas	de Si:					No:

18. Diagnóstico de hidrops fetal Si: _____ No: _____

19. Peso del recién nacido (g)

20. Sexo del recién nacido Masculino: _____ Femenino: _____

Estudio macroscópico de la placenta

21. Peso de la placenta (g)

22. Espesor mayor (cm)

23. Inserción del cordón Central Para-central marginal velamentosa indeterminada

24. Hematoma retro-placentario Si: _____ No: _____

Estudio microscópico de la placenta

25. Grado de maduración Retardada: _____ Adecuada: _____ Acelerada: _____

26. Corioamnionitis aguda Si: _____ No: _____

Respuesta fetal:

Estadio No ____
1 ____
2 ____
3 ____
Grado 1 ____
2 ____

Respuesta materna:

Estadio No ____
1 ____
2 ____
3 ____
Grado 1 ____
2 ____

- | | | |
|---|----------------------|-----|
| 27. Corioamnionitis crónica | Si: | No: |
| 28. Intervellositis | Si: | No: |
| 29. Villitis aguda | Si: | No: |
| 30. Villitis crónica | Si: | No: |
| | ¿Sugestiva de TORCH? | |
| | Si: | No: |
| | ¿Cuál? | |
| | Causa desconocida: | |
| 31. Vasculopatía decidual | Si: | No: |
| 32. Mal perfusión vascular materna (Signos de bajo flujo útero placentario) | Si: | No: |
| 33. Infarto placentario | Si: | No: |
| 34. Infarto del piso placentario | Si: | No: |
| 35. Mal perfusión vascular fetal (Vasculopatía trombótica fetal) | Si: | No: |
| | Grado 1 _____ | |
| | Grado 2 _____ | |
| 36. Corangiosis | Si: | No: |
| 37. Corangioma | Si: | No: |
| 38. Corangiomas | Si: | No: |
| 39. Otros hallazgos | ¿Cuáles? | |

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

Se garantizó el anonimato, la privacidad y la total confidencialidad de la información personal, según demanda el Decreto 1377 de 2013 por el cual se reglamenta la Ley 1581 del 2012 del Congreso de la Republica, así como la Resolución de Rectoría de la UIS No. 1227 de agosto 22 de 2013 que regulan la protección de datos personales. A cada muestra quirúrgica fue asignado un número tradicional consecutivo adscrito al departamento de patología el cual no corresponde, de ninguna manera, a algún dato que permita la identificación del origen de esta. A favor de mantener en secreto todo dato personal, el análisis de la información se realizó de manera colectiva.

Según la Resolución No. 008430 del Ministerio de Salud de octubre 4 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en su Artículo 11, clasifica esta investigación con riesgo mínimo, ya que las muestras son obtenidas a través de procedimientos comunes, para este caso, el tejido placentario es obtenido inexorablemente en el momento del alumbramiento. Adicionalmente, en el Artículo 47, acobija y reglamenta el conjunto de actividades a la obtención, conservación, utilización, preparación y destino final en la investigación de órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos, igualmente reunidas en el departamento de Patología UIS durante el debido funcionamiento y cumplimiento de sus deberes inherentes.

Las medidas de bioseguridad, manuales, procedimientos y manejo de residuos de la E.S.E HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER (HUS) que aplicó para la manipulación de órganos y tejidos que hicieron parte de este estudio están recopiladas en los siguientes documentos institucionales:

- I. MANUAL DE BIOSEGURIDAD; Documento INF-MA-1
- II. PROCEDIMIENTO LABORATORIO MACROSCOPÍA; Documento ADX-P-06
- III. PROCEDIMIENTO LABORATORIO DE MICROSCOPÍA; Documento ADX-P-05
- IV. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE RESIDUOS HOSPITALARIOS Y SIMILARES EN EL ÁREA DE PATOLOGÍA DE LA ESE HUS; Documento ADX-P-08

6. CRONOGRAMA

Tabla 3. Cronograma de las actividades programadas

ACTIVIDADES	2015-I	2015-II	2016-I	2016-II	2017-I	2017-II	2018-I
<i>Realización de protocolo de investigación</i>							
<i>Evaluación Comité de Ética</i>							
<i>Recolección de datos en las historias clínicas</i>							
<i>Recolección, procesamiento y estudios de las muestras</i>							
<i>Tabular información</i>							
<i>Realizar análisis</i>							
<i>Elaborar informes</i>							
<i>Escribir artículo para publicación o presentación en congreso</i>							

7. CONFORMACIÓN DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo es propuesto por la Dra. Diana Katherine Sandoval Martínez, docente cátedra asociada a la Universidad Industrial de Santander y por Fabián Andrés Mejía Casadiegos, residente de la especialización en Patología.

