



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“ASOCIACIÓN DE LAS ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS
PLACENTARIAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
MODERADA A SEVERA CON LOS RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ANAIS PÉREZ MONTAÑO

DR. NORBERTO REYES PAREDES

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES

Director de Tesis

DR. ANDREU COMAS GARCÍA

Asesor Estadístico

Ciudad de México

2019



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.



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Autorización de Tesis

“Asociación de las alteraciones histopatológicas placentarias de pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa con los resultados perinatales adversos”

Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dr. Norberto Reyes Paredes
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dedicatoria.

Para Yayo y Zule, que sin darse cuenta cuidaron de mi corazón mientras la vida me enseñaba que es cuidando de los demás como se encuentra la felicidad.

Agradecimientos.

A mi mamá ¡Por tantas cosas, que no caben en las palabras! Por enseñarme con su ejemplo lo esencial: de lo frágil y efímero de la vida, de la generosidad, de la gratitud y sobre todo, de la compasión. Si he alcanzado este punto en mi vida es porque tú lo has hecho todo para que yo sea libre y feliz.

A mi abue: por hacer suyo cada uno de mis sueños y caminar a mi lado incondicionalmente para verme cumplirlos.

A mi abuelo: por el legado de la curiosidad. Gracias a ti, siempre querré saber más.

A Beto, Alina y Alejandro: por la fuerza que nos une a través de la distancia; y por sus hijos, que son la luz de mis días aun cuando la oscuridad es profunda.

Y por supuesto, al Instituto.

***“En Dios confiamos. Todos los demás
[deben] traer referencias”***

Siddhartha Mukherjee ¹

Índice

1. Título	7
2. Tabla de abreviaturas	8
3. Resumen	10
4. Antecedentes	12
4.1 Introducción	12
4.2 Adaptaciones fisiológicas renales en el embarazo.....	13
4.2.1 Regulación de la presión arterial en el embarazo	13
4.2.2 Función glomerular	14
4.2.3 Función tubular	14
4.3 Factores angiogénicos en la barrera de filtración glomerular	15
4.4 Hipoxia y angiogénesis desregulada en ERC	17
4.5 Placentación: factores angiogénicos y antiangiogénicos	20
4.7 Expansión de la circulación fetoplacentaria.....	23
4.8 Anormalidades en el flujo placentario.....	24
4.9 Lesiones placentarias: un reflejo del desbalance angiogénico y antiangiogénico	26
4.10 Relación del estrés oxidativo con la génesis de las lesiones placentarias	27
4.11 Lesiones asociadas con malperfusión vascular materna	27
4.12 Implicaciones clínicas de las lesiones placentarias	30
4.13 Resultados del embarazo en enfermedad renal crónica	31
5. Planteamiento del problema	31
6. Justificación	32
7. Pregunta de investigación	33
8. Objetivos	33
8.1 Objetivo General.....	33
8.2 Objetivos específicos	33
9. Hipótesis	34
10. Material y métodos	34
10.1 Diseño y población de estudio.....	35
10.2 Intención clínica	35
10.3 Universo de estudio.....	35
10.4 Población Diana	35
10.5 Tipo de muestreo	35
10.6 Criterios de selección	36
10.6.1 Criterios de inclusión de casos	36
10.6.2 Criterios de inclusión de controles	36
10.6.3 Criterios de exclusión.....	36
10.6.3 Criterios de eliminación.....	36
10.7 Definición y operacionalización de las variables	37
10.8 Tamaño de la muestra	39
10.9 Análisis estadístico.....	39
10.10 Descripción del estudio	39
11. Resultados	41

12. Discusión.....	50
13. Conclusiones y recomendaciones.....	55
14. Aspectos éticos	56
15. Referencias bibliográficas.....	56

1. Título

Asociación de las alteraciones histopatológicas placentarias de pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa con los resultados perinatales adversos.

Association of placental histopathological alterations in patients with moderate to severe chronic kidney disease with adverse perinatal outcomes.

1. Autora principal: Dra. Anais Pérez Montaña. Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
Dirección: Alicama 5, Interior 203, Molino del Rey, Delegación Miguel Hidalgo, C.P. 11040. Ciudad de México, México.
Teléfono celular: 554 540 1080, correo electrónico: anaismontano@gmail.com
2. Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes. Médico adscrito y profesor adjunto de la especialización en ginecología y obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
3. Dra. María Yolotzin Valdespino Vázquez. Jefa del servicio de anatomía patológica del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
4. Dra. Oralia Alejandra Orozco Guillén. Médica adscrita al servicio de nefrología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
5. Dr. Andreu Comas García. Investigador post-doctoral de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

