

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

CONSECUENCIAS DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA EN LA
PLACENTA Y SU SIGNIFICADO CLINICO.

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A E L
DR. MARCO ANTONIO PEREZ OLVERA

ASESOR DE TESIS: DR. VICTOR HUGO PULIDO OLIVARES



MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2006

0348336



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.



AUTORIZACION DE TESIS

Castillo

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la división de Enseñanza
Hospital Juárez de México.

~~DR. ROBERTO JOSE RISCO CORTES.
Jefe de la división de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Juárez de México.
Profesor Titular del Curso Universitario de Postgrado.
Revisor de tesis.~~

~~DR. VICTOR HUGO PULIDO OLIVARES.
Jefe del servicio de obstetricia.
Hospital Juárez de México
Tutor de Tesis.~~

Autoriza a la Dirección General de Estudios de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
Nombre: Marco Antonio Pérez Olvera
Fecha: 26-09-05
Firma:

Con especial dedicación:
a mis padres y hermanos por
su apoyo incondicional.

Agradecimiento sincero:

Dr. Víctor Hugo Pulido Olivares.

Dr. Francisco Javier Aldana.

Dra. Evelin Cortes Gutiérrez.

Dr. Enrique Trani Herrera.

Dr. Jorge Meléndez Zajgla.

Dra. Yadira E. Pastrana Fernández.

INDICE

Introducción.....	1
Marco teórico.....	3
Preeclampsia.	
Epidemiología.....	5
Etiología.....	6
Fisiopatología y manifestaciones maternas.....	12
Clasificación de preeclampsia.....	19
Diagnostico de preeclampsia.....	20
Objetivos.....	24
Material y métodos.....	25
Resultados.....	28
Discusión.....	42
Conclusiones.....	44
Bibliografía.....	46

INTRODUCCION:

La preeclampsia – eclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal (1). Puede afirmarse que es la más importante de las enfermedades obstétricas en muchos países. Reconocida como una enfermedad específica desde la época de Hipócrates. (7)

Los trastornos hipertensivos en el embarazo son la segunda causa de mortalidad materna en los Estados Unidos, representa al menos el 15% (30) de muertes asociadas al embarazo y se presenta de un 3% a un 10% de los embarazos (1).

En México la preeclampsia- eclampsia ocupa el primer lugar de mortalidad materna, que corresponde a un poco más del 33%. (32)

La preeclampsia presenta además complicaciones, tanto para la madre: Falla renal, coagulopatía, convulsiones, síndrome de HELLP (1), abrupto placentae hemorragia cerebral, falla hepática (30); como para el feto y el neonato: Restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), sufrimiento fetal agudo (SFA), muerte fetal y prematuridad.

La preeclampsia es un síndrome específico de las embarazadas con reducción de la perfusión de los órganos en relación a vasoespasmo y activación de la cascada de la coagulación.

Debido a la variedad de alteraciones que pueden intervenir en su etiología se ha definido su origen como multifactorial. Los factores de riesgo para la preeclampsia, han sido agrupados en alteraciones placentarias y/o enfermedades maternas subyacentes que hayan o no presentado expresión clínica antes del embarazo con disfunción endotelial, como compromiso final común.

Una concepción moderna de la patogénesis de la preeclampsia involucra en primera instancia a la falla de la invasión trofoblástica (por maladaptación inmune, genética, o metabólicamente determinada) de las arterias espirales con retención musculoelástica y conservación y predominio de la acción vasoconstrictora local (en la circulación coriodecidual) y la inevitable isquemia – hipoxia, presentes desde el primer trimestre de la

gestación; pero solo detectables en la clínica por la ausencia de la hipotensión fisiológica del segundo trimestre.

El curso natural de la enfermedad se manifestará tardíamente con afección multiorgánica, casi siempre de predominio renal; pero a veces con cierta sobreexpresión placentaria, hepática, cerebral y raramente miocárdica. En todo caso siempre habrá activación endotelial, microangiopatía trombótica, anemia hemolítica, consumo de plaquetas y depósitos de fibrina a nivel sistémico. (1)

Las complicaciones (falla renal, HELLP, edema pulmonar, eclampsia, cardiomiopatía, abrupto placentae, etc.) se presentaran en la medida en que haya una labilidad particular en cada paciente. (1)

MARCO TEORICO.

Los cambios de presión arterial en el embarazo son resultado de una compleja interacción de hormonas, sustancias vasoactivas y factores estructurales que son iniciados por la placenta. Estos cambios de perfusión útero-placentaria dan una óptima cantidad de calorías para el desarrollo del feto sin comprometer las necesidades maternas. El transporte de nutrientes por la placenta hacia la circulación materno-fetal está directamente relacionado con la llegada de sangre al útero, que depende de la capacidad cardiaca materna y factores locales controlados por la perfusión materna (1).

Todos los compartimentos se incrementan normalmente en el embarazo. Particularmente en el útero grávido, placenta y feto, el volumen sanguíneo se incrementa de un 40 a 50% (1).

El volumen intravascular aumenta con base en un incremento leve en el volumen plasmático, que lleva a una anemia fisiológica en el embarazo. El incremento del plasma es producido por una moderada hiponatremia y osmolaridad baja, la función cardiaca ocasiona un incremento de la dimensión del ventrículo izquierdo y del volumen diastólico, la frecuencia cardiaca se eleva de un 22 a 26% (de 84 a 96 veces por minuto aproximadamente), y la eyección cardiaca se modifica en un 30 a 50 %. (1)

La resistencia vascular periférica disminuye importantemente debido a vasodilatación periférica que se presenta a partir de las 6 semanas de gestación, normalmente hay resistencia al efecto vasopresor de la angiotensina II con relajación del músculo liso resultando en un incremento del diámetro de los vasos (1).

La combinación de estos cambios fisiológicos maternos dan al embarazo un estado de hipotensión. La presión sanguínea materna disminuye antes de las siete semanas de gestación y se extiende hasta las 16 o 20 semanas y esta se incrementa después de las 28 semanas a niveles normales de una no embarazada hasta finales del tercer trimestre.

La presión arterial sanguínea en promedio en el primer trimestre es de 103 +/- 10 mm Hg. de sistólica y de 56 +/- 10 mm Hg. de diastólica, en el tercer trimestre la presión sanguínea es de 109 +/- 12 mm Hg. de sistólica y diastólica de 69 +/- 69 +/- 9 mm Hg.

Es generalmente aceptado que la presión sanguínea por arriba de 130/80 durante el embarazo es anormal.

La placenta es el órgano esencial en la homeostasis fetal y en la liberación de hormonas. Se comenzó a estudiar a fondo en 1955 a partir de estudios microscópicos realizados por Wislocki y Dempsey, que permitieron una interpretación funcional de la placenta. Las microvellosidades de la superficie sincitial, que corresponden al ribete en cepillo se relacionan con la absorción y secreción. La capa interna de las vellosidades, el citotrofoblasto, persisten hasta el término.

Se pueden distinguir vellosidades en la placenta humana hacia el día 12 después de la fertilización. La proliferación del citotrofoblasto celular en los extremos de las vellosidades produce las columnas de células trofoblásticas, que no son invadidas por mesénquima fetal, sino que están ancladas en la decidua en el nivel de la placa basal. Por lo tanto, el piso del espacio intervelloso consiste en citotrofoblasto de columnas de células, el sincitio periférico de la cubierta trofoblástica y la decidua de la placa basal.

Las vellosidades en contacto con la decidua basal proliferan para formar el corion frondoso, el componente fetal de la placenta; las vellosidades en contacto con la decidua capsular dejan de crecer y degeneran para formar el corion leve. Ciertas vellosidades del corion frondoso se extienden desde la placa coriónica hacia la decidua y sirven como vellosidades arborescentes y terminan libremente en el espacio intervelloso sin llegar a la decidua.

A medida que la placenta madura, los cortos troncos tempranos gruesos de las vellosidades se ramifican en forma repetida y forman subdivisiones cada vez más finas y mayor cantidad de vellosidades cada vez más pequeñas, que constituirán un cotiledón placentario, cada uno de estos es el mismo durante todo el embarazo, aunque continúan creciendo. La placenta de término tiene en promedio 185 mm de diámetro y 23 mm de espesor con un volumen promedio de 497 ml y un peso entre 508 y 600 gr, el cual varía de acuerdo a las semanas de gestación, tienen de 10 a 38 lóbulos. A medida que las vellosidades continúan

ramificándose y las terminaciones terciarias resultan más numerosas y más pequeñas, el volumen y la prominencia del citotrofoblasto (células de Langhans) en las vellosidades, disminuyen. A medida que el sincitio se adelgaza y forma nudos, los vasos se tornan prominentes y se ubican más cerca de la superficie.

El estroma de las vellosidades al inicio está separado por matriz intercelular laxa y posteriormente se hace densa y las células toman una forma ahusada y densamente empaquetadas, otro cambio en el estroma son las células de Hofbauer que, probablemente sean macrófagos fetales, que se caracterizan histoquímicamente por lípidos intracitoplasmáticos. Algunos de los cambios histológicos que acompañan el crecimiento y el envejecimiento de la placenta son sugestivos de un aumento de la eficacia del transporte y del intercambio para cubrir los requerimientos metabólicos del feto. Hacia los 4 meses el citotrofoblasto se quiebra, el sincitio forma nudos en las vellosidades más pequeñas y más numerosas. El estroma de las vellosidades, las células de Hofbauer y las células de Langhans están marcadamente reducidas y las vellosidades se ven llenas de capilares con paredes delgadas. Sin embargo otras modificaciones sugestivas de una reducción de la eficacia para los intercambios placentarios son: Engrosamiento de la membrana basal de los capilares y el trofoblasto, obliteración de ciertos vasos fetales, el depósito de fibrina en la superficie de las vellosidades y el depósito de fibrina en la placa basal y coriónica y espacio intervelloso. (31)

PREECLAMPSIA.

EPIDEMIOLOGIA:

Se trata de un desorden hipertensivo, exclusivamente de las mujeres embarazadas y es diagnosticada cuando se encuentra hipertensión, y proteinuria después de las 20 semanas de gestación frecuentemente acompañada de edema e hiperreflexia.

Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad fetal, en Estados Unidos fue la segunda causa de muerte materna y actualmente se encuentra entre la segunda y tercera causa de muerte en mujeres embarazadas.

En México ocupa la primera causa de mortalidad materna. En 1998 en el Sistema Nacional de Salud se registraron 44,399 casos de preeclampsia- eclampsia con 474 defunciones por esta causa. Que corresponde a un poco mas del 33%. (32)

En ciudades industrializadas la preeclampsia complica entre el 4.5 % a 11. 2 % de los embarazos, es más común que ocurra en ambos extremos de la vida reproductiva (1).Se ha observado que afecta del 6% al 7% de las pacientes nulíparas. (5) Se ha mostrado que la incidencia de preeclampsia en multíparas es menor que en mujeres primíparas, pero alto en mujeres multíparas con diferentes parejas. Esto da soporte a la hipótesis de que el riesgo se reduce cuando se expone repetidamente a un antígeno específico de una misma pareja.

La preeclampsia se presenta solamente cuando hay tejido placentario o hay un exceso de tejido placentario incluso sin presencia de feto. Mujeres con múltiples embarazos tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia, así como mujeres con mola parcial o completa.

La preeclampsia es probablemente más común en mujeres con hipertensión subclínica o enfermedades crónicas como enfermedades autoinmunes, enfermedad renal y diabetes. El riesgo de presentar preeclampsia sobreagregada es de aproximadamente 25 % (1). Así como en mujeres con trombofilias esto observado en mujeres con síndrome antifosfolípidos, deficiencia de factor V de Leiden, resistencia de proteína C activada y hiperhomocisteinemia (1,7)

ETIOLOGIA.

La preeclampsia es un síndrome con diversas manifestaciones maternas: Se caracteriza por vasoespasmo, activación de la cascada de la coagulación, alteraciones a nivel humoral, sistémico y en el control del volumen y presión sanguínea. Los cambios patológicos en esta entidad son primariamente isquémicos con afección de la placenta, riñones, hígado y cerebro. (30)

La causa de la preeclampsia es aun desconocida. (1,30)

No existe acuerdo respecto a la causa del problema y puesto que existe una diversidad de formas clínicas, es posible que no se trate de un solo mecanismo patogénico. Existen varios factores de susceptibilidad, los más aceptados son de carácter genético, de tipo nutricional y de deficiencias orgánicas previas de los sistemas cardiovascular, renal y metabólico.

Sin embargo el órgano estimulante en el síndrome de preeclampsia es la placenta. Este órgano es de origen fetal y presenta alotipos maternos y paternos y determinantes genéticos. Si la madre tolera los antígenos placentarios no habrá respuesta inmune hacia ésta. Los antígenos de histocompatibilidad HLA G son expresados únicamente en la superficie del trofoblasto. Las diferencias en la expresión de las proteínas de HLA G pueden ser asociadas con la presencia de preeclampsia. (1,30)

La placentación anormal en particular la falta de dilatación de las arterias espirales, se ha observado como el común denominador en la génesis de la preeclampsia, encontrándose una invasión anormal de las células placentarias dentro del endotelio vascular del útero. (1)

En un embarazo normal el citotrofoblasto invade el lumen de las arteriolas espirales del útero, fijándose a la pared de los vasos destruyendo la capa muscular y elástica transformándolos en vasos elásticos, ocasionando una dilatación que permite una adecuada perfusión de la placenta, incrementándose hasta 10 veces el flujo sanguíneo. En la preeclampsia esta invasión por el citotrofoblasto es incompleta ocasionando una inadecuada dilatación de las arteriolas. (1,30)

La disfunción endotelial de las células es una de las características principales de la preeclampsia, resultando en una reactivación vascular, con pérdida de la integridad vascular y activación de la cascada de coagulación. Aun se siguen estudiando otros factores como son endotelina 1, fibronectina, factores de crecimiento derivados de las plaquetas, prostaglandinas, radicales libres, óxido nítrico y su relación con la preeclampsia. (1,30)

DISFUNCION DE CELULAS ENDOTELIALES.

Las células endoteliales están ubicadas estratégicamente en la interfase entre la sangre circulante y el músculo liso vascular del espacio extravascular, donde ocupan una

superficie de mas de 1 000 m². Estas células secretan una diversidad de moléculas señalizadoras corporales. A su vez, las células endoteliales son en si blanco de constituyentes celulares y plasmáticos solubles (citocinas, lipoproteínas, plaquetas, leucocitos, membranas placentarias, anticuerpos y otros péptidos circulantes). Las células endoteliales regulan el tono vascular, la coagulación, la permeabilidad y el sitio blanco de las células inmunitarias. En condiciones fisiológicas normales el endotelio se mantiene en un equilibrio homeostático. El tono vascular es controlado por vasoconstrictores (endotelina y tromboxano A₂) y vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina). La hemostasia se mantiene en equilibrio por efectos procoagulantes y anticoagulantes y la permeabilidad vascular es regulada por las estrechas uniones endoteliales. Por ultimo la activación o lesión de células endoteliales maternas puede causar vasoespasmo, microtrombosis y permeabilidad vascular.

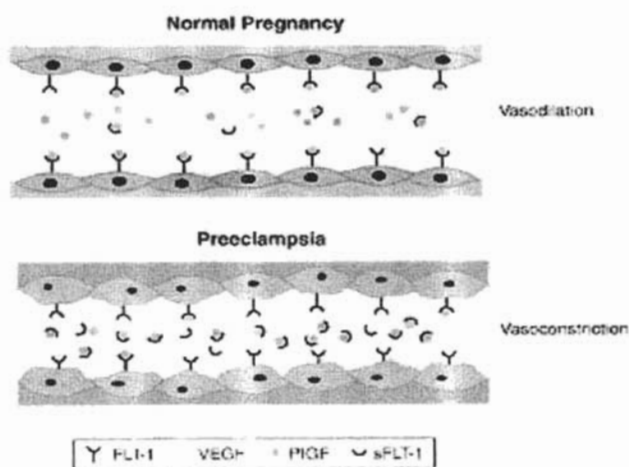
Activación de las células endoteliales en la preeclampsia.

Activación de células endoteliales es el nombre que se da a un estado alterado de diferenciación de dichas células, que por lo general se induce a través de estimulación por citocinas. La disfunción de las células endoteliales en la preeclampsia puede ser producto de una diversidad de factores, como pueden ser fuerzas físicas de desgarro, hipoxia o productos reactivos de oxígeno o sus metabolitos y otros constituyentes de la circulación. Estos factores pueden ser de importancia particular en el lecho placentario de preeclámpicas. Se sabe que el aumento de las fuerzas de desgarro endovascular, tal vez generado por vasoespasmo o fracaso de la remodelación de las arterias espirales, afecta la morfología y función de las células endoteliales. La hipoxia, un posible producto de la disminución de la perfusión placentaria es un conocido estimulante de la endotelina y la síntesis del factor de crecimiento endotelial vascular y su secreción en otros lechos vasculares. Los anticuerpos antifosfolípidos y anticélulas endoteliales y las citocinas como el factor alfa de necrosis tumoral y la interleucina 6, también pueden ser causa de disfunción de células endoteliales en la preeclampsia.

La activación o el daño endotelial se manifiesta bioquímicamente por la síntesis y secreción de una diversidad de productos de células endoteliales, como son prostanoïdes, endotelina 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas, fibronectina, selectinas y otras moléculas que tienen influencia en el tono y remodelación vascular. Tales respuestas al daño agudo de células endoteliales, mecánico o bioquímico, facilitan la cicatrización eficaz.

Sin embargo cuando se reactivan por un proceso patológico agudo como la preeclampsia, pueden producir in círculo vicioso de vasoespasmo, microtrombosis, alteración de la integridad vascular y graves trastornos fisiológicos, que persisten hasta que se elimina el factor inicial.

Recientemente se ha descubierto que el incremento en la expresión y secreción de tirosina kinasa soluble, normalmente presente en la circulación, tiene un efecto antagonista del factor de crecimiento endotelial y del factor del crecimiento placentario y el efecto en el incremento de esta tirosina en ratas provoca hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular efecto que tiene también en la preeclampsia. (34)



Esquema que muestra el exceso de tirosina kinasa antagonizando con el factor de crecimiento endotelial placentario ocasionando vasoconstricción

Aterosis.

El revestimiento endotelial de las arteriolas uterinas espirales, que normalmente sufre denudación y sustitución por células del citotrofoblasto invasoras endovasculares, puede manifestar los primeros cambios patológicos vinculados con la preeclampsia.

La invasión anormal de trofoblasto y la alteración de la perfusión placentaria son consideradas por algunos autores como requisito para la aparición de preeclampsia. Si se acepta que la placenta es en donde se origina la enfermedad, es ahí donde se deben buscar pruebas de daño de células endoteliales.

Las lesiones en las arterias espirales de sitios placentarios, llamada Aterosis aguda, fueron descritas por primera vez por Zeek y Assali. Estudios ultraestructurales mas descriptivos son los de Nadji y Sommers quienes observaron vacuolización de células endoteliales, proliferación de la íntima de la capa muscular e infiltración de la túnica media por células espumosas, todos son cambios histológicos que ocurren en la patología vascular de la aterosclerosis.

La similitud de estos cambios observados en la aterosclerosis, llevó a los autores a proponer que la lesión de las células endoteliales pudiera constituir un mecanismo encargado de la enfermedad vascular difusa que se manifiesta en preeclámpticas.

En algunos casos de preeclampsia, estudios de inmunohistoquímica de los vasos sanguíneos afectados han demostrado depósitos de inmunoglobulinas, fibrina y proteínas del complemento. A pesar de estas observaciones y de pruebas epidemiológicas que apoyan una causa inmunitaria de la disfunción vascular en la preeclampsia, sigue siendo controvertida.

Se ha informado de múltiples marcadores de la activación de células endoteliales vasculares en la preeclampsia, como son disminución de la cifra sistémica de prostaciclina y aumento de la concentración circulante de endotelina 1, fibronectina celular y

trombomodulina. Estos datos complementan las pruebas morfológicas y funcionales de alteraciones endoteliales en la preeclampsia.

Proteínas procoagulantes y activadores del plasminógeno.

La preeclampsia se caracteriza por un estado de hipercoagulación materna, coagulación intravascular, microtrombosis en diversos órganos y alteración de la circulación uteroplacentaria.