La Dra. Diana Katherine Sandoval Martínez es médica especialista en patología. En este proyecto su responsabilidad fue la conducción y dirección general del cronograma propuesto, el análisis y la supervisión de las actividades propuestas.

El Dr. Fabián Andrés Mejía Casadiegos es médico egresado de la UIS, residente de la especialización en Patología. En este proyecto su responsabilidad fue la recolección de la información, la tabulación, el análisis y la elaboración del artículo o de la ponencia ante un congreso.

8. RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes: 6 (9.2%) de 22.0 – 29.6 semanas, 12 (18.5%) de 30.0 – 33.6 semanas y 47 (72.3%) de 34.0 – 36.6 semanas; la edad materna osciló entre 15 y 44 años, con mediana de 22 años y recorrido intercuartil (RIQ) entre 18 a 26 años; 51 (78.5%) residían en área urbana; 33 (50.8%) fueron primigestantes; 28 (43.1%) presentaron antecedente de cesárea; sólo 3 (4.6%) tuvieron más de 3 partos vaginales; 14 (21.5%) presentaron antecedente de aborto; ninguna presentó antecedente de tabaquismo, sin embargo 2 (3.1%) manifestaron consumo de sustancias psicoactivas (SPA). Durante su hospitalización, 9 (13.8%) fueron diagnosticadas con corioamnionitis aguda clínica (CAC), 4 (6.2%) con trastorno hipertensivo asociado al embarazo (THAE), 4 (6.2%) con infección de vías urinarias (IVU), 2 (3.1%) con diabetes gestacional, 2 (3.1%) con vaginosis bacteriana y una (1.5%) con abrupcio placentario del 30%. De todo el estudio, 42 pacientes (64.6%) recibieron tratamiento antibiótico previa finalización del embarazo.

El peso del recién nacido osciló entre 730 y 3450 g, con mediana de 2330 g y RIQ entre 2070 y 2600 g, con 3 (4.6%) peso alto y 1 (1.5%) peso bajo según la edad gestacional; 31 (47.7%) eran de sexo femenino y ninguno presentó hidrops fetal ni malformaciones congénitas.

El peso de la placenta osciló entre 157 y 535 g, con mediana de 344 g y RIQ entre 293 y 409 g, con 5 (7.7%) peso alto y 25 (38.5%) peso bajo según la edad gestacional. El espesor mayor de la placenta osciló entre 1.3 y 3.5 cm, con mediana de 2.5 cm y RIQ entre 2.3 y 2.9 cm, con 35 (53.8%) espesor alto y 9 (13.8%) espesor bajo según la edad gestacional. Las inserciones del cordón umbilical fueron 40 (61.5%) paracentral, 13 (20.0%) marginal, 10 (15.4%) central y 2 (3.1%) velamentosa. Se detectó hematoma retroplacentario en 3 casos (4.6%).

En el examen microscópico, 47 (72.3%) presentó maduración adecuada, 13 (20.0%) acelerada y 5 (7.7%) retardada. En 30 (46.2%) se observó corioamnionitis aguda histológica (CAH).

Entre otros hallazgos, se encontró 6 casos (9.2%) con corioamnionitis crónica, 3 (4.6%) con intervillositis y ninguna con villitis aguda. Se evidenció 3 casos (4.6%) con villitis crónica, dos de ellas de causa desconocida y una de tipo granulomatosa con células gigantes multinucleadas. Además se observaron 16 (24.6%) con vacuolización del corion, 10 (15.4%) con malperfusión vascular materna, 7 (10.8%) con corangiosis, 4 (6.2%) con malperfusión vascular fetal de bajo grado, 4 (6.2%) con microcalcificaciones, 3 (4.6%) con infarto placentario y ninguna con signos de vasculopatía decidual, infarto del piso placentario, corangioma ni corangiomatosis.

De los 30 casos con CAH, la edad de las madres osciló entre 15 a 43 años, con mediana de 23 años y RIQ entre 19 y 30 años; así como su edad gestacional que abarcó entre 25 y 36.4 semanas, con mediana de 34.1 semanas y RIQ entre 32.0 y 35.3 semanas.

En el análisis bivariado de las características clínicas y anatomo-patológicas entre los grupos con CAH (30 casos) y sin CAH (35 casos), se observaron diferencias significativas entre los grupos gestacionales, la clasificación del peso placentario según edad gestacional, corioamnionitis crónica y corangiosis. Se resumen en la **tabla 4**.

Tabla 4. Características clínicas y anatomo-patológicas entre grupos con y sin CAH.

