



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS EN LAS PLACENTAS
DE FETOS CON TRISOMÍA 13, 18 Y 21**

T E S I S

Que para obtener el Título de
**ESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA

DRA. IRLANDA AYALA DÍAZ

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Profesora Titular del Curso de Especialización
de Medicina Materno Fetal

DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES

Asesora de Tesis

DRA. MARÍA YOLOTZIN VALDESPINO VÁZQUEZ

Asesora Metodológica



CIUDAD DE MÉXICO

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS EN LAS PLACENTAS DE FETOS CON TRISOMÍA 13, 18 Y 21



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES

Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARÍA YOCOTZIN VALDESPINO VÁZQUEZ

Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Asesora Metodológica
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODOS.....	1
RESULTADOS.....	2
DISCUSIÓN	3
CONCLUSIÓN.....	6
BIBLIOGRAFÍA.....	6

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS EN LAS PLACENTAS DE FETOS CON TRISOMÍA 13, 18 Y 21

Ayala Díaz Irlanda¹, Velázquez Torres Berenice², Valdespino Vázquez María Yolotzin³, Acevedo Gallegos Sandra⁴

Unidad de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", Ciudad de México

1 Médico residente de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología

2 Autora correspondiente y profesora adjunta del curso de especialización en Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales 800, Lomas de Virreyes, Miguel Hidalgo, Ciudad de México, CP 11000. Dirección email: berevelazquez70@gmail.com

3 Jefa del Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Perinatología

4 Profesora titular del curso de especialización en Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología

RESUMEN

Objetivo: Describir las características histológicas de las placentas de fetos con diagnóstico por cariotipo de trisomía 13, 18 o 21 y recién nacidos sin alteraciones cromosómicas. **Antecedentes:** En el 2019 el departamento de patología del Hospital Infantil del Este de Ontario en Canadá propuso un marco de referencia que se basa en la estandarización y optimización de los componentes críticos de la patología placentaria: 1) un informe sinóptico de lesiones placentarias y 2) la traducción clínica optimizada adaptada a grupos de partes interesadas relevantes. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo, con diseño de serie de casos y muestreo no probabilístico por casos consecutivos en pacientes con embarazos únicos, con diagnóstico por cariotipo prenatal de trisomía 13, 18 o 21 y con estudio histopatológico placentario; así como pacientes con embarazos únicos, con cariotipo normal, sin presencia de defectos estructurales y con estudio histopatológico placentario. **Resultados:** Se estudiaron un total de 86 casos, el 55.8% (n= 48) tuvo un resultado de cariotipo normal y el 44.2% (n= 38) correspondió a alguna de las cromosomopatías estudiadas; sólo 2 pacientes tuvieron una trisomía 13, 14 presentaron trisomía 18 y 22 tuvieron trisomía 21. Las categorías de acuerdo a los hallazgos histológicos placentarios que presentaron mayor número de casos fueron la fibrinoides, la malperfusión vascular materna y la malperfusión vascular fetal. **Conclusión:** La información disponible sobre las características histológicas en las placentas de embarazos con alteraciones cromosómicas es escasa; además de que los datos disponibles no son actuales y pueden ser inconsistentes.

Palabras clave: Estudio histopatológico, cromosomopatía, placenta.

ABSTRACT

Objective: To describe the histological characteristics of the placentas of fetuses diagnosed by karyotype of trisomy 13, 18 or 21 and newborns without chromosomal abnormalities. **Background:** In 2019 the pathology department of the Children's Hospital of Eastern Ontario in Canada proposed a reference framework that is based on the standardization and optimization of the critical components of placental pathology: 1) a synoptic report of placental injuries and 2) optimized clinical translation tailored to relevant stakeholder groups. **Material and methods:** An observational, descriptive, retrospective study was carried out, with a case series design and non-probability sampling for consecutive cases in patients with single pregnancies, diagnosed by prenatal karyotype of trisomy 13, 18 or 21 and with a histopathological placental study; as well as patients with single pregnancies, with a normal karyotype, without the presence of structural defects and with a placental histopathological study. **Results:** A total of 86 cases were studied, 55.8% (n = 48) had a normal karyotype result and 44.2% (n = 38) corresponded to some of the chromosomopathies studied; only 2 patients had a trisomy 13, 14 had trisomy 18 and 22 had trisomy 21. The categories according to the placental histological findings that presented the highest number of cases were fibrinoid, maternal vascular malperfusion and fetal vascular malperfusion. **Conclusion:** The information available on the histological characteristics in the placentas of pregnancies with chromosomal alterations is scarce; In addition, the available data is not current and may be inconsistent.

Key words: Histopathological study, chromosomopathy, placenta.

INTRODUCCIÓN

Desde su inicio, la placenta es un órgano único ya que es la interfaz entre la madre y el feto; sus principales funciones pueden ser categorizadas como de transporte, metabolismo, endocrina y de protección. El desarrollo de esta estructura se lleva a cabo de una forma dinámica, por lo que identificar una histología "normal" puede resultar difícil (1).

En 1990 se llevó a cabo una conferencia del Colegio Americano de Patólogos y desde entonces se describieron las indicaciones para el estudio de la placenta, como lo son: parto pretérmino menor a 34 semanas, oligohidramnios, óbito o muerte perinatal, anomalías congénitas mayores, fenotipo dismórfico o cariotipo anormal. También fue durante esta conferencia que se describieron los hallazgos placentarios macro y microscópicos, su patogénesis y asociaciones clínicas (2).