Ocurre un depósito excesivo de fibrina en la placenta, lo que sugiere que los trastornos de coagulación y fibrinólisis placentarios pueden tener participación en la activación de la hemostasis. El estado de hipercoagulabilidad se debe en parte a la activación difusa de células endoteliales. Se ha demostrado menor expresión de varias proteínas anticoagulantes vinculadas con células endoteliales importantes en la preeclampsia, incluyendo antitrombina III y proteína C y S.

La resistencia a la proteína C activada es una mutación heredada en el gen del factor V de la coagulación, la presencia de mutación del factor V de Leiden predispone a sucesos tromboembólicos. La prevalencia de esta mutación está aumentada en pacientes con preeclampsia grave comparada con embarazadas normales.

La mayor expresión endotelial de otras proteínas procoagulantes, incluidos el factor tisular, el de Von Willebrand, el activador de plaquetas, la tromboglobulina beta la fibronectina celular y la trombomodulina, también ha sido motivo de estudio. Se ha demostrado que los últimos dos marcadores de células endoteliales diferencian la preeclampsia de otras formas de hipertensión gestacional. (33)

FISIOPATOLOGIA Y MANIFESTACIONES MATERNAS DE PREECLAMPSIA.

PRESION SANGUINEA:

Las mujeres con preeclampsia generalmente no muestran una franca hipertensión en la segunda mitad del embarazo, pero la vasoconstricción puede estar presente desde etapas tempranas.

La vasculatura en la mujer normotensa embarazada muestra una sensibilidad disminuida a varios péptidos, aminoras vasoactivas, especialmente a la angiotensina II. Sin embargo en la preeclampsia hay una respuesta aumentada a estas hormonas incluso meses antes de detectarse la enfermedad. Aunque no ha sido visto por todos los investigadores. La presión arterial se normaliza generalmente dentro de los primeros días posteriores a la resolución del embarazo, inclusive hasta 2 a 4 semanas después en casos severos. (30)

Los investigadores han postulado recientemente que el potencial vasoconstrictor de sustancias presoras (angiotensina II y endotelina) esta magnificado en la preeclampsia como consecuencia de una actividad disminuida en la síntesis de oxido nítrico y de la producción disminuida del factor de relajación endotelial dependiente o independiente del oxido nítrico.

EL CORAZON.

El corazón generalmente no se afecta. La descompensación cardiaca puede complicarse si hay una enfermedad cardiaca preexistente. (30)

EL RIÑON.

La lesión renal característica de la preeclampsia es la endoteliosis glomerular como resultado de la hipertrofia de las células que invaden la lámina capilar. Comúnmente se observan cambios identificables por microscopia óptica y electrónica en el riñón. Sheehan

(1950) observó que los glomérulos estaban agrandados en alrededor del 20% de los casos. Las asas capilares tenían dilatación y contracciones variables. Las células endoteliales están tumefactas y se depositan fibrillas en su interior y por debajo de ellas que han sido confundidas con un engrosamiento de la membrana basal. La mayoría de los estudios de biopsias renales con microscopia electrónica son compatibles con tumefacción endotelial de los capilares glomerulares. A estos cambios, acompañados por depósitos subendoteliales de material proteico de les denomina glomeruloendoteliosis capilar.

El índice de filtrado glomerular y el flujo renal disminuyen en la preeclampsia conduciendo a una disminución de la fracción de la filtración. El decremento es de un 25% aun cuando los cambios son pronunciados, ya que normalmente se eleva la función renal un 35 a 50% durante el embarazo. La filtración de uratos disminuye, produciendo hiperuricemia que es un marcador importante, la proteinuria aparece tarde en el curso clínico y tiende a no ser selectiva, se observa hipocalciuria, la excreción de sodio se puede deteriorar aunque esta es variable. Incluso cuando el edema es marcado, el volumen del plasma es disminuido y hay evidencia de hemoconcentración, debido a la extravasación de albúmina al espacio intersticial. (30)

SISTEMA DE COAGULACION.

La trombocitopenia es la anormalidad hematológica mas comúnmente encontrada, los niveles de fibrina en ocasiones se elevan y el fibrinógeno no se afecta a menos que se acompañe de desprendimiento placentario.

La disminución de las plaquetas se atribuye a la utilización de las plaquetas en sitios con daño endotelial, y a un proceso inmunológico. (30)

Los cambios en la función plaquetaria y el sistema de coagulación en el embarazo normal y la preeclampsia son complejos y a menudo controvertidos. Hay pruebas firmes de que el aumento de la activación plaquetaria in vivo en la embarazada normal, se amplifica en la preeclampsia. Además se ha demostrado disminución de la cifra de plaquetas, aumento de su tamaño, menor vida media así como aumento de la liberación de gránulos alfa y de la producción de tromboxano. La activación de segundos mensajeros plaquetarios son

compatibles con una mayor activación plaquetaria en la preeclampsia, aunque no se ha definido si estas alteraciones son reflejo de un grupo de plaquetas totalmente activadas en la preeclampsia o acusan alteración de la reactividad plaquetaria.

El estudio de factores de la coagulación aporta pruebas de que la preeclampsia acentúa la hipercoagulabilidad producida por el embarazo. Cifras disminuidas de las proteínas regulatorias de la coagulación en la preeclampsia es decir antitrombina III, proteína S y C, acentúan mas la tendencia a la coagulación. Es difícil valorar el sistema fibrinolítico en la preeclampsia. En comparación con el embarazo normal, la concentración de plasminógeno disminuye al igual que el de fibrinógeno. Hay aumento en activadores del plasminógeno de tipo histico, aumento en los inhibidores del activador del plasminógeno endotelial, pero no en el placentario y pruebas ambiguas de aumento de los productos de fragmentación de fibrina- fibrinógeno. (33)

EL HIGADO.

Los cambios observados a nivel hepático consisten en hemorragias periportales, lesiones isquémicas y depósito de fibrina, tales cambios pueden extenderse a necrosis hepatocelular leve con anomalías en niveles de las enzimas hepáticas (DHL. TGO y TGP), incluso llegar al síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia), con elevación marcada de las enzimas hepáticas o formación de hematoma subcapsular o ruptura hepática con morbilidad materna significativa. (30)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

La Eclampsia, la fase convulsiva de la preeclampsia sigue siendo causa importante de mortalidad materna. Otras manifestaciones del sistema nervioso central incluyen cefalea, disturbios visuales, incluyendo visión borrosa, escotomas y raramente la ceguera cortical.

La patología de la Eclampsia es aun discutida, se ha atribuido a coagulopatía, al depósito de fibrina, así como a la encefalopatía hipertensiva. A través de estudios de imagenología como resonancia magnética, tomografías axiales computadas, se han observado lesiones

que son constantes como el edema cerebral quizá inducido por hipoxia y la hemorragia, así como cambios en el lóbulo posterior resultado de la isquemia global inducida por el vasoespasmo, lo cual puede explicar la incidencia elevada de disturbios visuales en preeclampsia- eclampsia.(30)

PLACENTA.

La preeclampsia afecta tanto a la madre como al feto y la placenta actúa en la interfase entre estos dos compartimentos.

Si bien se desconoce la causa de la preeclampsia, las pruebas acumuladas señalan fuertemente a la placenta. Su estudio anatómico muestra que la zona más afectada por este síndrome es la interfase fetomaternal. La invasión del útero por el citotrofoblasto es poco profunda y la endovascular no avanza más allá de sus porciones terminales de las arterias espirales. Se ha observado que las arteriolas espirales contienen pocas células del citotrofoblasto. En su lagar, estas se mantienen alguna distancia de los vasos. Donde se detectan células del citotrofoblasto endovasculares, su invasión se limita a la porción del vaso hasta la decidua superficial. Aun cuando las células del citotrofoblasto llegan a la luz del vaso estas tienden a mantenerse como células individuales redondeadas, lo que sugiere que están poco ancladas a la pared vascular. Así las células del citotrofoblasto en la preeclampsia no sólo tienen una capacidad limitada de invasión endovascular, sino que también muestran una morfología alterada en sus interacciones con arteriolas maternas.

Debido a estas alteraciones en la invasión endovascular, los vasos maternos en preeclámpticas no presentan la variedad completa de cambios fisiológicos normales que incluyen pérdida del revestimiento endotelial y tejido musculoelástico.

El diámetro externo promedio de los vasos miométriales es menor de la mitad del de vasos similares de embarazos sin complicación

Hertig (1945) identificó una lesión de las arterias útero-placentarias caracterizada por células espumosas ricas en lípidos prominentes en los embarazos preeclámpticos (31).

Las alteraciones vasculares que son observadas comúnmente en la preeclampsia incluyen, oclusión e inflamación. En particular las lesiones vasculares y oclusivas tienen el potencial de alterar el flujo sanguíneo útero-placentario-fetal con impacto en el desenlace neonatal. La presencia de estas lesiones se correlaciona con restricción del crecimiento intrauterino en productos pretérmino (5,7). Se ha observado lesiones como arteriopatía decidual, infarto central e hipermadurez de las vellosidades en partos pretérminos a comparación de aquellos que son de término y no se han observado diferencias entre preeclámpticas y no preeclámpticas en relación a abrupción placentaria. (5)

Hay diferentes mecanismos patológicos que son responsables de los hallazgos en placentas de término y pretermino en mujeres con preeclampsia. Esto pudiera ser explicado ya que pueden existir en los embarazos con preeclampsia a término mecanismos compensadores que aseguran un adecuado flujo sanguíneo y que este mecanismo falta en los partos pretermino. Estos mecanismos compensatorios pueden depender del grado y severidad de la falta de adaptación vascular placentaria temprana en el embarazo. (5)