CARACTERÍSTICA CLÍNICAS Y ANATOMO- PATOLÓGICAS	CORIOAMNIONITIS AGUDA HISTOLÓGICA (CAH)		VALOR P
	AUSENTE	PRESENTE	
	(n=35)	(n=30)	
Residencia urbana	26 (74.3%)	25 (83.3%)	0.376
Primigestante	21 (60.0%)	12 (40.0%)	0.355
Sustancias psicoactivas	1 (2.9%)	1 (3.3%)	0.912
Corioamnionitis aguda clínica	3 (8.6%)	6 (20.0%)	0.184
THAE	3 (8.6%)	1 (3.3%)	0.381
Diabetes mellitus gestacional	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0.121
Infección de vías urinarias	2 (5.7%)	2 (6.7%)	0.873
Vaginosis bacteriana	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0.184
Edad gestacional (semanas)			
22.0 – 29.6	1 (2.9%)	5 (16.7%)	0.027
30.0 – 33.6	4 (11.4%)	8 (26.7%)	
34.0 – 36.6	30 (85.7%)	17 (56.7%)	
Antibioticoterapia	20 (57.1%)	22 (73.3%)	0.174
Recién nacido femenino	17 (48.6%)	14 (46.7%)	0.878
Peso recién nacido según EG			
Alto	1 (2.9%)	2 (6.7%)	0.505
Normal	33 (94.3%)	28 (93.3%)	
Bajo	1 (2.9%)	0 (0.0%)	
Peso placenta según EG			
Alto	0 (0.0%)	5 (16.7%)	0.032
Normal	19 (54.3%)	16 (53.3%)	
Bajo	16 (45.7%)	9 (30.0%)	
Espesor placenta según EG			
Alto	18 (51.4%)	17 (56.7%)	0.912
Normal	12 (34.3%)	9 (30.0%)	
Bajo	5 (14.3%)	4 (13.3%)	

Inserción del cordón umbilical			
Central	7 (20.0%)	3 (10.0%)	
Marginal	4 (11.4%)	9 (30.0%)	0.134
Paracentral	22 (62.7%)	18 (60.0%)	
Velamentosa	2 (5.7%)	0 (0.0%)	
Hematoma retroplacentario	1 (2.9%)	2 (6.7%)	0.466
Maduración placentaria			
Acelerada	9 (25.7%)	4 (13.3%)	
Adecuada	23 (65.7%)	24 (80.0%)	0.413
Retardada	3 (8.6%)	2 (6.7%)	
Corioamnionitis crónica	6 (17.1%)	0 (0.0%)	0.017
Intervellositis	1 (2.9%)	2 (6.7%)	0.466
Villitis crónica	2 (5.7%)	1 (3.3%)	0.648
Malperfusión vascular materna	8 (22.3%)	2 (6.7%)	0.071
Infarto placentario	2 (5.7%)	1 (3.3%)	0.648
Malperfusión vascular fetal	1 (2.9%)	3 (10.0%)	0.232
Corangiosis	0 (0.0%)	7 (23.3%)	0.002
Vacuolización del corion	12 (34.3%)	4 (13.3%)	0.051
Microcalcificaciones	4 (11.4%)	0 (0.0%)	0.056

De igual manera, se realizó el análisis bivariado entre las características clínicas y anatomo-patológicas con respecto a la población diagnosticada de CAH (30 casos) con y sin respuesta inflamatoria fetal. Se encontró diferencia significativa con los casos de CAC. Se resumen en la **tabla 5**.

Tabla 5. Características clínicas y anatomo-patológicas entre grupos de CAH con y sin respuesta inflamatoria fetal.

CARACTERÍSTICA CLÍNICAS Y ANATOMO- PATOLÓGICAS	RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL		VALOR P
	AUSENTE (n=18)	PRESENTE (n=12)	
Residencia urbana	15 (83.3%)	10 (83.3%)	1.000
Primigestante	7 (38.9%)	5 (41.7%)	0.584
Antecedente de cesárea	7 (38.9%)	6 (50.0%)	0.820
Antecedente de aborto	4 (22.2%)	2 (16.7%)	0.307
Antecedente de mortinato	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0.406
Consumo de sustancia psicoactiva	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0.406
Corioamnionitis aguda clínica	1 (5.6%)	5 (41.7%)	0.015
THAE	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0.406
Diabetes mellitus gestacional	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0.073
Infección de vías urinarias	1 (5.6%)	1 (8.3%)	0.765
Edad gestacional (semanas)			
22.0 – 29.6	1 (5.6%)	4 (33.3%)	0.061
30.0 – 33.6	4 (22.2%)	4 (33.3%)	
34.0 – 36.6	13 (72.2%)	4 (33.3%)	
Antibioticoterapia	14 (77.8%)	8 (66.7%)	0.500
Recién nacido femenino	9 (50.0%)	5 (41.7%)	0.654
Peso recién nacido según EG			
Alto	2 (11.1%)	0 (0.0%)	0.232
Normal	16 (88.9%)	12 (100%)	
Bajo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Peso placenta según EG			
Alto	3 (16.7%)	2 (16.7%)	0.396
Normal	8 (44.4%)	8 (66.7%)	
Bajo	7 (38.9%)	2 (16.7%)	