En septiembre del 2014 en Amsterdam, 26 patólogos clasificaron las lesiones placentarias dentro de tres grandes grupos de acuerdo a los hallazgos encontrados y es esta clasificación la que se utiliza actualmente: 1) Procesos vasculares, 2) inmuno-

inflamatorios y 3) otros (3). Sin embargo; en enero del 2019 el departamento de patología del Hospital Infantil del Este de Ontario en Canadá propuso un marco de referencia que se basa en la estandarización y optimización de los componentes críticos de la patología placentaria: 1) un informe sinóptico de lesiones placentarias y 2) la traducción clínica optimizada adaptada a grupos de partes interesadas relevantes (4). Además, múltiples autores han buscado identificar características histológicas placentarias como predictores de un cariotipo anormal.

Este estudio tiene como objetivo principal describir las características histológicas presentes en las placentas de fetos con trisomía 13, 18 y 21, y de forma secundaria describir los hallazgos de placentas con cariotipo normal, así como las variables sociodemográficas y desenlaces obstétricos y perinatales de las pacientes estudiadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

De forma retrolectiva se obtuvo información del periodo de diciembre del 2016 a diciembre del 2019, para llevar a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de pacientes

vistas en el Instituto Nacional de Perinatología y quienes fueron seleccionadas mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Los criterios de inclusión fueron pacientes a quienes se le realizó en el Instituto alguna técnica invasiva para la obtención del cariotipo fetal y cuyo resultado fue la presencia de la trisomía 13, 18, 21 o un cariotipo normal; además fue necesario que el seguimiento y la resolución del embarazo se llevara a cabo dentro del Instituto, posterior a lo cual se realizó el estudio histopatológico placentario. Los criterios de no inclusión fueron aquellas pacientes con embarazos gemelares o con presencia de alguna otra cromosomopatía aparte de las ya mencionadas, así como con reporte de cariotipo normal pero que a la evaluación por ultrasonido en la Unidad de Medicina Fetal se encontrara algún defecto estructural. Por último, los criterios de exclusión fueron pacientes que no tuvieron un seguimiento o resolución en el Instituto, que no contaron con estudio histológico de la placenta o cuya información estaba incompleta en el expediente.

El análisis del cariotipo se llevó a cabo en el departamento de Genética; mientras que el análisis de la placenta se llevó a cabo en el departamento de Patología, ambos localizados en el Instituto.

Se describieron las características sociodemográficas, los desenlaces obstétricos y perinatales; así como las características macro y microscópicas de la placenta. Así mismo, se clasificaron los hallazgos histológicos placentarios de acuerdo a las categorías propuestas por el Departamento de Patología del Hospital Infantil del Este de Ontario en Canadá.

RESULTADOS

Durante el periodo de diciembre del 2016 a diciembre del 2019 se realizaron un total de 141 estudios de cariotipo en pacientes con alta sospecha de trisomía que cumplieran con los criterios de inclusión para este estudio, de estos se excluyeron 55 por falta de información en el expediente o falta de realización de estudio histopatológico placentario.

De los 86 casos restantes, el 55.8% (n= 48) tuvo un resultado de cariotipo normal y el 44.2% (n= 38) correspondió a alguna de las cromosomopatías estudiadas; de éstas, sólo 2 pacientes tuvieron una trisomía 13, 14 presentaron trisomía 18 y 22 tuvieron trisomía 21. Del total de fetos estudiados, 49 fueron masculinos y 37 femeninos. (Figura 1)

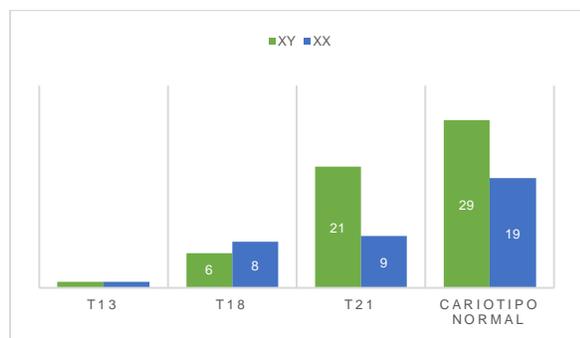


Figura 1 Distribución del sexo fetal según el resultado del cariotipo

Las indicaciones por las cuales se llevó a cabo el estudio invasivo para obtención del cariotipo fueron en un 50% (n= 43) un tamizaje de primer trimestre con reporte de riesgo alto, seguido por hallazgos ultrasonográficos sugerentes de cromosomopatía durante la evaluación estructural del segundo trimestre con un 33.7% (n= 29) y en un 8.2% (n= 7) se realizó por edad materna mayor a 35 años y preocupación de la paciente; el tamizaje de primer trimestre con riesgo intermedio, el antecedente de un hijo con defecto estructural o cromosomopatía, así como el antecedente de enfermedad materna, juntos constituyeron el 8.2% (n= 7).