Las lesiones en las vellosidades secundarias suelen caracterizarse por necrosis fibrinoide y aterosclerosis localizada en los vasos espirales, encontrándose eosinófilos y células espumosas en las paredes. Las lesiones consideradas como vasculares patológicas útero-placentarias incluyen abrupción placentaria, infartos vellosos, fibrosis vellosa terminal, incremento de nódulos en el sincitiotrofoblasto, proliferación del citotrofoblasto (células X), hipovascularidad vellosa y necrosis fibrinoide (7,6). Las lesiones que incluyen inflamación crónica son: Vasculitis útero-placentaria crónica, células plasmáticas infiltrando la decidua, decidua infiltrada por eosinófilos, infiltrado linfocítico basal denso. La trombosis múltiple de vasos placentarios, la vellositis avascular y la endovasculitis hemorrágica son datos de trombosis vascular placentaria. Y se considera demostrar un proceso patológico con 2 o más de las anteriores características antes mencionadas. Las lesiones que se consideran clasificables son el edema vellosos y microcalcificaciones que van de leve, moderado a severo. En un estudio de 76 pacientes preeclámpticas realizado por Salafia y colaboradores, encontraron en relación a lesiones placentarias nódulos en el sincitiotrofoblasto

severamente incrementado en el 40 % de estas y en relación a vasculitis uteroplacentaria crónica las lesiones mas significativas son necrosis fibrinoide de los vasos deciduales en un 24 %, oclusión múltiple por trombina en vasos uteroplacentarios en un 29 %, así como deposito de fibrina perivellosa en el 43 % de los casos, incremento en la proliferación de citotrofoblasto (Células X) en un 42%, fibrosis vellosa en el 82 %, hipovascularidad vellosa en un 72 % y las relacionadas a abrupto placentae se encontró edema velloso en un 51 % y eritrocitos nucleados circulantes en el 76 %. La vellitis terminal focal se presenta en un 25%, vellitis terminal multifocal en un 20% y la vellitis crónica también en un 20% las cuales son características de la vellitis avascular, la hemosiderina se observa solamente en la placa basal en un 42% y los infartos vellosos en un 45% son multifocales con localización central en un 36% de los casos. (7,6)

En la tabla No 1 se comparan las lesiones placentarias encontradas en pacientes preeclámpticas y pacientes normotensas. Donde se puede observar que estos cambios son significativamente más altos en pacientes con preeclampsia. (5)

Lesiones placentarias en preeclámpticas y no preeclámpticas		
	Normotensas (156)	Preeclámpticas (158)
Arteriopatía	7 (4.5%)	72 (45.6%)
Hipermadurez vellosa	7 (4.5%)	52 (32.9%)
Trombosis intervellosa	17 (10.9%)	30 (19.0%)
Infarto central	15 (9.6%)	59 (37.3%)
Abrupto placentae	9 (5.8%)	12 (7.6%)

Tabla I. Julie S. Moldejhauser, MD Jerzy Stanek The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent.

En la tabla No 2 se muestra las tasas de arteriopatía decidual, infarto central, e hipermadurez de las vellosidades, las cuales son altas a edades gestacionales tempranas.

Interesantemente la corioamnioitis se incrementa conforme aumenta la edad gestacional en pacientes con preeclampsia.

Lesiones placentarias de acuerdo a la edad gestacional en pacientes preeclámpticas					
Lesión	< 28 (25)	28-32 (45)	33-36 (36)	>37 (52)	P
Arteriopatía	21 (84.0%)	23 (51.1%)	18 (50.0%)	10 (19.2%)	<.0001
Hipermadurez vellosa	14 (56.0%)	24 (53.3%)	12 (33.3%)	2 (3.8%)	<.0001
Trombosis intervillosa	7 (28.0%)	5 (11.1%)	8 (22.2%)	10 (19.2%)	.336
Infarto central	15 (60.0%)	24 (53.3%)	10 (27.8%)	10 (19.2%)	<.0001
Abrupto placentae	2 (8.0%)	3 (6.7%)	4 (11.1%)	17 (32.7%)	.001
corioamnioitis	1 (4.0%)	4 (8.9%)	7 (19.4%)	19 (36.5%)	<.0001

Tabla II. Julie S. Moldejhuher, MD Jerzy Stanek The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent.

La restricción en el crecimiento fetal intrauterino, se ha correlacionado ampliamente con la preeclampsia, pero las únicas variables que han demostrado asociación independiente con la restricción del crecimiento fetal son: la necrosis fibrinoide útero-placentaria, infarto vellosa, evidencia histológica de abrupto placentae, anudamiento del sincitiotrofoblasto y vellosidades terminales avasculares. (6) Si estas se asocian a un daño placentario temprano en el embarazo y este llega a ser bastante severo nos puede resultar en una restricción en el crecimiento fetal (6).

Las lesiones isquémicas útero-placentarias son las más comunes en productos con restricción del crecimiento intrauterino relacionadas a una disminución en la perfusión, y el grado de daño placentario (más bien que de la lesión vascular útero-placentaria) puede alterar críticamente el crecimiento fetal.

En estudios realizados en pacientes preeclámpticas solo se ha podido explicar el 34 % de alteraciones en el crecimiento fetal en relación a la longitud y peso de estos, ya que no se pueden medir exactamente los efectos biológicos de las lesiones vasculares útero-placentarias de la preeclampsia sobre el crecimiento fetal. (6).

CLASIFICACION DE LA PREECLAMPSIA

- Hipertensión crónica.
- Preeclampsia – eclampsia.
- Preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica.
- Hipertensión gestacional:
 - 1.- hipertensión transitoria: si la presión sanguínea se resuelve dentro de las 12 semanas postparto.
 - 2.- hipertensión crónica: si la hipertensión no se resuelve después de las 12 semanas postparto (30, 01).

DIAGNOSTICO.

HIPERTENSION CRONICA.

Se define como la hipertensión que se presenta y observa antes del embarazo o que es diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación. La hipertensión es definida como una presión sanguínea sistólica mayor o igual de 140 mm Hg. o una presión diastólica mayor o igual de 90 mm Hg. La hipertensión que se encuentra por primera vez durante el embarazo y que no se resuelve postparto se clasifica como hipertensión crónica. (30)

PREECLAMPSIA – ECLAMPSIA.

La preeclampsia ha sido diagnosticada con la triada tradicional de hipertensión proteinuria y edema, encontrados después de las 20 semanas de gestación y excepcionalmente antes de las 20 semanas cuando existe un embarazo molar.

Actualmente los criterios diagnósticos incluyen la presencia de hipertensión y proteinuria. El edema ya no es un criterio diagnóstico; pero es comúnmente encontrado. Los valores de la presión sanguínea para el diagnóstico de preeclampsia- eclampsia deben de estar sobre 140 mm Hg. para la sistólica y 90 mm Hg. para la diastólica en dos ocasiones por separado, en un periodo de 6 hrs. de observación en mujeres que antes de las 20 semanas estaban normotensas. (30)

Debe de haber cierto grado de proteinuria para establecer el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia. Meyer y col. Observaron que una tira para orina de 1 + o mayor era predictiva de cómo mínimo 300 mg por 24 hrs. en el 92%. Por el contrario, las trazas de proteinuria o la proteinuria negativa tuvieron un valor predictivo de solo un 34% en mujeres hipertensas. Los valores de las tiras reactivas para orina de 3+ o 4 + fueron positivamente predictivos de preeclampsia grave solo en el 36% de los casos. (31) Pero pueden darnos falsos positivos si hay presencia de cistitis, hemoglobinuria, orina muy alcalina o muy concentrada. La excreción de proteínas por arriba de 300 mg en orina de 24 hrs. hace el diagnóstico de

preeclampsia. (1) Los estudios de laboratorio usados en el diagnóstico de preeclampsia deben de incluir biometría hemática completa, enzimas hepáticas, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y ácido úrico así como una colección de orina de 24 hrs. para medir excreción de proteínas y aclaramiento de creatinina. (1)

PREECLAMPSIA		
CARACTERISTICAS	LEVE	SEVERA
Presión sistólica	< o = 150 mm Hg.	> o = 160 mm Hg.
Presión diastólica	< o = 100 mm Hg.	> o = 110 mm Hg.
Proteinuria	> 300 mg 1n 24 hrs.	> 5000 mg en 24 hrs.
Cefalea	Ausente	Presente.
Anormalidades visuales.	Ausente	Presente
Dolor abdominal	Ausente	Presente
Oliguria	Ausente.	< de 500 ml / 24 hrs.
Convulsiones.	Ausente	presentes (Eclampsia)
Creatinina sérica	< o = 1.0 mg/dl	> o = 1.0 mg/dl
AST	< o = 70 U/L.	> 70 U/L.
Bilirrubinas	< o = 1.2 mg/dl.	> 1.2 mg/dl.
Ácido úrico	< o = 6 mg/dl.	> o = 8 mg/dl.
LDH	< 600 U/L.	> o = 600 mg/dl.
Plaquetas.	> o = 100,000 mm ³	< 100,000 mm ³

Edema pulmonar.	ausente	presente
Oligohidramnios	ausente	presente

Adaptado y modificado con permiso de Williams Obstetrics. McGraw- Hill (1)

ECLAMPSIA.

Se presenta en mujeres con preeclampsia y crisis convulsivas que no se le atribuyen a otra causa. En los casos descuidados o, con menor frecuencia, fulminantes de hipertensión inducida por el embarazo, se puede desarrollar una eclampsia. Las convulsiones son de tipo gran mal es decir tonicoclónicas generalizadas y pueden aparecer antes, durante o después del trabajo de parto. Casi todos los casos de eclampsia postparto se desarrollan dentro de las primeras 24 a 48 horas después del parto, en especial en primíparas, y es posible observarlas hasta 10 días después del parto (Brawn y col) (31)

PREECLAMPSIA SOBREGREGADA A HIPERTENSION CRONICA.

El diagnóstico es muy probable si tiene las siguientes características.

En mujeres con hipertensión sin proteinuria en el embarazo (antes de las 20 semanas de gestación), y si en un nuevo estudio encontramos proteinuria mayor o igual a 0.3 gr en orina de 24 hrs.

En mujeres con hipertensión y proteinuria antes de las 20 semanas de gestación observándose lo siguiente:

- incremento repentino de la proteinuria.

- Incremento súbito de la presión sanguínea en mujeres con hipertensión bien controlada.
- Trombocitopenia menos de 100,000 mm³.
- Incremento a niveles anormales de alanino aminotransferasa o aspartato aminotransferasa.

HIPERTENSION GESTACIONAL.