Espesor placenta según EG			
Alto	9 (50.0%)	8 (66.7%)	0.426
Normal	7 (38.9%)	2 (16.7%)	
Bajo	2 (11.1%)	2 (16.7%)	
Inserción del cordón umbilical			
Central	1 (5.6%)	2 (16.7%)	0.587
Marginal	6 (33.3%)	3 (25.0%)	
Paracentral	11 (61.1%)	7 (58.3%)	
Velamentosa	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Hematoma retroplacentario	2 (11.1%)	0 (0.0%)	0.232
Maduración placentaria			
Acelerada	2 (11.1%)	2 (16.7%)	0.855
Adecuada	15 (83.3%)	9 (75.0%)	
Retardada	1 (5.6%)	1 (8.3%)	
Intervellositis	1 (5.6%)	1 (8.3%)	0.765
Villitis crónica	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0.406
Malperfusión vascular materna	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0.073
Infarto placentario	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0.406
Malperfusión vascular fetal	1 (5.6%)	2 (16.7%)	0.320
Corangiosis	6 (33.3%)	1 (8.3%)	0.113
Vacuolización del corion	3 (16.7%)	1 (8.3%)	0.511

9. DISCUSIÓN

En el actual estudio se analizaron 65 placentas de madres con diagnóstico de ruptura pretérmino de membranas que cubrían edades maternas desde la adolescencia hasta la cuarta década de vida. La mayoría de las pacientes residían en zonas urbanas y la mitad de ellas eran primigestantes. Ninguna de las pacientes manifestó consumo de tabaquismo. Llamó la atención la presencia de alteraciones en el peso placentario según edad gestacional siendo bajo en más de un tercio de los casos.

En el examen microscópico, un poco menos de la mitad de las placentas presentaron corioamnionitis aguda histológica (CAH), siendo más frecuente en las edades gestacionales más tempranas tal como ha sido descrito en la literatura²². Smulian y col. en su estudio de 139 embarazos con diagnóstico de corioamnionitis clínica (CAC), 86 (61.9%) tuvieron diagnóstico de CAH⁵¹. En este estudio los datos fueron similares, encontrando que 6 (66.7%) de las 9 pacientes diagnosticadas con CAC presentaron evidencia de CAH. Garmi y col. en su estudio de 478 pacientes con parto pretérmino espontáneo, 14 (2.9%) fueron diagnosticadas con CAC y 84 (17.4%) con CAH, encontrando así correlación parcial entre los hallazgos histológicos y clínicos⁵². Los anteriores estudios sumados a los hallados en esta investigación sugieren otro tipo de noxas inflamatorias crónicas o no inflamatorias como desencadenantes de partos pretérminos.

En el presente estudio se observó que 5 (83.3%) de las 6 pacientes con diagnóstico de CAC presentaron signos histológicos de respuesta inflamatoria fetal, lo que favorece que el diagnóstico clínico precede con mayor frecuencia un diagnóstico histológico con grado de progresión avanzado y mayor morbimortalidad fetal. Morales y col. en su estudio de placentas de recién nacidos menores de 1000 g, encontró que 75% de los casos con clínica de corioamnionitis aguda presentaron en el estudio histológico corioamnionitis con respuesta fetal⁷. Los anteriores datos son cercanos a los encontrados en este estudio, datos que han sido asociados en la literatura con niveles elevados de IL-6 en plasma fetal y en líquido amniótico en

relación con el grado de severidad de la funisitis⁵³. De los 30 casos con diagnóstico de CAH, 12 (40%) presentaron respuesta inflamatoria fetal, siempre acompañada por una respuesta inflamatoria materna y en relación inversa a la edad gestacional, siendo del 80% en los de 22 a 29.6 semanas, 50% en los de 30 a 33.6 semanas y del 23.5% en los de 34 a 36.6 semanas. Estos datos fueron similares a los encontrados por Armstrong-Wells y col. en su estudio de 44 placentas de pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas pretérmino, con hallazgos de funisitis en el 30% de las placentas distribuidas así: 38% en menores de 28 semanas, 35% entre 28 a 32 semanas y 21% para mayores de 32 semanas⁵⁴. Lee y col. observaron datos significativos que asociaban ruptura prematura de membrana pretérmino, parto pretérmino más temprano y menor peso del recién nacido con estadios de funisitis más altos (para todos Valor P <0.005)⁵⁵. En el presente estudio no se observó diferencias significativas del peso del recién nacido con la presencia de una respuesta inflamatoria fetal.