Dentro de las características sociodemográficas tenemos que la media de edad fue de 35.2 años; clasificándose el 59.3% (n= 51) de las pacientes con edad mayor o igual a 35 años. La media para el índice de masa corporal fue de 29.4; con predominio del sobrepeso en un 40.7% (n= 35), mientras que el 39.5% (n= 34) presentó algún grado de obesidad. El antecedente de toxicomanía durante el embarazo estuvo presente en 20 pacientes; en tanto que 34 de ellas contaban con algún tipo de patología previa al embarazo, de estas el 16.2% (n= 14) correspondió a hipotiroidismo y el 9.3% (n= 8) a hipertensión arterial sistémica crónica, siendo estas dos las entidades más comunes. (Tabla 1)

Variable	T13	T18	T21	Normal
Edad >35 años	1	8	11	31
IMC (Me)	29.9	27.4	27.4	30.9
Peso normal	-	3	9	5
Sobrepeso	1	8	8	18
Obesidad grado 1	1	3	3	17
Obesidad grado 2	-	-	2	4
Obesidad grado 3	-	-	-	4
Número de gesta (Me)	2	2.6	2	2.5
Ant cromosomopatía o defecto estructural	-	-	-	5
Ant toxicomanía	-	1	7	12
Pacientes sanas	2	12	15	23
DM	-	-	-	3
HASC	-	1	1	6
Hipotiroidismo	-	1	2	11
LES	-	-	1	2
Otras	-	-	4	7

Tabla 1 Características sociodemográficas según el resultado del cariotipo

En cuanto a los desenlaces obstétricos de las pacientes estudiadas, la media de edad gestacional al momento de la resolución del embarazo fue de 32.0 sdg y el principal motivo de resolución fue la interrupción legal del embarazo en un 26.7% (n= 23); sin embargo, sólo una de las pacientes en el grupo de fetos con cariotipo normal solicitó esta intervención por contar con el diagnóstico de hemofilia. La indicación más frecuente para la resolución del embarazo en aquellas con cariotipo normal fue la cesárea programada y electiva.

Las complicaciones maternas que se presentaron con mayor frecuencia fueron la preeclampsia con datos de severidad en un 16.2% (n= 14), seguida por la hemorragia obstétrica en un 9.3% (n=8); el 59.3% (n= 51) de las pacientes no presentó ningún tipo de complicación.

Por otro lado, el 18.6% (n= 16) de los fetos se clasificaron como restringidos y de estos 9 se encontraban en el grupo de fetos con cariotipo normal, el 40.7% (n= 35) tuvieron un peso acorde para su edad gestacional durante su seguimiento y 24.4% (n= 21) no fueron evaluados en el tercer trimestre (por nacimiento o interrupción del embarazo antes de esta edad gestacional).

La complicación más vista al nacimiento fue el síndrome de dificultad respiratoria aguda en un 9.3% (n= 8) de los recién

nacidos, mientras que el 54.6% (n= 47) no presentó ningún desenlace adverso; sin embargo, en 33.7% (n= 29) estos resultados no fueron valorables, ya que se trataron de embarazos interrumpidos legalmente o por presencia de óbito o aborto diferido; cabe mencionar que no se presentaron casos de asfixia o enterocolitis necrotizante en ninguno de los recién nacidos. La media de peso al nacimiento fue de 1858 grs y el principal destino al nacer fue patología con un 33.7% (n=29), seguido por alojamiento conjunto con un 29% (n= 25); sólo 5 neonatos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (Tabla 2)

Variable	T13	T18	T21	Normal
Edad gestacional de resolución (Me)	30.9	28.3	24.9	36.4
Motivo de resolución				
ILE	1	8	13	1
TDP espontáneo o inducido	1	3	5	20
RPM	1	2	1	5
Aborto en evolución	-	-	1	1
Cesárea programada o de urgencia	-	2	5	25
Complicaciones maternas				
PE sin datos de severidad	-	-	-	4
PE con datos de severidad	1	1	4	8
Alt metabolismo glucosa	-	-	3	10
Hemorragia obstétrica	-	1	4	3
Sepsis	-	2	1	-
DPPNI	-	-	1	-
CIHE	-	-	-	2
Ninguna	1	10	14	26
Complicaciones fetales				
RCIU	1	3	3	9
Pequeño para edad gestacional	-	2	2	1
Grande para edad gestacional	-	-	1	4
Aborto diferido/Óbito	-	4	1	3
Ninguna	-	1	2	32
No aplica*	1	7	13	-
Complicaciones neonatales				
Hemorragia intraventricular	-	-	1	2
SDRA	-	1	2	5
Sepsis	-	1	-	1
Ninguna	1	1	5	40
No aplica*	1	11	14	3
Peso al nacimiento (Me)	1350	972.9	877.2	1858
Apgar a los 5 minutos (Me)	7	5.3	8.2	8.8
Destino del RN				
Patología	1	11	14	3
Alojamiento conjunto	-	-	-	25
TIMN	1	1	1	12
UCIREN	-	2	4	6
UCIN	-	-	3	2

Tabla 2 Desenlaces obstétricos y perinatales según el resultado del cariotipo
*No aplica debido a que se trató de aborto diferido, óbito o interrupción legal del embarazo

Para el estudio de la placenta se valoraron características tanto macro como microscópicas; dentro de las primeras se valoró el peso placentario, obteniéndose una media de 323.4 grs; tomando en cuenta el total de pacientes estudiadas, el 50% de los fetos con trisomía 13 y 18 tuvieron una placenta hipotrófica, seguido por un 27% en aquellos fetos con cariotipo normal.

La media para el grosor placentario fue de 1.9 cm, 66.2% (n= 57) de las placentas tenían un grosor menor de lo esperado para la edad gestacional.

La longitud del cordón umbilical tuvo una media de 32.2 cm; sin embargo, esta medida no fue valorable en el 33.7% (n= 29) de los cordones por edad gestacional y el 34.8% (n= 30) se reportó como corto. La media del diámetro del cordón umbilical de acuerdo a la edad gestacional fue de 1 cm; 21.4% de los fetos con trisomía 18, 18.2% de los fetos con trisomía 21 y 14.5% de los fetos con cariotipo normal tuvieron un reporte de cordón delgado.