2. Tabla de abreviaturas

Abreviatura	
AHP	Alteraciones histopatológicas
Ang – 1	Angiopoyetina-1
BFG	Barrera de filtración glomerular
CKD	Chronic kidney disease
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
ECN	Enterocolitis necrotizante
ERC	Enfermedad renal crónica
FPR	Flujo plasmático renal
FR	Factor de riesgo
FUM	Fecha de última menstruación
GMNRP	Glomerulonefritis rápidamente progresiva
HIF	Factor inducible por hipoxia
HIV	Hemorragia intraventricular
IMC	Índice de masa corporal
INPer	Instituto Nacional de Perinatología
MVM	Malperfusión vascular materna
NO	Óxido nítrico
OR	Razón de momios

PE	Preeclampsia
PIGF	Factor de crecimiento placentario
R	Coefficiente de correlación
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
ROS	Especies reactivas de oxígeno
sFlt-1	Receptor soluble 1 del VEGF
TEV	Trofoblasto extraveloso
TFG	Tasa de filtración glomerular
TTRN	Taquipnea transitoria del recién nacido
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UCIREN	Unidad de cuidados intensivos del recién nacido
USG	Ultrasonografía
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

3. Resumen

Antecedentes: la enfermedad renal crónica (ERC) afecta aproximadamente al 3% de las mujeres en edad fértil. En los últimos años el pronóstico materno fetal de las mujeres con ERC y embarazo ha mejorado, pero siguen enfrentando un riesgo incrementado de desenlaces perinatales adversos. La ERC se caracteriza por un estado de angiogénesis patológica e hipoxia que pudieran inducir disfunción placentaria, que se manifiesta como alteraciones histológicas; se ha descrito que este tipo de alteraciones son un factor de riesgo (FR) para complicaciones neonatales, incluida la muerte fetal. Actualmente en la literatura, existe un vacío en la información sobre la relación de la ERC en embarazo y la presencia de lesiones vinculadas con disfunción placentaria y su asociación con el desenlace de la gestación.

Objetivo: evaluar el grado de asociación entre las alteraciones histopatológicas placentarias de pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa y los resultados perinatales adversos.

Material y métodos: se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, transversal, con análisis de casos y controles. Para esto se revisaron los expedientes y reportes de histopatología convencional de los especímenes placentarios de 22 mujeres embarazadas con diagnóstico de ERC moderada a severa y 22 mujeres embarazadas sin ERC. Todas las pacientes fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) entre enero de 2017 y marzo de 2018. Se documentaron las alteraciones histopatológicas vinculadas con malperfusión vascular materna (MVM) encontradas en las muestras y los resultados perinatales adversos y se estableció su asociación. Cada uno de los sujetos estudiados se pareó con un control sano de la misma edad materna.

Resultados: entre los resultados más relevantes se encontró que existe una relación inversa entre el número de alteraciones histopatológicas y el peso del producto, con una $r = -0.579$ (-0.752 a -0.371), $p < 0.001$. Mediante el análisis bivariado de asociación encontramos que la presencia de >3 lesiones es un FR para pérdida del embarazo, (**OR 13.125** [1.661 a 103.676]), $p < 0.02$; que > 2 lesiones es un FR para nacimiento pretérmino (**OR 3.75** [0.898 a 15.656], $p < 0.045$); y > 3 lesiones es un FR para bajo peso al nacer (**OR 5.4** [1.228 a 23.727], $p < 0.045$).

Conclusiones: la detección de alteraciones histopatológicas placentarias en mujeres con ERC moderada a severa se asoció con mayor frecuencia de pérdida del embarazo, el nacimiento pretérmino y el bajo peso al nacer. Aunque sí encontramos que en ERC la presencia de alteraciones histopatológicas placentarias se asocia con los resultados perinatales adversos, debido al tamaño de muestra y a la complejidad de la enfermedad, es necesario realizar estudios prospectivos que permitan un mayor conocimiento de las implicaciones clínicas de las lesiones placentarias en esta patología.

Background: Chronic kidney disease (CKD) affects approximately 3% of women of childbearing age. In recent years the maternal fetal prognosis of women with CKD and pregnancy has improved, but they continue to face an increased risk of adverse perinatal outcomes. CKD is characterized by a state of pathological angiogenesis and hypoxia that could induce placental dysfunction, which manifests as histological alterations; It has been described that this type of alterations are a risk factor (RF) for neonatal complications, including fetal death. Currently in the literature, there is a gap in the information on the relationship of CKD in pregnancy and the presence of lesions associated with placental dysfunction and its association with the outcome of pregnancy.

Objective: to evaluate the degree of association between placental histopathological alterations of patients with moderate to severe chronic kidney disease and adverse perinatal outcomes.

Material and methods: an observational, descriptive, cross-sectional study with case and control analysis was carried out. To this end, the records and reports of conventional histopathology of the placental specimens of 22 pregnant women diagnosed with moderate to severe CKD and 22 pregnant women without CKD were reviewed. All patients were treated at the National Institute of Perinatology (INPer) between January 2017 and March 2018. Histopathological alterations linked to maternal vascular malperfusion (MVM) found in the samples and adverse perinatal outcomes were documented and their association was established. Each of the subjects studied was matched with a healthy control of the same maternal age.