Continuando con los hallazgos inflamatorios en el estudio, se evidenció que 4 (66.7%) de los 6 casos con características histológicas de corioamnionitis crónica son producto de parto pretérmino tardío (34.0 – 36.6 semanas), siendo en todos los casos ausentes de CAH. J. Lee y col. en su estudio de 1206 placentas de parto pretérmino, evidenció con mayor frecuencia corioamnionitis crónica entre las semanas <37 y ≥34, mientras que la CAH fue la lesión más frecuente entre los partos pretérminos extremos (<28 semanas de gestación)⁵⁶. De lo anterior se sugiere que la presencia de corioamnionitis crónica podría ser la manifestación de un patrón de rechazo inmune materno anti-fetal que aumente el riesgo de un parto pretérmino principalmente en el periodo tardío.

Otras de las causas asociadas a los desencadenantes del parto pretérmino son las llamadas pérdidas de la integridad de la pared arterial/venosa/capilar de la circulación materna, lo que ha sido asociado con hallazgos de malperfusión vascular materna en el parénquima placentario⁵⁷. Aunque en el presente estudio no fueron excluidas complicaciones del embarazo asociadas a anormalidades vasculares de origen materno como preclamsia o la misma diabetes mellitus gestacional, signos

histológicos de malperfusión vascular materna fueron hallados en un 22.3% Vs 6.7% entre las placentas sin y con CAH (Valor P no significativo=0.071). Estos resultados apoya los hallazgos de Kim y col. en su estudio de 14786 partos, en los que se evidenció 2.2% de aterosclerosis aguda en las arterias espirales con un 60% menos de probabilidad de asociarse con infección del líquido amniótico ajustado según la edad gestacional (OR 0.4; 95% CI 0.3–0.5)⁵⁸.

10. CONCLUSIONES

Aunque el estudio presenta una muestra limitada, y no fueron analizadas placentas control de partos a término, se encontraron hallazgos histopatológicos asociados a pacientes con ruptura pretérmino de membranas, relacionadas con su presentación clínica, eventos inflamatorios tanto agudos como crónicos y manifestaciones dinámicas de la respuesta placentaria a los eventos hipóxicos dados por hipoperfusión materna.

El análisis morfológico de la placenta es una herramienta indispensable que provee claves significativas y orientadoras a las múltiples explicaciones de eventos adversos agudos y crónicos de la relación materno-fetal, en este caso, en el contexto de gestantes con diagnóstico de ruptura pretérmino de membranas.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. López Osma F, Ordóñez Sánchez S. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2006; 57 (4): 279-290.
2. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, et al. The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development. *Journal of Pregnancy* 2013; 2013: 1-11.
3. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009; 94: 13-16.
4. Roberts DJ. Placental pathology, a survival guide. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 641-651.
5. Machado LC, Passini R, Machado IZ. Late prematurity: a systematic review. *J Pediatr* 2014; 90(3): 221-231.
6. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 706-720.
7. Morales C, Cancela MJ, Repetto M, et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1.000 gramos, Incidencia y resultados perinatales. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 98-104.
8. Perrone S, Toti P, Toti MS, et al. Perinatal outcome and placental histological characteristics: a single-center study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 25(S (1)): 110-113.
9. T-E Chang K. Examination of the placenta: Medico-legal implications. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 19: 279-284.
10. Ujwala Ch, et al. Gross and histopathological examination of placenta in women with foetal demise and foetal growth restriction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013; 7(11): 2530-2533.