En cuanto a la morfología del cordón umbilical, en el 89.5% (n= 77) se reportó como normal y sólo el 3.5% (n= 3) se reportó como hipoenrollado; de igual forma el cordón trivascular fue el más frecuente, ya que representó el 60.5% (n= 52). El principal tipo de inserción del cordón umbilical a la placenta fue la periférica con un 41.9% (n= 36), cabe destacar que sólo se reportaron 4 casos del tipo de inserción velamentosa; sin embargo, de estos la mitad correspondieron a los fetos con trisomía 18. No hubo reporte de nudos verdaderos y sólo se reportaron 2 casos con nudos falsos. Del total de placentas sólo en 7 se menciona la presencia de tinte meconial.

De acuerdo al marco de referencia propuesto por el Departamento de Patología del Hospital Infantil del Este de Ontario en Canadá, las categorías (de acuerdo a los hallazgos histopatológicos) que presentaron mayor número de casos fueron la fibrinóide, la malperfusión vascular materna y la malperfusión vascular fetal; es importante aclarar que algunas de las placentas presentaban características propias de más de una categoría. En las placentas de fetos con trisomía 13,18 y 21, los hallazgos adicionales correspondieron al 100% (n= 2), 35.7% (n= 5) y 40.9% (n= 9) respectivamente. Sólo en 11 casos de placentas de fetos con cariotipo normal no se encontraron hallazgos histopatológicos anormales. (Tabla 3)

Por último, con respecto a la descripción de hallazgos histopatológicos característicos de las placentas con aneuploidía, en el 59% (n= 13) de las placentas de fetos con trisomía 21 se encontraron vellosidades inmaduras e irregulares, lo mismo ocurrió en el 35.7% (n= 5) de las placentas de trisomía 18 y en el 100% (n= 2) de las placentas de trisomía 13; por otro lado, el 31.8% (n= 7) de las placentas con trisomía 21 mostró la presencia de calcificaciones y el 42.8% (n= 6) de aquellas con trisomía 18 presentó esta característica. Estos dos hallazgos fueron los que más frecuentemente se presentaron en las placentas estudiadas. (Tabla 4)

Variable	T13	T18	T21
Vellosidades hidrópicas o edematosas	1	3	4
Vellosidades inmaduras e irregulares	2	5	13
Vellosidades postmaduras	-	-	-
Calcificaciones	-	6	7
Depósito de fibrina	-	3	7
Quistes trofoblásticos	-	2	-
Distrofia bullosa	-	-	-

Tabla 4 Hallazgos histopatológicos placentarios característicos según el resultado del cariotipo

DISCUSIÓN

Aunque se ha demostrado que la edad ≥ 35 años se asocia con un riesgo incrementado de placenta acreta y placenta previa, hasta la fecha pocos estudios han detallado de manera específica y exhaustiva los hallazgos histopatológicos en las placentas de estas mujeres (5). La edad ≥ 35 años se asocia con múltiples aspectos de disfunción placentaria y alteración de la función vascular útero-placentaria, los cuales son detectables incluso en embarazos con resultados aparentemente normales. En un modelo humano se sugirió que las placentas de mujeres ≥ 40 años mostraban adaptaciones placentarias y vasculares más severas (6). De igual forma, la presencia de obesidad previa al embarazo está asociada a un peor resultado obstétrico y perinatal, lo cual puede estar mediado por anomalías placentarias que causan una respuesta inflamatoria tanto sistémica como local. Nuevamente, los estudios sobre histología placentaria en mujeres obesas son escasos, y no hay datos que comparen los hallazgos histopatológicos placentarios entre mujeres obesas con embarazos complicados y no complicados y mujeres embarazadas de peso normal (7).

En la población estudiada, estos fueron algunos de los aspectos sociodemográficos descritos; obteniéndose que el 53.9% tuvo una edad ≥ 35 años, por lo que además era de esperarse que la principal indicación para la realización del procedimiento invasivo

Variable	T13	T18	T21	Normal
Peso placenta (Me)	275	182.5	188.6	426.7
Normal	1	3	6	23
Hipotrófica	1	7	5	13
Hipertrófica	-	-	-	9
No valorable por edad gestacional*	-	4	11	3
Percentil peso placenta por edad gestacional				
<3	-	5	1	4
3	-	-	1	2
5	-	2	2	3
10	1	-	1	4
25	1	-	3	9
50	-	2	2	11
75	-	1	1	3
90	-	-	-	5
95	-	-	-	2
97	-	-	-	2
No valorable por edad gestacional*	-	4	11	3
Grosor (Me)	2.7	1.7	1.8	2.1
Acorde a edad gestacional	2	3	10	6
Menor para edad gestacional	-	9	11	37
Sin reporte	-	2	1	5
Longitud de cordón umbilical (Me)	15	23.5	20	41
Normal	-	1	1	18
Cordón corto	1	5	4	20
Cordón largo	-	-	-	1
No valorable por edad gestacional	1	7	15	6
Sin reporte	-	1	2	3
Percentil longitud cordón umbilical por edad gestacional y sexo fetal				
<3	1	3	3	8
3	-	2	1	4
10	-	-	-	8
25	-	1	-	8
50	-	-	1	8
75	-	-	-	2
90	-	-	-	1
No valorable por edad gestacional*	1	7	15	6
Sin reporte	-	1	2	3
Diámetro cordón umbilical por edad gestacional (Me)	-	1	0.57	1.1
Normal	-	-	-	5
Delgado	-	3	4	7
Grueso	-	-	1	8
Sin reporte	2	11	17	28
Morfología cordón				
Normal	2	12	21	42
Hipoenrollado	-	1	1	1
Hiperenrollado	-	1	-	2
Edema	-	-	-	3
Número de vasos en cordón umbilical				
3 vasos	2	5	11	34
2 vasos	-	1	1	2
Sin reporte	-	8	10	12
Inserción del cordón a la placenta				
Central	-	3	-	3
Periférica	-	5	11	20
Paracentral	2	2	7	11
Velamentosa	-	2	1	1
Marginal	-	1	1	4
Sin reporte	-	1	2	9
Nudos falsos	-	1	-	1
Placenta con tinte meconial				
-	-	-	1	6
*Categoría por hallazgos histológicos				
Malperfusión vascular materna	-	6	7	14
Malperfusión vascular fetal	-	2	3	5
Vasculopatía decidual	-	-	-	5
Infección ascendente	-	1	-	-
Desarrollo anormal del árbol veloso	-	1	-	8
Separación útero-placentaria	-	-	-	1
Fibrinoide	-	3	7	18
Inflamación crónica	-	-	1	5
Hallazgos adicionales	2	5	9	5
Sin hallazgos histopatológicos anormales	-	-	-	11