Las mujeres que presentan elevación de la presión arterial detectada por primera vez a mitad el embarazo sin proteinuria se clasificaran como hipertensión gestacional. Este diagnóstico no es específico y cubre a mujeres con síndrome de preeclampsia leve que aun no manifiestan proteinuria así como las que no tiene preeclampsia. El diagnóstico final se realizará posterior al parto. Si la presión retorna a lo normal a las 12 semanas se dara el dx de hipertensión transitoria del embarazo, si persiste se considera como hipertensión crónica. El diagnóstico de hipertensión gestacional se utiliza hasta que se haga un diagnóstico mas específico posterior al parto.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Delimitar y conocer la correlación de las principales alteraciones histológicas placentarias con la evolución y repercusiones de la enfermedad para poder establecer las medidas terapéuticas y posteriormente también correlacionarlas con los hallazgos placentarios.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Determinar las principales alteraciones histopatológicas placentarias.
2. Determinar la presencia de la enfermedad y su evolución de acuerdo a la clasificación vigente en el lineamiento técnico de la secretaria de salud.
3. Determinar las principales complicaciones maternas y perinatales de las pacientes incluidas en el grupo de estudio.
4. Determinar la correlación entre los principales cambios histopatológicos de la placenta con el tipo, evolución y complicaciones maternas y perinatales de la enfermedad.
5. Determinar si las principales acciones terapéuticas influyen en las causas histopatológicas en relación al tipo, evolución y complicaciones de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS.

Se llevará cabo un estudio prospectivo en el servicio Obstetricia en colaboración conjunta con el servicio de patología del Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido entre Marzo de año 2005 a Julio del 2005. Todas las pacientes embarazadas a quienes se les encuentre cifras tensionales diastolicas mayores de 90 mmHg. y proteinuria mayor de 1 + detectada por tiras reactivas para orina, por examen general de orina o en orina recolectada de 24 hrs. o acompañada de sintomatología vasculoespasmódica, serán ingresadas a la UTQ o a hospitalización donde se valorarán y se clasificarán de acuerdo a los criterios establecidos. La preeclampsia leve es definida como presión sanguínea sistólica de más o igual a 140 mmHg, y diastolica de más o igual a 90 mmHg. con proteinuria (≥ 300 mg/24 hrs. o $\geq 2+$ en tiras reactivas). La preeclampsia severa se define como la presencia de tensión arterial sanguínea sistólica de más o igual a 160 mmHg y diastolica de más o igual a 110 mmHg. Las pacientes serán vigiladas por un tiempo mínimo de 6 horas, para poder clasificarse. Así mismo de tomaran pruebas de laboratorio donde se valoraran alteraciones a nivel de la biometría hematica, de función hepática y renal. Se vigilará la presencia de cefalea, alteraciones visuales o neurológicas. Las pacientes con Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, y disminución de la cuenta plaquetaria) se diagnosticará de acuerdo a los criterios ya establecidos. Para el diagnostico de eclampsia requirió la presencia de crisis convulsivas.

Se excluyó a las pacientes que no presentaron alteración en sus cifras tensionales en un tiempo de seis horas, ausencia de proteínas en orina o que se les confirmo infección de vías urinarias, tanto clínicamente como por laboratorio.

Se les dará seguimiento a las pacientes de acuerdo a su evolución y se valorará la presencia de complicaciones dentro de las primeras 12, 24, y mas de 24 hrs. durante la resolución del embarazo y puerperio estando una vez en hospitalización, así como el manejo establecido en las pacientes con preeclampsia leve y severa.

La toma del espécimen se llevará a cabo posterior a la resolución del embarazo, ya sea por vía vaginal o abdominal, utilizándose como medio de conservación recipientes con formol, para posteriormente realizarse una descripción macroscópica que incluirá, peso y medida, así como cortes histológicos de placenta, membranas y cordón umbilical, las cuales se incluirán en cápsulas, se utilizará tinción de hematoxilina y eosina para su posterior estudio histopatológico por el servicio de Patología del Hospital Juárez de México.

Las lesiones histopatológicas se agruparán en tres grupos, que son patología vascular placentaria, inflamación crónica y trombosis vascular placentarias, ya descritas anteriormente.

En el recién nacido se tomaron como unidades de observación a la valoración de Capurro y el peso.

Se utilizará como grupo de comparación a placentas de pacientes tomadas al azar con embarazo mayor de 36 semanas, que cursen con un embarazo normoevolutivo y sin complicaciones aparentes

Se realizará base de datos en EXEL, y se utilizará el programa SPSS para el análisis estadístico.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes con preeclampsia leve y severa
- Edad gestacional de 36 a 42 semanas (F.U.M., Clínico, USG).
- Diagnostico comprobado por:
 - Dos tomas diferentes con TAD mayores o iguales a 90 mmHg o sistólica mayor o igual de 150 mmHg, en un periodo de 6 horas de observación.
 - Proteinuria mayor de 300 mg/dl en recolección de orina de 24 horas o por tiras reactivas con mas de 1+ (30 mg/dl) en dos tomas diferentes.

- Alteración en las pruebas de función hepática.
- Tensión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg o sistólica de más o igual de 150 mmHg, acompañado de sintomatología vasculoespasmódica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con hipertensión crónica.
- Pacientes con hipertensión reactiva.
- Pacientes con datos de infección de vías urinarias.
- Presencia de enfermedades del tejido conectivo
- Diabéticas
- Ruptura prematura de membranas.
- Ausencia de proteínas en orina.

RESULTADOS.

Se evaluaron a 93 placentas de mujeres con embarazos mayores de 36 semanas, donde 32 de estas presentaron preeclampsia severa, 30 preeclampsia leve y a 31 sin hipertensión. Estas últimas se tomaron como grupo control.

Se evaluó la edad de la paciente, número de embarazos, semanas de gestación, capurro y peso del producto al nacer, así como las características histopatológicas de todas las placentas estudiadas, datos que se pueden observar en la tabla I.

En esta tabla podemos observar que no hay una diferencia significativa en relación al número de embarazos, en las semanas de gestación y capurro. En la preeclampsia severa el peso promedio de los recién nacidos es de 2420 ± 1200 gr. en comparación con las no hipertensas que es de 3070 ± 900 gr, (P .0001)

Se identificaron 19 lesiones diferentes en las placentas de pacientes con preeclampsia y sanas, mismas que se compararon entre si.

Se puede observar que las lesiones son significativamente más numerosas en las placentas de pacientes con preeclampsia siendo aun mayor en las severas.

El peso de la placenta en pacientes no hipertensas fue de 580 a 700 gr. con una media de 640 gr. y disminuyó en la preeclampsia, siendo en la severa de 300 a 400 gr. con una media de 350 gr. (P .0001).

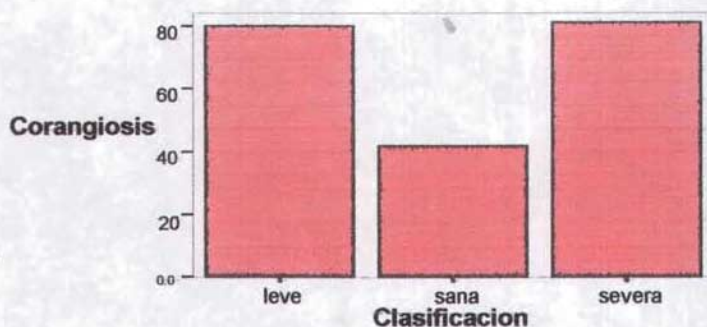
DATOS OBSTETRICOS	SEVERA	LEVE	NO HIPERTENSAS	TOTAL
No de pacientes	32	30	31	93
Primigravida	15 (46.87%)	14 (46.66%)	11 (35.48%)	40 (43.01%)
Embarazos de 2 a 4	14 (43.75%)	13 (43.33%)	19 (61.29%)	46 (49.46%)
Embarazos > 4	03 (9.37%)	03 (10%)	01 (3.22%)	07 (7.52%)
Sdg x fur	38 +- 2	38.5 +- 3	37.5 +- 3	

Capurro	37.5 +-3	39 +- 3	37.5 +-2	
Peso del producto	2420 +- 1200	2450 +-800	3070 +-900	
Características placentarias				
Peso de la placenta	350	475	640	
Corangiosis	26 (81.25%)	24 (80%)	13 (41.93%)	63 (67.74%)
Vasculitis placentaria de múltiples vasos	13 (40.62%)	11 (36.66%)	04 (12.90%)	28 (30.10%)
Necrosis fibrinoide de vasos deciduales	26 (81.25%)	15 (50%)	03 (9.67%)	44 (47.31%)
Trombosis oclusiva múltiple en vasos uteroplacentarios	03 (9.37%)	01 (3.33%)	00	04 (4.30%)
Deposito de fibrina perivelloso	28 (87.5%)	23 (76.66%)	10 (32.25%)	61 (65.59%)
Incremento en la proliferación de citotrofoblasto (cel x)	20 (62.5%)	11 (36.66%)	03 (9.67%)	34 (25.80%)
Fibrosis vellosa	24 (75%)	17 (56.66%)	12 (38.70%)	53 (56.98)
Hipovascularidad vellosa	20 (62.5%)	17 (56.66%)	12 (38.70%)	49 (52,68%)
Hemorragia intervellosa	20 (62.5%)	15 (50%)	05 (16.12%)	40 (43.01%)
Abrupto placentae franco	02 (6.25%)	0	0	02 (2.15%)
Edema vellosa	03 (9.37%)	05 (16.66%)	0	08 (8.60%)
Vellosidades avasculares				
Focal terminal	06 (18.75%)	09 (30%)	0	15 (16.12%)
Terminal multifocal	07 (21.87%)	03 (10%)	01 (3.22%)	11 (11.82%)
Vellitis crónica	00	09 (30%)	00	09 (9.67%)
Hemosiderina	00	03 (10%)	00	03 (3.22%)
Infarto vellosa				
Focal	05 (15.62%)	13 (43.33%)	07 (22.58%)	25 (26.88%)

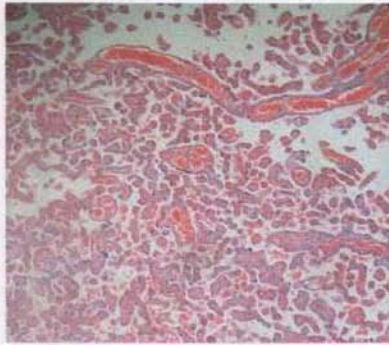
Multifocal	18 (56.25%)	06 (20%)	01 (3.22%)	25 (26.88%)
Localización del infarto velloso				
Marginal	15 (46.87%)	14 (46.66%)	07 (22.58%)	36 (38.70%)
Central	18 (56.25%)	22 (73.33%)	05 (16.12%)	34 (36.55%)
Ambos	08 (25%)	03 (10%)	00	11 (11.82%)
Calcificaciones				
Leve	05 (15.62%)	14 (46.66%)	14 (45.16%)	33 (35.48%)
Severa	11 (34.37%)	07(23.33%)	01 (3.22%)	19 (20.43%)

Tabla I. lesiones histopatológicas por grupo estudiado.