11. Been JV, Vanterpool SF, de Rooij JDE, Rours GIJG, Kornelisse RF, et al. A Clinical prediction rule for histological chorioamnionitis in preterm newborns. *PLoS ONE* 2012; 7(10): e46217.
12. Goldenberg RL, Hauth JC, et al. Intrauterine infection and preterm delivery. *NEJM* 2000; 342(20): 1500-1507.
13. Jones HE, Harris KA, Azizia M, Bank L, Carpenter B, et al. Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. *PLoS ONE* 2009; 4(12): e8205.
14. Faye Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1261-1275.
15. Lee SM, Park JW, Kim BJ, Park C-W, Park JS, et al. Acute histologic chorioamnionitis is a risk factor for adverse neonatal outcome in late preterm birth after preterm premature rupture of membranes. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e79941.
16. Gómez-Bravo Topete E, et al. Valor predictivo de la fibronectina fetal en amenaza de parto pretérmino. *Cir Ciruj* 2004; 72: 491-494.
17. Huertas E, Valladares E. Longitud cervical en la predicción del parto pretérmino espontáneo. *Rev Per Ginecol Obstet* 2010; 56(1): 50-56.
18. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology* 2003; 6: 435-448.
19. Dammann O, Leviton A, Gappa M, et al. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG* 2005; 112 (1): 4-9.
20. Cornette L, Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2004; 9: 459-470.
21. Redline RW. Placental pathology: A systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 29, Supplement A, *Trophoblast Research* 2008; 22: 86-91.
22. Gündogan F, De Paepe M. Ascending infection acute chorioamnionitis. *Surgical Pathology* 2013; 6: 33-60.

23. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U. et al. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine* 2003; 13: 102-109.
24. Czikk M, McCarthy F and Murphy K. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *CMI* 2011; 17: 1304-1311.
25. Redline RW, Heller D, Keating S and Kingdom J. Placental Diagnostic Criteria and Clinical. *Placenta* 2005; 26 (Supplement A): 114-117.
26. Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 17: 20-25.
27. Kim Ch. Et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: A lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol* 2010; 23(7): 1000–1011.
28. Salmani, et al. Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 2014; 5(2): 352-355.
29. Kondo T. Placental infarction probably associated with late term premature delivery. *JSCR* 2014; 1: 1-4.
30. Veerbeek et al. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension. *Placenta* 2014; 35: 696-701.
31. Pinar H. et al. Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol* 2014; 123(2 0 1): 325-336.
32. Romero R. et al. Maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition: A manifestation of maternal antifetal rejection. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70(4): 285-298.
33. Rodríguez AB, et al. Intervellositis histiocítica crónica y aborto de repetición. *Prog Obstet Ginecol* 2002; 45(2): 72-75.
34. Arias F, et al. Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 585-91.
35. Kraus F. Fetal thrombotic vasculopathy perinatal stroke, growth restriction, and other sequelae. *Surgical Pathology* 2013; 6: 87-100.

36. Redline RW. Clinical and pathological umbilical cord abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy. *Human Pathology* 2004; 35(12): 1494-1498.
37. Redline RW, et al. Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology* 2004; 7: 443-452.
38. McDonald D, et al. Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. *Human Pathology* 2004; 35(7): 875-880.
39. Akbulut M, et al. Chorangiomas: The potential role of smoking and air pollution, *Pathol. Res. Pract* 2009; 205: 75-81.
40. Caldarella A, et al. Chorangiomas: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Pathol. Res. Pract* 2003; 199: 847-850.
41. Ogino S and Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomas, and chorangiomas. *Human Pathology* 2000; 31(8): 945-954.
42. Abdalla N, et al. Placental tumor (chorioangioma) as a cause of polyhydramnios: a case report. *International Journal of Women's Health* 2014; 6: 955-959.
43. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol* 2015, 213 (4): 21-28.
44. Espinosa M y Olaya M. Caso congénito de citomegalovirus en el hospital san Ignacio, Univ. Méd. Bogotá (Colombia) 2010; 51(3): 330-338.
45. La Torre R. et al. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *CID* 2006; 43: 994-1000.
46. Kapur P, Rakheja D, Gomez A, et al. Characterization of inflammation in syphilitic villitis and in villitis of unknown etiology. *Pediatric And Developmental Pathology* 2004; 7: 453-458.
47. Ruiz F, et al. Toxoplasma gondii infection in pregnancy, *BJID* 2007; 11: 496-506.
48. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Human Pathology* 2007; 38: 1439-1446.

49. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008; 136: 9-15
50. Becroft D, et al. Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations, *AJOG* 2005; 192: 264-271.
51. Smulian JC, et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol.* 1999 Dec; 94(6):1000-5.
52. Garmi G, et al. Correlation between Clinical, Placental Histology and Microbiological Findings in Spontaneous Preterm Births. *Fetal Diagn Ther* 2016; 40:141-149
53. Kim CJ, et al. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 October; 213(4 0): S29–S52.
54. Armstrong-Wells J, et al. Patterns of placental pathology in preterm premature rupture of membranes. *J Dev Orig Health Dis.* 2013 June; 4(3): 249–255.
55. Lee Y et al. Is there a stepwise increase in neonatal morbidities according to histological stage (or grade) of acute chorioamnionitis and funisitis?: effect of gestational age at delivery. *J. Perinat. Med.* 2015; 43(2): 259–267.
56. J. Lee et al. Chronic chorioamnionitis is the most common placental lesion in late preterm birth. *Placenta* 34 (2013) 681-689.
57. Kovo M, Schreiber L, et al. The placental factor in spontaneous preterm labor with and without premature rupture of membranes. *J. Perinat. Med.* 2011; 39: 423-429
58. Kim et al. Placental Lesions Associated with Acute Atherosclerosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 September; 28(13): 1554–1562.