Tabla 3 Características macro y microscópicas de la placenta según el resultado de cariotipo
*Categorías de acuerdo al Departamento de Patología del Hospital Infantil del Este de Ontario en Canadá

para la obtención del cariotipo fuese un riesgo alto en el tamizaje de primer trimestre, el cual durante los años que comprendió este estudio fue a través de un esquema contingente (edad materna + medición de translucencia nuchal). Además, debe tomarse en cuenta que las vías de señalización proinflamatorias están favorecidas en las pacientes obesas, quienes constituyeron el 39.5% de la población vista. Así mismo, la patología materna que se presentó con mayor frecuencia, fue el hipotiroidismo; debiendo considerarse la importancia de las hormonas tiroideas para el desarrollo feto-placentario, lo que se ha sugerido por la asociación del hipotiroidismo materno no tratado y complicaciones del embarazo como abortos espontáneos, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). En un estudio realizado por Kumari et al., observó que las placentas de madres hipotiroideas presentaban características morfológicas distintas, como un peso menor, grosor menor y diámetro mayor con un número aumentado de cotiledones en comparación con placentas de pacientes no hipotiroideas (8). Es necesario considerar durante el análisis histológico de la placenta estas variables; ya que modifican la arquitectura de la misma.

En nuestro estudio, la interrupción legal del embarazo en aquellas con diagnóstico fetal de trisomía 13, 18 o 21 fue una decisión del 50% o más de las pacientes, lo cual limitó el estudio histológico de algunas características de la placenta como el peso y la longitud del cordón umbilical; además, esto modificó el promedio general de edad gestacional a la que se interrumpió el embarazo, así como la media de peso al nacimiento.

En cuanto a los desenlaces obstétricos, llama la atención que las pacientes con feto con trisomía 13 presentaron preeclampsia con datos de severidad en un 50%, seguidas por aquellas con feto con trisomía 21 con un 18.2%, en las pacientes con feto con cariotipo normal se presentó en un 16.6% y por último en aquellas con feto con trisomía 18 en un 7.1%. Estos datos coinciden con la información proporcionada en un estudio retrospectivo realizado por Bower et al., quienes analizaron 14 embarazos con trisomía 13 en comparación con 28 controles pareados, encontrando una incidencia de preeclampsia del 36% en las pacientes con feto con aneuploidía vs 0% en los controles (9). Tuohy y James estudiaron de forma retrospectiva 41 embarazos con trisomía 13 y 56 con trisomía 18, encontrando una mayor incidencia de preeclampsia en el primer grupo (10). Por otro lado, Defant et al. realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con un grupo de 2995 embarazos con trisomía 21 vs un grupo de 1959 embarazos con feto con defecto de labio hendido aislado, encontrando que el OR para preeclampsia en relación con la trisomía 21 fue de 0.63 (IC 95%: 0.47-0.85) (11). Tenemos que recordar que el número de pacientes afectadas por preeclampsia en este estudio representa una frecuencia relativa; es por ello que hubo mayor número de pacientes afectadas por esta entidad en las pacientes con feto con trisomía 21 en comparación con aquellas con cariotipo normal.

Así mismo, existió mayor frecuencia de RCIU en el grupo de pacientes con feto con cariotipo normal; pudiendo esto ser secundario a que un gran número de embarazos con cariotipo anormal se interrumpió durante el segundo trimestre, además de que las pacientes con cariotipo normal también contaban con distintos factores de riesgo para RCIU. El 100% de los recién nacidos afectados por alguna de las aneuploidías estudiadas requirieron de apoyo y se les envió a alguna de las unidades de atención neonatales.

En la actualidad se conoce que existen cambios en la arquitectura placentaria en los embarazos de fetos con aneuploidías. Dichas alteraciones pueden ser evaluadas a través del estudio histológico; el cual nos permite reconocer cambios macro y microscópicos. En este estudio, se demostró una mayor frecuencia de placentas hipotróficas en los fetos con aneuploidía; de forma tal que al excluir a las placentas cuyo peso no fue valorable por la edad gestacional, el 70% (7/10) de los fetos con trisomía 18 tuvo una placenta de menor tamaño a lo esperado para la edad gestacional, seguido por el 50% (1/2) de fetos con trisomía 13, 45.5% (5/11) en los fetos con trisomía 21 y por último 28.8% (13/45) en aquellos con cariotipo normal (12). En un

análisis patológico de 16 fetos con trisomía 21, 25 fetos con trisomía 18 y 7 fetos con trisomía 13, Arizawa y Nakayama encontraron una tendencia de placentas hipertróficas en los casos de trisomía 21 y placentas "ligeras" en las trisomías 18 y 13, en comparación con el peso estándar (13). Con respecto al peso y grosor placentario en presencia de aneuploidía, la información es muy limitada.