Dentro de las características histopatológicas mas sobresalientes destacan la corangiosis encontrándose en el 81.2% de las placentas afectadas con preeclampsia severa, en la preeclampsia leve afectó al 80% y solo el 13 % de las no hipertensas (P .001). Ver grafica I.

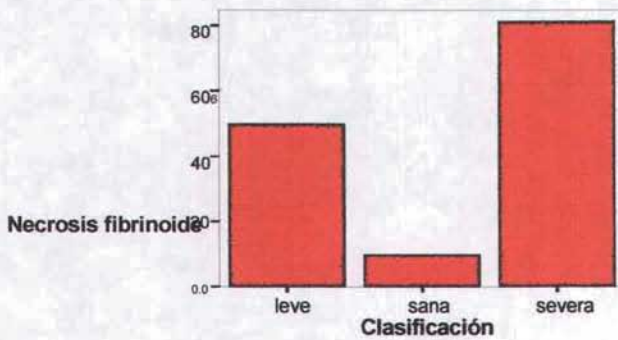


GRAFICA I. Corangiosis por grupo.

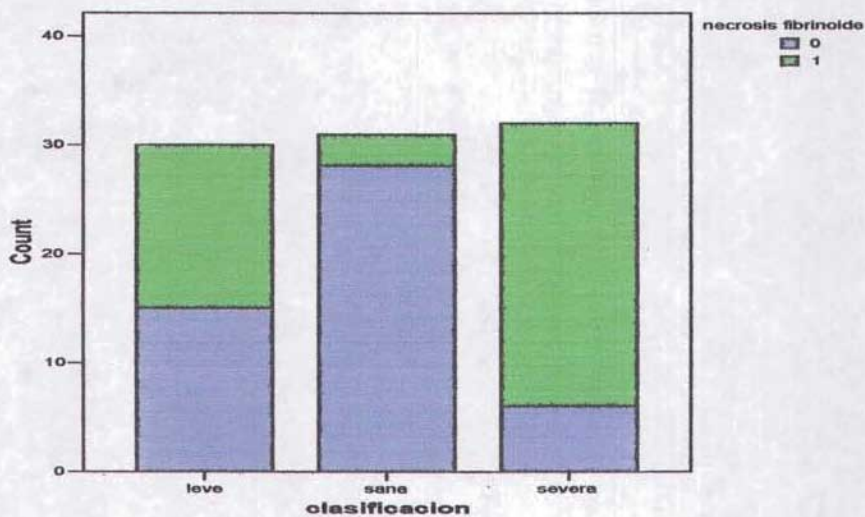


Corangiosis. (Incremento en el número de vasos)

La necrosis fibrinoide de vasos decidual se observó en preeclampsia severa en un 81.2 %, en la preeclampsia leve 15% y 9.6% en las no hipertensas (P.0001). Ver grafica 2,3 y 4.

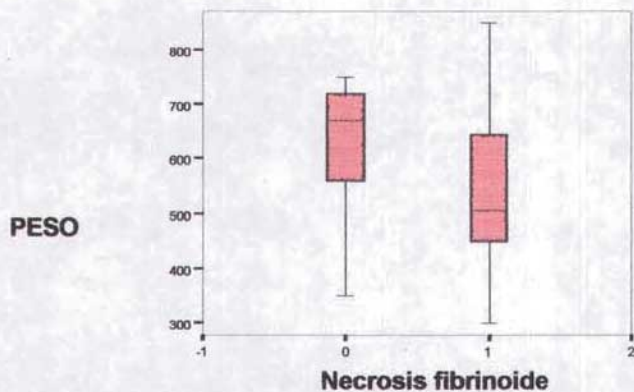


Grafica 2. Muestra porcentaje de necrosis fibrinoide por grupo.

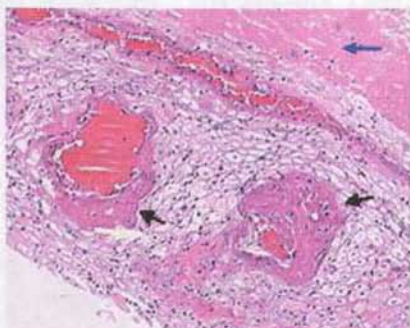


Grafica 3. Muestra relación entre necrosis fibrinoide y número de pacientes.

El No 1 indica necrosis fibrinoide y No 0 indica ausencia

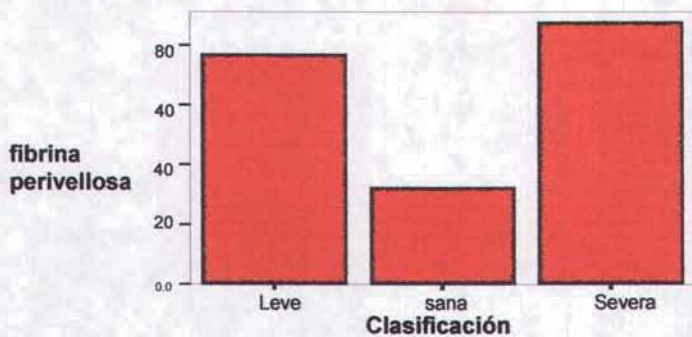


Grafica 4. Relación entre la necrosis fibrinoide y peso placentario con P de 0.002 aplicándose la prueba de Paderson. Donde podemos observar que entre mas necrosis menor peso placentario.

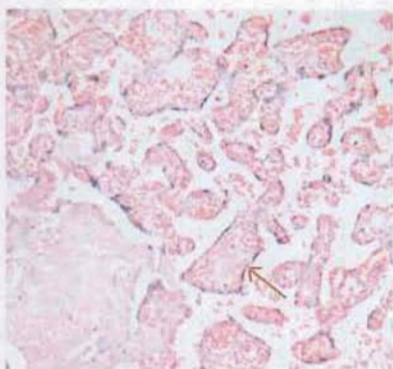


Necrosis fibrinoide. Las flechas negras muestran donde se encuentra la necrosis

El deposito de fibrina perivascular afectó al 87% de las placentas con preeclampsia severa, 76.6% de preeclampsia leve y solo 32.2% de las no hipertensas (P.0001). Ver grafica 5.

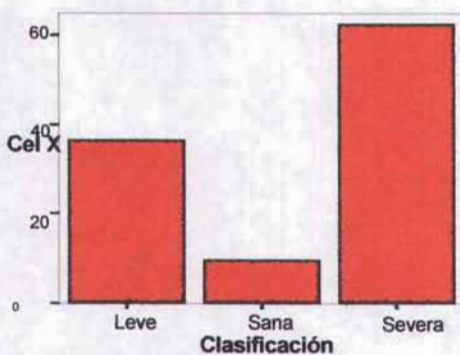


Grafica 5. Porcentaje de fibrina perivascular



La flecha muestra fibrina perivillosa (color azul)
Rodeando a las vellosidades.

El incremento en la proliferación de citotrofoblasto (cel X) se observó en un 62.5% en la preeclampsia severa, 36.6 en preeclampsia leve y en no hipertensas 9.6% (P .001). Ver grafica 6.



Grafica 6. Porcentaje de cel X por grupo.

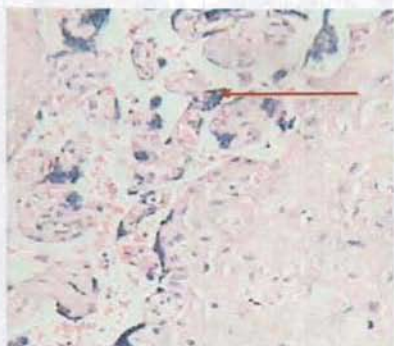
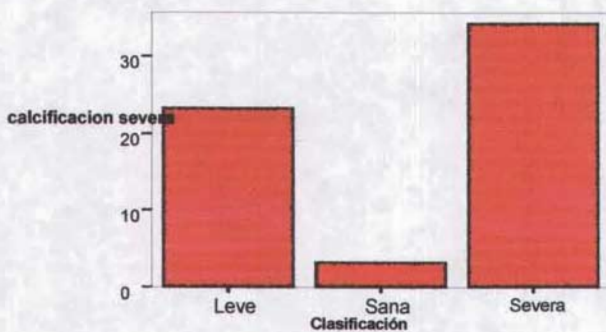


Foto en la cual se observa gran cantidad de
Citotrofoblasto (color azul)

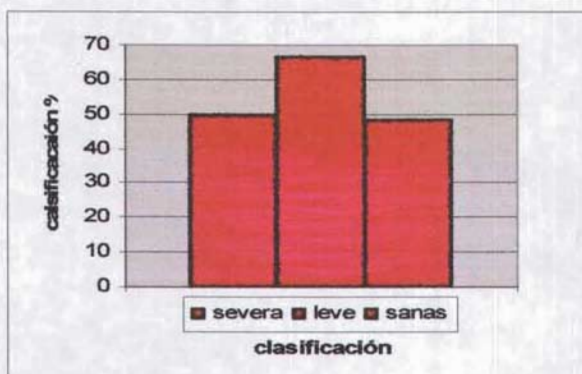
La hemorragia intervillosa afectó en un 62.5% a las placenta de pacientes con preeclampsia severa, 50% en preeclampsia leve y en no hipertensas el 16.1% (P .001), la presencia de vellosidades avasculares terminal multifocal en la preeclampsia severa fue del 21.8%, 10% en preeclampsia leve y en sanas 3.2% (P .068), el infarto vellosa multifocal afectó al 56.2 %, 20% y 3.2 % respectivamente (P .0001). Las calcificaciones consideradas como lesiones no clasificables se observaron en forma severa en un 34.3 % en la preeclampsia severa, 23% en la preeclampsia leve y solo en un 3% en las no hipertensas (P .0.07). Ver grafica 8. Las calcificaciones en forma leve se encontraron en un 15.6% para preeclampsia severa, 46.6 % en preeclampsia leve y en sanas 45.16% (P.014), ver grafica 7. Al sumar el total de las calcificaciones se encontró igual proporción en los tres grupos de estudio, 50 % para preeclampsia severa, 70 % para preeclampsia leve y 48 % en las pacientes no hipertensas, por lo cual se pueden encontrar indistintamente en pacientes sanas o preeclámpicas.. Ver grafica 9.