BIBLIOGRAFÍA

Abdalla N et al., "Placental tumor (chorioangioma) as a cause of polyhydramnios: a case report," *International Journal of Women's Health*, vol. 6, p. 955-959, 2014.

Akbulut M et al., "Chorangiosis: The potential role of smoking and air pollution," *Pathol. Res. Pract*, vol. 205, p. 75-81, 2009.

Arias F et al., "Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes," *Am J Obstet Gynecol*, vol.168, p. 585-91, 1993.

Armstrong-Wells J et al., "Patterns of placental pathology in preterm premature rupture of membranes," *J Dev Orig Health Dis*, vol. 4, no. 3, p. 249–255, 2013.

Becroft D et al., "Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations," *AJOG*, vol. 192, p. 264-271, 2005.

Been J.V, Vanterpool S.F, Rours G and Kornelisse R.F, "A Clinical prediction rule for histological chorioamnionitis in preterm newborns," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 10, p. e46217, 2012.

Boog G, "Chronic villitis of unknown etiology," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 136, p. 9-15, 2008.

Caldarella A et al., "Chorangiosis: Report of Three Cases and Review of the Literature," *Pathol. Res. Pract*, vol. 199, p. 847-850, 2003.

Cornette L, "Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome," *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 9, p. 459-470, 2004.

Czikk M, McCarthy F and Murphy K, "Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment," CMI, vol. 17, p. 1304-1311, 2011.

Dammann O, Leviton A and Gappa M, "Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome," BJOG, vol. 112, no. 1, p. 4-9, 2005.

Espinosa M and Olaya M, "Caso congénito de citomegalovirus en el hospital san Ignacio" Univ. Méd. Bogotá (Colombia), vol. 51. No. 3, p. 330-338, 2010.

Faye Petersen O. M, "The placenta in preterm birth," J Clin Pathol, vol. 61, p. 1261-1275, 2008.

Galinsky R, Polglase G.R. and Hooper S.B, "The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development," Journal of Pregnancy, vol. 2013, p. 1-11, 2013.

Garmi G et al., "Correlation between Clinical, Placental Histology and Microbiological Findings in Spontaneous Preterm Births," Fetal Diagn Ther, vol. 40, p. 141-149, 2016.

Goldenberg R.L and Hauth JC, "Intrauterine infection and preterm delivery," NEJM, vol. 342, no. 20, p. 1500-1507, 2000.

Gómez-Bravo E et al., "Valor predictivo de la fibronectina fetal en amenaza de parto pretérmino," Cir Ciruj, vol. 72, p. 491-494, 2004.

Gündogan F and De Paepe M, "Ascending infection acute chorioamnionitis," *Surgical Pathology*, vol. 6, p. 33-60, 2013.

Huertas E and Valladares E, "Longitud cervical en la predicción del parto pretérmino espontáneo," *Rev Per Ginecol Obstet*, vol. 56, no.1, p. 50-56, 2010.

J. Lee et al., "Chronic chorioamnionitis is the most common placental lesion in late preterm birth," *Placenta*, vol. 34, p. 681-689, 2013.

Jones H.E, Harris K.A, Azizia M and Bank L, "Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor," *PLoS ONE*, vol. 4, no. 12, p. e8205, 2009.

Kapur P, Rakheja D and Gomez A, "Characterization of inflammation in syphilitic villitis and in villitis of unknown etiology," *Pediatric And Developmental Pathology*, vol. 7, p. 453-458, 2014.

Kim Ch et al., "The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: A lesion associated with spontaneous preterm birth," *Mod Pathol*, vol. 23, no. 7, p. 1000–1011, 2010.

Kim C.J. et al., "Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 213, no. 40, p. S29–S52, 2015.

Kim et al., "Placental Lesions Associated with Acute Atherosclerosis," *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 28, no. 13, p. 1554–1562, 2015.

Kondo T, "Placental infarction probably associated with late term premature delivery," *JSCR*, vol. 1, p. 1-4, 2014.