En cuanto a la longitud del cordón umbilical, se ha reportado un promedio en embarazos aparentemente normales de 50-60 cm; algunos autores han acordado que los cordones excesivamente cortos o largos se correlacionan con una variedad de problemas fetales, tales como pérdida del bienestar fetal intraparto (14). La media para la longitud del cordón en este estudio fue de 32.2 cm; y nuevamente excluyendo las placentas cuya medición del cordón umbilical no fue valorable más las que no fueron reportadas; se encontró una mayor frecuencia de cordón corto en los fetos con aneuploidía con un 83.3% (5/6) en los fetos con trisomía 18, 80% (4/5) en los fetos con trisomía 21, 51.3% (20/39) en fetos con cariotipo normal y 50% (1/2) en trisomía 13 (15); sin embargo, se debe de tomar en cuenta que esta medida puede no ser la real, ya que en ocasiones al momento del nacimiento, el pinzamiento y corte del cordón umbilical se realiza de forma arbitraria, pudiendo dejar un extremo muy corto en el lado placentario, sin que realmente se trate de un cordón corto.

Cada vez hay más pruebas de que las características ecográficas del cordón umbilical pueden ser útiles para predecir resultados perinatales adversos, como aneuploidía fetal (16), macrosomía, RCIU, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, muerte intrauterina y preeclampsia; sin embargo, no se habían realizado estudios para el establecimiento de un nomograma del diámetro del cordón umbilical posterior al nacimiento, lo cual serviría como herramienta para los patólogos, ya que aumentaría la cantidad de información a partir del estudio placentario y esto podría ser de importancia clínica. Fue hasta que Proctor et al. realizaron una serie de casos prospectiva en cordones de fetos nacidos entre las 18 y 41 semanas de gestación, encontrando una meseta de 1 cm en el diámetro de cordones en el tercer trimestre. Un cordón delgado se asoció con la presencia de al menos un hallazgo histológico patológico en la placenta, bajo peso placentario, arteria umbilical única, inserción marginal del cordón y peso bajo al nacimiento (17). En nuestro estudio, fueron pocas las pacientes en las que se reportó el diámetro del cordón umbilical; sin embargo, tuvimos un total de 14 cordones clasificados como delgados, de los cuales 7 estaban en los grupos de fetos con trisomía 18 y 21.

En cuanto a la morfología del cordón umbilical, existió un predominio de aquellos clasificados como normales; ya que sólo dos cordones fueron reportados como hipoenrollados en casos de trisomía 18 y 21, y dos como hiperenrollados en el grupo de cariotipo normal. Esto difiere con información proporcionada en estudios postparto, en los que se ha demostrado un riesgo aumentado de alteraciones cromosómicas cuando hay presencia de hipo o hiperenrollamiento del cordón (18). Raio et al. concluyeron que la proporción de cordones hipoenrollados es significativamente mayor en fetos con trisomía 21 vs fetos saludables (19); sin embargo, existe controversia con respecto a esta información, ya que un estudio más reciente realizado por Verkleij et al. no se pudo confirmar esta asociación (20).

Existe evidencia suficiente en la literatura que describe una asociación entre la presencia de arteria umbilical única y el riesgo incrementado de anomalías cromosómicas; aproximadamente el 33% de los fetos con arteria umbilical única tienen anomalías estructurales adicionales y el 10% algún tipo de aneuploidía. En un estudio publicado por Dagklis et al. se analizaron 643 casos de arteria umbilical única, mostrando que la incidencia de anomalías cromosómicas fue del 0% en aquellas en donde este fue el único hallazgo encontrado, pero fue del 3.7% cuando se asociaba a un defecto y de hasta 50.7% con la presencia de múltiples defectos; las anomalías cromosómicas más comunes fueron trisomía 18, trisomía 13 y triploidía, que juntas constituyeron el 82.9% de los casos (21). Sin embargo, esta información no se corroboró en nuestro estudio, ya que fue el cordón trivascular el que se presentó con mayor frecuencia (una vez excluyendo a aquellas placentas sin reporte) en todos los grupos.

Con respecto al tipo de inserción del cordón a la placenta, no existen estudios realizados en los que se incluyan fetos con aneuploidía; sin embargo, en una revisión sistemática realizada por Ismail et al. se mostró una asociación entre inserción anormal (velamentosa o marginal) y el aumento de cesáreas de urgencia. En este mismo estudio, se menciona que una de las principales limitaciones es que el número de estudios con definiciones comparables es pequeño, lo que limita el análisis de los resultados perinatales adversos (22). En nuestro estudio la frecuencia de inserción anormal fue mayor en placentas de fetos con aneuploidía (excluyendo a aquellas placentas sin reporte): 23% (3/13) para trisomía 18, 12.8% (5/39) para fetos con cariotipo normal, 10% (2/20) para trisomía 21 y 0% para trisomía 13.