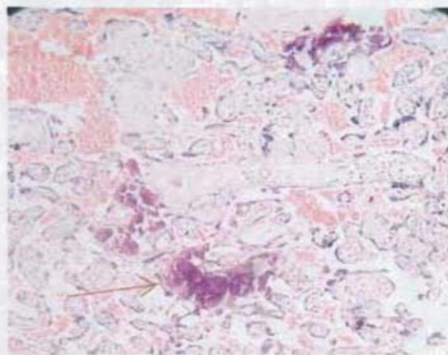
Grafica 7. Calcificación leve por grupo



Grafica 8. Calcificación severa por grupo



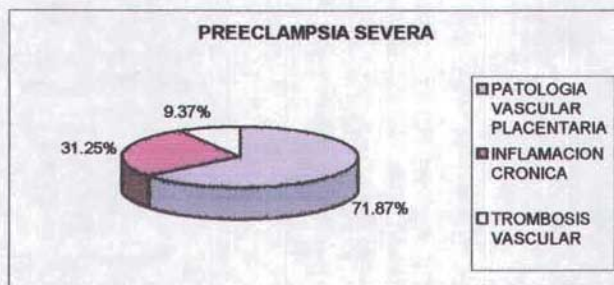
Grafica 9. Muestra la suma de calcificación leve y severa en los tres grupos.



Calcificación de las vellosidades (color morado)

Para su estudio las lesiones se dividieron en tres grupos: 1.- patología vascular placentaria que incluyen a la fibrosis vellosa, hipovascularidad vellosa, células X o proliferación del citotrofoblasto, infarto vellosa, corangiosis y a la necrosis fibrinoide o aterosis. 2.- inflamación crónica que incluye a la vasculitis placentaria de múltiples vasos, vellitis crónica y 3.- trombosis vascular placentaria que incluye a la trombosis múltiple de vasos placentarios, vellitis avascular multifocal, hemorragia intervillosa y endovasculitis hemorrágica. Se considera que para hacer el diagnóstico de patología placentaria se requieren encontrar dos o más de las lesiones antes mencionadas para poder incluirse en el grupo.

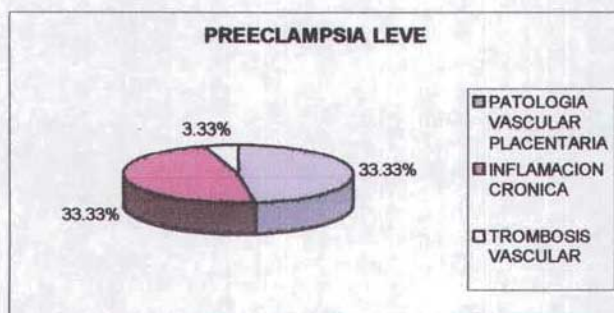
De acuerdo a lo anterior en la grafica 9 la patología vascular placentaria representa el 71.87% (23) de los casos de preeclampsia severa, la inflamación crónica afectó al 31.25% (10) de los casos y la trombosis vascular solo el 9.37% (3) de los casos. .



GRAFICA 9

En la preeclampsia leve la patología vascular placentaria representó al 33.33 % (10) de los casos al igual que la inflamación crónica y solo el 3.33% (1) para la trombosis vascular.

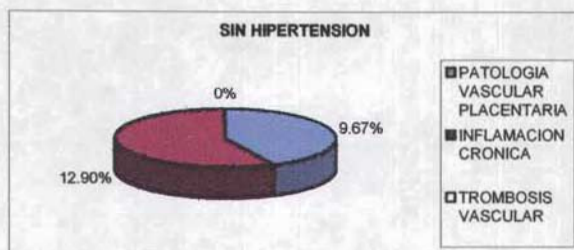
Grafica 10



GRAFICA 10

En las paciente sin hipertensión, la patología vascular placentaria representó el 9.67% (3) de los casos y el 12.9% (4) para la inflamación crónica y no se encontró trombosis vascular.

Grafica 11.



GRAFICA 11

Las lesiones que se relacionan con restricción del crecimiento intrauterino y que se encontraron en nuestro estudio son la necrosis fibrinoide de vasos deciduales, depósito de fibrina perivillosa, corangiosis e incremento en la proliferación del citotrofoblasto. Estas cuatro alteraciones histológicas placentarias que consideramos más frecuentes y con mayor repercusión en particular en el feto con presencia de mayor frecuencia de muerte fetal, predominaron en las pacientes con preeclampsia leve, incluso habiendo una muerte materna en la preeclampsia severa. En estas alteraciones histológicas placentarias consideramos al peso fetal como un marcador de alteración placentaria (disfunción).

En las siguientes tablas se puede observar la repercusión con el peso fetal, y resultado perinatal y materno, de cada una de estas lesiones. Ver siguiente cuadro.

Necrosis fibrinoide

	No (%)	Peso fetal	Apgar	Capurro	Complicaciones
sanas	3 (6.8)	2580	5-9	36.5	No
P. leve	15 (34.1)	2930	8-9	39	1 óbito
P. severa	26 (59.2)	2420	7-9	37.5	2 óbitos, 1 Hellp, 1 muerte materna

Corangiosis.

	No (%)	Peso fetal	Apgar	Capurro	Complicaciones
sanas	13 (20.63)	3095	7-7	37.5	No
P. leve	24 (38.09)	2450	7-9	39	3 óbitos
P. severa	26 (41.26)	2420	8-9	37.5	1 óbitos, 1 Hellp, 1 insuficiencia renal

Deposito de fibrina perivellosa

	No (%)	Peso fetal	Apgar	Capurro	Complicaciones
sanas	10 (32.25)	2512	7-9	37	No
P. leve	23 (76.66)	2441	8-9	38	3 óbitos
P. severa	26 (81.25)	2418	7-8	37	1 óbitos, 1 Hellp, 1 muerte materna

Proliferación del citotrofoblasto (cel X)

	No (%)	Peso fetal	Apgar	Capurro	Complicaciones
sanas	3 (9.67)	2765	8-9	37	No
P. leve	11 (36.6)	2440	7-9	38	2 óbitos
P. severa	20 (62.5)	2418	7-9	37	2 óbitos, 1 Hellp, 1 muerte materna

Total de complicaciones maternas y perinatales: 6 óbitos, 2 HELLP, 2 Insuficiencia renal, 1 DPPNI, 1 muerte materna.

Cabe destacar que las tres placentas de pacientes sanas con hallazgo de necrosis fibrinoide, el peso fetal fue de 2580 gr, estando por debajo de la media (3070 gr) de todas las pacientes sanas, con una P .001, si comparamos peso fetal y los tres grupos de estudio tiene

una significancia de P.002, con una desviación estándar de 133.45, en comparación con la corangiosis donde no tuvo tal impacto sobre el peso.

DISCUSIÓN.

El resultado de este estudio demuestra que las lesiones placentarias son más comunes en las placentas de mujeres con preeclampsia, y son más evidentes en la preeclampsia severa.

Nuestros resultados son parecidos con estudios anteriores. Salafia C.M y col. (7) demuestran en su estudio la presencia de lesión vascular placentaria en un 66% y un 32% para inflamación crónica, así como para lesiones tromboticas en placentas de pacientes con preeclampsia. En pacientes sin hipertensión el 4 % correspondió a lesiones vasculares, 18% a inflamación crónica y 6% para trombosis. En nuestro estudio encontramos en pacientes con preeclampsia un 53.22 % lesión vascular placentaria, en inflamación crónica un 32.25 % y 6.45 % para trombosis vascular placentaria. En pacientes sin hipertensión el 9.67% de las pacientes presento datos patología vascular, 12.9 % inflamación crónica y 0 % para trombosis vascular.

En la lesión histológica encontramos igual similitud entre ambos estudios al compararlos. En el estudio de Salafia C.M. y col. (7) la necrosis fibrinoide se encontró en el 24% de los casos, fibrosis perivillosa 87%, incremento del citotrofoblasto 42%, vellosidad avascular terminal multifocal 20% y en infarto veloso multifocal el 45%, en nuestro estudio encontramos 26% para necrosis fibrinoide, fibrina perivillosa 87%, incremento en la proliferación del citotrofoblasto 62%, vellosidad avascular terminal multifocal 21.87% y en infarto veloso multifocal 56%. El mayor porcentaje de lesiones encontrado en nuestro estudio es debido a que nuestras pacientes incluidas cursaban con embarazos mayores de 36 semanas de gestación dándose la oportunidad de establecerse mayor cantidad de lesiones en comparación con el estudio de Salafia en el cual solo incluyeron a embarazos con una edad gestacional menor de 36.

Sin embargo una lesión que no se reporta en estudios anteriores es la corangiomas y que si encontramos en el nuestro, en un 81.25%, 80%, 41.93% de las placentas de pacientes con preeclampsia severa, leve y no hipertensas, respectivamente que junto con la necrosis fibrinoide, deposito de fibrina perivillosa y al incremento del citotrofoblasto parecen tener repercusión en la condición fetal (peso fetal). Si comparamos con el trabajo realizado por

Salafia C.M. y col (6), encontramos que la lesión que tienen similitud con nuestro trabajo es la necrosis fibrinoide, por lo cual nos hace suponer que este factor tiene relación importante con el bajo peso placentario y la restricción en el crecimiento intrauterino en pacientes con preeclampsia, por lo cual debe ser estudiado con más detalle. Cabe comentar que no se observaron células cebadas descritas por otros autores dado que la tinción utilizada no tiñe a este tipo de células (en especial a los lípidos).