Kovo M and Schreiber L, "The placental factor in spontaneous preterm labor with and without premature rupture of membranes," *J. Perinat. Med*, vol. 39, p. 423-429, 2011.

Kraus F, "Fetal thrombotic vasculopathy perinatal stroke, growth restriction, and other sequelae," *Surgical Pathology*, vol. 6, p. 87-100, 2013.

La Torre R et al., "Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease," *CID*, vol. 43, p. 994-1000, 2006.

Lahra M.M, Beeby P.J and Jeffery H.E, "Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study," *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, vol. 94, p. 13-16, 2009.

Lee S.M, Park J.W, Kim B.J and Park C.W, "Acute histologic chorioamnionitis is a risk factor for adverse neonatal outcome in late preterm birth after preterm premature rupture of membranes," *PloS ONE*, vol. 8, no. 12, p. e79941, 2013.

Lee Y et al., "Is there a stepwise increase in neonatal morbidities according to histological stage (or grade) of acute chorioamnionitis and funisitis?: effect of gestational age at delivery," *J. Perinat. Med*, vol. 43, no. 2, p. 259–267, 2015.

López-Osma F y Ordóñez Sánchez S, "Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad," *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, vol. 57, no. 4, p. 279-290, 2006.

Machado L.C, Passini R and Machado IZ, "Late prematurity: a systematic review," J Pediatr, vol. 90, no. 3, p. 221-231, 2014.

Mcdonald D et al., "Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy," Human Pathology, vol. 35, no. 7, p. 875-880, 2004.

Morales C, Cancela M.J y Repetto M, "Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1.000 gramos, Incidencia y resultados perinatales," Rev Chil Pediatr, vol. 79, no. 1, p. 98-104, 2008.

Ogino S and Redline RW, "Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis," Human Pathology, vol. 31, no. 8, p. 945-954, 2000.

Ogunyemi D, Murillo M and Jackson U, "The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants," The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, vol. 13, p. 102-109, 2003.

Perrone S et al., "Perinatal outcome and placental histological characteristics: a single-center study," The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, vol. 25, no. S1, p. 110-113, 2012.

Pinar H et al., "Placental findings in singleton stillbirths," Obstet Gynecol, vol. 123, no. 2 0 1, p. 325-336, 2014.

Redline R.W et al., "Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. Pediatric and Developmental," Pathology, vol. 7, p. 443-452, 2004.

Redline R.W, Faye-Petersen O and Heller D, "Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns," *Pediatric and Developmental Pathology*, vol. 6, p. 435-448, 2003.

Redline R.W, Heller D, Keating S and Kingdom J, "Placental Diagnostic Criteria and Clinical," *Placenta*, vol. 26, no. Supplement A, p. 114-117, 2005.

Redline R.W, "Classification of placental lesions," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 213, no. 4, p. 21-28, 2015.

Redline R.W, "Clinical and pathological umbilical cord abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy," *Human Pathology*, vol. 35, no. 12, p. 1494-1498, 2004.

Redline R.W, "Inflammatory response in acute chorioamnionitis," *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 17, p. 20-25, 2012.

Redline R.W, "Placental pathology: A systematic approach with clinical correlations," *Placenta* 29, Supplement A, *Trophoblast Research*, vol. 22, p. 86-91, 2008.

Redline R.W, "Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta," *Human Pathology*, vol. 38, p. 1439-1446, 2007.

Roberts D.J, "Placental pathology, a survival guide," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 132, p. 641-651, 2008.

Rodríguez A.B et al., "Intervellositis histiocítica crónica y aborto de repetición," *Prog Obstet Ginecol*, vol. 45, no. 2, p. 72-75, 2002.

Romero R et al., "Maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition: A manifestation of maternal antifetal rejection," *Am J Reprod Immunol*, vol. 70, no. 4, p. 285-298, 2013.

Ruiz F et al., "Toxoplasma gondii infection in pregnancy," *BJID*, vol. 11, p. 496-506, 2007.

Salmani et al., "Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension," *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, vol. 5, no. 2, p. 352-355, 2014.

Smulian J.C et al., "Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation," *Obstet Gynecol*, vol. 94, no. 6, p. 1000-5, 1999.

Stanek J, "Hypoxic patterns of placental injury," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 137, p. 706-720, 2013.

T-E Chang K, "Examination of the placenta: Medico-legal implications," *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 19, p. 279-284, 2014.

Ujwala Ch et al., "Gross and histopathological examination of placenta in women with foetal demise and foetal growth restriction," *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 7, no. 11, p. 2530-2533, 2013.

Veerbeek et al., "Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension," *Placenta*, vol. 35, p. 696-701, 2014.