Una serie de estudios publicados entre 1970 y 1998 establecieron las bases para el entendimiento actual de la patología placentaria, además de que proporcionaron los antecedentes para la formación de un sistema entendible propuesto en Amsterdam en septiembre del 2014 (3). Desde entonces el Colegio de Patólogos Americanos ha desarrollado criterios para el reporte sinóptico placentario, que en comparación con el reporte narrativo, favorece la integridad del reporte en sí, facilita la comunicación entre el patólogo y los médicos y facilita el intercambio de información entre las partes clave. Actualmente en el Instituto Nacional de Perinatología las lesiones placentarias se clasifican de acuerdo a estos criterios; sin embargo, el uso y aplicación del marco de referencia propuesta en enero del 2019 por el departamento de patología del Hospital Infantil del Este de Ontario en Canadá tendría el potencial de mejorar la forma en cómo se analiza la patología placentaria, permitiendo a los médicos e investigadores aprovechar al máximo esta herramienta clínica, desde la vista bajo el microscopio hasta la traducción clínica. Dentro de este marco, las lesiones placentarias se organizan en categorías basadas en la etiología representando procesos fisiopatológicos bien descritos asociados a enfermedad placentaria. Estas categorías incluyen: malperfusión vascular materna, malperfusión vascular fetal, vasculopatía decidual, anomalías de implantación, infección intrauterina ascendente, desarrollo placentario vellosos anormal, separación crónica uteroplacentaria crónica, alteración de la interfaz materno-fetal (fibrinoide y trombos intervéllosos) e inflamación crónica. Además, se incluye una categoría de hallazgos adicionales para la inclusión de lesiones raras que no se encuentran comúnmente (4).

En nuestro estudio las tres categorías más frecuentes fueron: fibrinoide y la malperfusión vascular tanto materna como fetal. Se sabe que la presencia de fibrinoide perivélloso masivo (también conocido como infarto del piso materno), es una condición caracterizada por el enredamiento vellosidades coriónicas en un material fibrinoide y por la presencia de insuficiencia placentaria de grados variables, por lo que sus consecuencias son RCIU, muerte intrauterina y parto pretérmino (23). Por otro lado, la malperfusión vascular fetal es el término más recientemente aplicado a un grupo de lesiones que indican la disminución o ausencia de perfusión al parénquima velloso por el feto; la etiología más común es la obstrucción del cordón umbilical lo que lleva a estasis, isquemia y en algunos casos trombosis. Otros factores que contribuyen a esto son diabetes materna, insuficiencia cardíaca fetal o hiperviscosidad y trombofilias heredadas o adquiridas. Un grado severo de malperfusión vascular fetal es un factor de riesgo para resultados adversos del embarazo como RCIU, daño en el sistema nervioso central fetal y muerte fetal (24). Por último, la categoría de malperfusión vascular materna está relacionada a un flujo sanguíneo intervélloso y uterino alterado, lo que refleja un remodelamiento anormal de las arterias espirales y a su vez anomalías en la oxigenación y en la dinámica de flujos en el espacio intervélloso (25). Una de las limitaciones de este estudio es que, debido a que este marco de referencia es reciente, no se ha validado la aplicación de dichas categorías para aquellas placentas de fetos con trisomía.

La histología placentaria como predictor de cariotipo ha sido estudiada casi exclusivamente en abortos del primer trimestre. Jauniaux y Burton describieron los principales criterios

histológicos encontrados en una placenta de fetos con trisomía: la regularidad del contorno velloso, el desarrollo trofoblástico (hipo o hiperplasia), la apariencia del estroma velloso (grado de edema o fibrosis), el desarrollo de la vasculatura fetal y los depósitos de fibrina en el espacio intervélloso (26). En un estudio que comparó 25 embarazos de fetos con aneuploidía (10 casos de trisomía 21, 9 de trisomía 18, 3 de triploidia, 2 de monosomía del X y 1 de trisomía 13) vs 25 embarazos cromosómicamente normales, Jauniaux y Hustin encontraron que las placentas del grupo con aneuploidía estaban sistemáticamente asociadas a hipoplasia trofoblástica, edema estromal o cavitación, vascularización disminuida y con ramificación de los principales troncos vellosos (27).

Honoré et al. analizaron las placentas de los fetos con trisomía 21 encontrando la presencia de vellosidades quísticas de tamaño medio con invaginaciones epiteliales y vellosidades severamente hipovascularizadas (28). Por otro lado, se ha descrito que las placentas de trisomía 18 muestran características de vasculopatía trombótica fetal incluyendo oclusión, recanalización y la calcificación de las paredes musculares (29). En el caso de trisomía 13, Has et al., reportaron 3 casos de placentas con apariencia de mola parcial; ya que tenían una vascularización pobre y edema focal velloso, pero sin hiperplasia trofoblástica. La displasia mesenquimatosa placentaria también se ha asociado a la trisomía 13, y se caracteriza por placentas hidrópicas aumentadas de tamaño con múltiples quistes y vasos coriónicos dilatados, vellosidades del tallo grandes con tejido conectivo laxo y formación de quistes, además de una falta de proliferación trofoblástica e inclusiones trofoblásticas estromales (28). En nuestro estudio, el hallazgo más frecuente fueron las vellosidades irregulares en los tres tipos de trisomía, mientras que las calcificaciones y los depósitos de fibrina fueron el segundo hallazgo más frecuente en las placentas de fetos con trisomía 18 y 21; sin embargo, debemos de considerar que estas características histológicas no son específicas de las aneuploidías y que además, se acompañan de otras alteraciones, por lo que categorizar estas placentas es un reto.