El número total de lesiones encontradas en las placentas fueron 19 de las cuales solo 8 tuvieron mayor significancia como son la corangiosis (P .001), necrosis fibrinoide (P .0001), depósito de fibrina perivillosa (P .0001), células X (P .001), hemorragia intervillosa (P .001), infarto vellosa multifocal (P .0001), vellosidades terminales avasculares (P .068).

En la preeclampsia severa encontramos mayor número de lesiones relacionadas a patología vascular en un 71.87 %, mientras que en la preeclampsia leve la patología vascular y la inflamación crónica ocuparon el 33.33% cada una, y en las pacientes sin hipertensión la inflamación crónica fue la que predominó más con un 12.90%.

Las calcificaciones son consideradas como una repercusión placentaria de la patología materna en general, sobre todo en hipertensas, pero al estudiar en especial a las calcificaciones leves, estas se encuentran con más frecuencia en pacientes sanas y con preeclampsia leve, y la calcificación severa predomina en la preeclampsia severa; pero al sumar ambas, su presencia es similar en los tres grupos.

Aun no se tiene conocimiento si la incidencia de la inflamación crónica, lesiones vasculares y trombóticas son constantes en todas las preeclámplicas; pero pruebas específicas serológicas u otro tipo de tinción podrían identificar aun mejor las lesiones o agregar un subgrupo y conocer aun mejor la repercusión de estas hacia el feto y su posible acción fisiopatológica sobre la génesis de la preeclampsia, junto con una detección prenatal óptima, se podría conducir al desarrollo de estrategias eficaces y terapéuticas adecuadas (hasta ahora imprecisas), para salvaguardar no solamente el bienestar de la madre si no también proporcionar un ambiente intrauterino óptimo para el feto.

CONCLUSIONES.

En base a lo estudiado se pudieron identificar 19 lesiones histopatológicas diferentes en las placentas, de las cuales solo 8 tuvieron mayor frecuencia, siendo estas la corangiosis, necrosis fibrinoide, deposito de fibrina perivellosa, incremento en la proliferación del citotrofoblasto, hemorragia intervillosa, vellosidades avasculares terminal multifocal, infarto vellosa multifocal y calcificaciones. Las lesiones que presentaron repercusión fetal son: necrosis fibrinoide, incremento en la proliferación del sinciotrofoblasto, deposito de fibrina perivellosa así como la corangiosis hallazgo histopatológico en nuestro estudio y no descrito en otros, parece tener también repercusión en la condición fetal (peso fetal).

Un factor relevante que se relaciona ampliamente con el peso placentario disminuido y repercusión fetal (peso fetal) importante es la necrosis fibrinoide, ya que las pacientes aparentemente sanas que presentaron esta lesión en placenta tuvieron un peso fetal por debajo de la media en comparación a pacientes sanas que no la presentaron, por lo cual nos hace suponer que esta lesión tiene un papel trascendente en la fisiopatología de la preeclampsia y resultado perinatal.

Dado los resultados obtenidos podemos concluir que las lesiones encontradas y que tienen repercusión con el peso fetal están relacionadas con el depósito de fibrina y este a su vez con un mal funcionamiento el sistema de coagulación el cual se altera en la preeclampsia, motivo por el cual muchos autores han manejado agentes antitrombóticos como la aspirina con resultados controversiales. Esto nos lleva a seguir trabajando e investigar con otro tipo de antitrombóticos para tratar de frenar el acumulo de fibrina en la placenta y disminuir la morbimortalidad fetal, o incluso prevenir la preeclampsia.

Por otro lado se piensa que la presencia de calcificaciones en la placenta nos lleva a un mayor riesgo perinatal relacionado con enfermedades de tipo crónico, lo que hace interrumpir un embarazo. En este estudio la suma de calcificaciones leves y severas tuvieron una similitud entre las placentas de pacientes con preeclampsia severa, leve y no hipertensas por lo que no hay una diferencia significativa, por lo que se pueden encontrar indistintamente en pacientes sanas o preeclámpticas (hipertensas).

En las placentas vamos a encontrar alteraciones indistintas que están relacionadas con su etiopatogenia, mecanismos fisiopatológicos, alteraciones que nos dan repercusión a órgano blanco de los estados hipertensivos, sin embargo podemos decir que la necrosis fibrinoide y depósito de fibrina perivillosa nos orientan a patología vascular, la corangiosis y cel X a repercusión del estado hipertensivo (hipoxia).

Aun falta estudiar por separado a cada una de las lesiones con mayor trascendencia y conocer si tienen alguna repercusión directa sobre el feto o en la génesis de la preeclampsia, y de esta forma formular tratamientos adecuados no solo prevenir sino también para identificar a las mujeres propensas.

Este estudio se trata de un trabajo preliminar en el cual hay que seguir trabajando para aumentar el número de muestra y tener datos más confiables y relevantes.

BIBLIOGRAFIA.

1. Gabriela Pridjian, MD and Jules B. Puschett, MD. Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations. *Obstetrics and Gynecological Survey* 2002; 57:9 598 – 618.
2. Gabriela Pridjian, MD and Jules B. Puschett, MD. Preeclampsia. Part 2: Experimental and Genetic considerations. *Obstetrics and Gynecological Survey* 2002; 57:9 619- 640.
3. Errol R Norwitz, MD. Chaur Dong Hsu, MD. Acute Complications of Preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2002; 45:2, 308 – 329.
4. Jorge Mario Gómez Jiménez MD. Preeclampsia y Trombofilia. Departamento de Ginecoobstetricia de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. 2001: 1-16.
5. Julie S. Moldenhauer, MD Jerzy S Danciger, MD. The frequency and severity in women with preeclampsia are gestational age dependent. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003; 189:4.
6. Carolyn M Salafia MD, Victoria K. Minior. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty- two weeks gestation: associated placental pathologic features. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995; 173:4.
7. Carolyn M. Salafia MD. John C. Pezzullo PhD. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995; 173: 4.
8. Sefer Gezar MD Antiphospholipid syndrome. *Disease- A – Month* 2003; 49:12.
9. Enrique Pons MD. Ana Maria Otero MD. Consenso uruguayo sobre Síndrome Antifosfolípidos del embarazo. 2002: 4- 31.
10. Shakil Ahmad, Asif Ahmed. Elevated Placental Soluble vascular Endothelial Growth Factor receptor-1 Inhibits Angiogenesis in Preeclampsia. *Circulations Research*. 2004; 95:884.891.

11. Joey P. Granger, Barbara T. Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia Linking placental ischemia With Endothelial Dysfunction. *Hypertension*: 2001; 31 (part 2):718 – 722.
12. Jeffrey C. Livingston, MD. Robert Chin MD. Reduction of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentration in severe preeclampsia. *American Journal obstetrics and Gynecology*. 2000: 183; 1554 – 7.
13. Jin Young Chung, Yang Song. Differential Expression of vascular Endothelial Growth factor (VEGF), Endocrine Gland Derived- VEGF, and VEGF receptors in Human Placental from Normal and preeclampsia Pregnancies. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolims*. 2004: 89: 2484-2490.
14. Thomas F Mcelrath. Elizabeth N. Allred. Placental pathology and neonatal outcome among growth restricted fetus in pregnancy complicated by preeclampsia, idiopathic growth restrictions, and intrauterine inflammation. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003: 588-590.
15. Tai- Ho Hung, Jeremy N. Skepper. Hypoxia- reoxygenation. A<Potent inducer of apoptotic change in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circulation Research*. 2002:90:1274-1281.
16. P.T.Y. Ayuk. D. Theophanous, S. W. L-Arginine Trnsport by the microvillous plasma membrane of the syncytiotrophoblast from human placenta in relation to nitric oxide production: effects of gestation, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*: 2002; 87:747-751.
17. Philip Sandorf Zeskind and Laura E. Stephens. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2004:56; 8.564- 583.
18. Susana Der Parsehian. Síndrome antifosfolípidos en obstetricia y ginecología. *Revisión Hospital materno Infantil ramon Sarda*. 1999:14-19.

19. Masatoshi hayashi, Md, PhD. Elevation of granulocyte- macrophage colony stimulating factor in the placenta and blood in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; 190. 446-461.
20. Sharon E Maynard, Jian Yong Min. Excess placental soluble fms like tyrosine kinasa (sFlt1) could contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Obstetrical and Gynecological survey*. 2003; 111:649-658.
21. Gareth C. Mckeemen, PhD Joy E.S. Ardill, PhD. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (SFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. 2004; 191:1240-6.
22. Jody L. Kujovich, MD. Thombophilia and pregnancy complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004:191:2.
23. Nora M. Doyle MD: tromboembolica diseases in pregnancy. *Obsterics and Gynecology Clinics*. 2004; 31:2
24. Jennifer B Warren, MD. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and gynecology Clinics*. 2004; 31:2.
25. Naonori Ishihara MD. Hiroya Matsuo. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growtg retardation. *American journal obstetrics and gynecology*: 2002; 186:158-66.
26. Jeffrey C. Livingston, MD John R Barton, MD: Maternal and fetal inherited thombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *American Journal Obstetrics and Gynecology*: 2001; 185:153-7.
27. Chaurdong HSU, Jaqueline Pavlik. Placental and vascular endothelial dysfunction as evidence for the pathogenesis in hellp syndrome. *American journal Obsterics and gynecology*. 2003. 588-590.

28. Chaurdong HSU, Jaqueline Pavlik. Placental and vascular endothelial dysfunction as evidence for the pathogenesis in severe preeclampsia. American journal Obstetrics and gynecology. 2003. 588-590.
29. Leonard P. Morssink, Job G. Santema. Thrombophilia is not associated with an increase in placental abnormalities in women with intrauterine fetal death. Obstetrician and gynecological survey. 2004; 83:348-350.
30. Report of the national high blood pressure education program working group on High blood pressure in pregnancy.
31. Cunningham, MacDonald, Gant. Williams Obstetricia. Trastornos hipertensivos del embarazo. Editorial panamericana. Ed 20 pag 663-664.
32. lineamiento técnico para la prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia-eclampsia. Segunda edición mayo del 2000. pag 13 – 55.
33. Chesley, Lindheimer, Roberts, Cunningham. hipertensión en el embarazo. Segunda edición 2001 Pág. 369 – 391.
34. John M Davison. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia, J. Am nephrology. 15;2440-2448: 2004

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**