CONCLUSIÓN

En México como en muchos lugares del mundo, es común que la placenta no sea sometida a un estudio histopatológico, ya que los obstetras continúan siendo escépticos acerca del valor de su examinación. Aunado a esto, hay falta de información sobre las características histológicas en las placentas de embarazos con alteraciones cromosómicas; además de que los datos disponibles no son actuales y por si fuera poco, pueden ser inconsistentes ya que están basados en reportes de caso o series de casos. En años recientes, la histología placentaria ha recibido una mayor atención; sin embargo, es necesaria la realización de estudios más representativos y con el uso de un marco de referencia sinóptico como el mencionado en este estudio, ya que el uso de términos estandarizados de los hallazgos placentarios proporcionaría información útil que explicaría resultados adversos y potencialmente podría guiar el manejo de futuros embarazos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis Research* [Internet]. 2004 ene;114(5-6):397-407. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.038>
2. Redline RW. Classification of placental lesions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2015 oct;213(4):S21-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
3. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler M-A, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet]. 2016 jul;140(7):698-713. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
4. Benton SJ, Lafreniere AJ, Grynspan D, Bainbridge SA. A synoptic framework and future directions for placental pathology reporting. *Placenta* [Internet]. 2019 feb; 77:46-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.009>

5. Torous VF, Roberts DJ. Placentas from Women of Advanced Maternal Age: An Independent Indication for Pathologic Examination? *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet]. 2020 feb 26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0481-OA>
6. Lean SC, Heazell AEP, Dilworth MR, Mills TA, Jones RL. Placental Dysfunction Underlies Increased Risk of Fetal Growth Restriction and Stillbirth in Advanced Maternal Age Women. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 ago 29;7(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09814-w>
7. Bar J, Schreiber L, Saruhanov E, Ben-Haroush A, Golan A, Kovo M. Placental histopathological findings in obese and nonobese women with complicated and uncomplicated pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2012 jul 14;286(6):1343–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2450-z>
8. Kumari S, Rani A, Diwan R, Srivastava A, Mehta V, Suri R. Morphological and morphometric evaluation of placenta in hypothyroid mothers. *Astrocyte* [Internet]. 2016;3(1):19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/2349-0977.192708>
9. Boyd PA, Maher EJ, Lindenbaum RH, Hoogwerf AM, Redman C, Crocker M. Maternal 3;13 chromosome insertion, with severe pre-eclampsia. *Clinical Genetics* [Internet]. 2008 abr 23;47(1):17–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1995.tb03915.x>
10. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 1992 nov;99(11):891–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14436.x>
11. Defant J, Gambello MJ, Monga M, Langlois PH, Noblin SJ, Vidaeff AC. Fetal trisomy 21 and the risk of preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2009 dic 11;23(1):55–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/14767050903118288>
12. Redline RW, Boyd TK, Roberts DJ. *Placental and Gestational Pathology (Diagnostic Pediatric Pathology)*. 1st ed. Cambridge University Press; 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/9781316848616.038>
13. Chen C-P. Placental Abnormalities and Preeclampsia in Trisomy 13 Pregnancies. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2009 mar;48(1):3–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60028-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60028-0)
14. Suzuki. Length of the Umbilical Cord and Perinatal Outcomes in Japanese Singleton Pregnancies Delivered at Greater Than or Equal to 34 Weeks' Gestation. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4021/jcgo62w>
15. Redline RW, Boyd TK, Roberts DJ. *Placental and Gestational Pathology (Diagnostic Pediatric Pathology)*. 1st ed. Cambridge University Press; 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/9781316848616.041>
16. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Buttarelli M, Schneider H. First-trimester umbilical cord diameter: a novel marker of fetal aneuploidy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2002 mar;19(3):235–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00650.x>
17. Proctor LK, Fitzgerald B, Whittle WL, Mokhtari N, Lee E, Machin G, et al. Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology. *Placenta* [Internet]. 2013 ene;34(1):62–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.10.015>
18. De Laat MWM, Van Alderen ED, Franx A, Visser GHA, Bots ML, Nikkels PGJ. The umbilical coiling index in complicated pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2007 ene;130(1):66–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.01.018>
19. Raio L, Ghezzi F, Cromi A, Cereda E, Passi A. Sonographic morphology and hyaluronan content of umbilical cords of healthy and down syndrome fetuses in early gestation. *Early Human Development* [Internet]. 2004 abr;77(1–2):1–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2003.11.007>
20. Verkleij CPM, van Oppen ACC, Mulder EJJ, de Laat MWM, Sikkeli E, Koster MPH, et al. Evaluation of antenatal umbilical coiling index at 16-21 weeks of gestation as a predictor of trisomy 21 and other chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2013 oct 27;42(5):545–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.12443>
21. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2010 jun 14;36(3):291–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.7717>
22. Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, Cotter A. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* [Internet]. 2017 dic;6(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0641-1>
23. Bane AL, Gillan JE. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2003 mar;110(3):292–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00119.x>
24. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS* [Internet]. 2018 jul;126(7):561–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12849>
25. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS* [Internet]. 2018 jul;126(7):551–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12833>
26. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* [Internet]. 2005 feb;26(2–3):114–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2004.05.011>
27. Jauniaux E, Hustin J. Chromosomally abnormal early ongoing pregnancies: Correlation of ultrasound and placental histological findings. *Human Pathology* [Internet]. 1998 nov;29(11):1195–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90245-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90245-3)
28. Qureshi F, Jacques SM, Johnson MP, Hume, Jr. RF, Kramer RL, Yaron Y, et al. Trisomy 21 Placentas: Histopathological and Immunohistochemical Findings using Proliferating Cell Nuclear Antigen. *Fetal Diagnosis and Therapy* [Internet]. 1997;12(4):210–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000264470>
29. Shah SI, Dyer L, Stanek J. Placental Histomorphology in a Case of Double Trisomy 48,XXX,+18. *Case Reports in Pathology* [Internet]. 2018; 2018:1–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2839765>
30. Karthikeyan T. Placental Thickness & its Correlation to Gestational Age & Fetal Growth Parameters- A Cross Sectional Ultrasonographic Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [Internet]. 2012; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7860/>