Results: among the most relevant results it was found that there is an inverse relationship between the number of histopathological alterations and the weight of the product, with $r = -0.579$ (-0.752 to -0.371), $p < 0.001$. Through the bivariate association analysis we found that the presence of > 3 lesions is a RF for pregnancy loss, (OR 13.125 [1.661 to 103.676]), $p < 0.02$; that > 2 lesions is a RF for preterm birth (OR 3.75 [0.898 to 15.656], $p < 0.045$); and > 3 lesions is a RF for low birth weight (OR 5.4 [1,228 to 23,727], $p < 0.045$).

Conclusions: the detection of placental histopathological alterations in women with moderate to severe CKD was associated with higher frequency of pregnancy loss, preterm birth and low birth weight. Although we do find that in CKD the presence of placental histopathological alterations is associated with adverse perinatal results, due to the size of the sample and the complexity of the disease, it is necessary to perform prospective studies that allow a better understanding of the clinical implications of placental lesions in this pathology.

4. Antecedentes

4.1 Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como cualquier alteración en la morfología, imagen o función renal, o por una tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73m²SC durante al menos 3 meses². Se ha estimado que afecta aproximadamente al 10% de la población adulta, y por lo tanto se encuentra dentro de las 20 principales causas de muerte en el mundo³ y dentro de las 10 primeras en México⁴. En sus primeras etapas (TFG > o = 60 ml/min/1.73m²SC) afecta hasta al 3% de las mujeres en edad fértil (de 20 a 39 años), mientras que en etapas moderada a severa (TFG <60 ml/min/1.73m²SC) a 1 / 150⁵. En la gestación, confiere un riesgo incrementado para preeclampsia (PE), pérdida del embarazo, nacimiento pretérmino, fetos pequeños para la edad gestacional o con bajo peso al nacer, entre otros. Hay autores que han postulado que el efecto negativo que la ERC tiene sobre el embarazo no puede ser explicado únicamente por su curso clínico, ya que éste se presenta aún en etapas muy tempranas⁶.

La ERC se caracteriza por un estado de angiogénesis patológica e hipoxia que puede inducir disfunción placentaria. La placenta es el órgano que vincula al feto con su madre y tiene un rol crucial en su crecimiento y desarrollo al permitir el intercambio de nutrientes y oxígeno, así como la eliminación de los productos de desecho fetal y un rendimiento placentario subóptimo puede provocar morbimortalidad materna o fetal⁷. De hecho, existen trabajos que describen que las lesiones placentarias son la principal causa de muerte fetal⁸, por lo cual el deterioro del funcionamiento de este órgano puede tener importantes implicaciones para el bebé nacido vivo. La función placentaria ha sido ampliamente estudiada en enfermedades como la PE o la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y en estas patologías se han identificado anomalías placentarias significativas reiteradamente. No obstante, hay mucha menos información acerca de la función placentaria en pacientes con ERC.

En este estudio, se compraron las características histopatológicas placentarias y la frecuencia de complicaciones perinatales entre embarazadas con ERC moderada a severa y embarazadas sin ERC.

4.2 Adaptaciones fisiológicas renales en el embarazo

La gestación representa un reto para el riñón, ya que un embarazo saludable se caracteriza por inducir adaptaciones fisiológicas renales complejas y críticas para el bienestar materno fetal, tales como son hiperfiltración glomerular, función tubular alterada y cambios en el equilibrio hidroelectrolítico⁹. Los mecanismos moleculares que regulan estos ajustes son complejos y han sido poco estudiados en ERC y embarazo.

4.2.1 Regulación de la presión arterial en el embarazo

El embarazo normal se caracteriza por una vasodilatación generalizada y disminución de la resistencia vascular periférica. Estos cambios hemodinámicos comienzan a partir de la sexta semana de gestación y alcanzan su nadir entre las semanas 20 y 24⁹. Aunque la fisiología de estas modificaciones no se entiende por completo, se sabe que al inicio del embarazo el cuerpo lúteo produce la gonadotropina coriónica humana, lo cual incrementa los niveles de relaxina, y a través de la activación del receptor de endotelina B de óxido nítrico (NO) reduce la reactividad miogénica de las arterias pequeñas. También se ha descrito que existe un incremento en la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual también aumentará la producción de NO y prostaciclina, dando como resultado el estado de vasodilatación característico de la gestación¹⁰.

Mediante modelos animales se ha comprobado que las alteraciones en la producción de NO en la gestación pueden llevar a estados similares a la PE¹. Experimentalmente, el bloqueo de la actividad de la relaxina evita los cambios hemodinámicos renales y que la suplementación con L-arginina aumenta la producción de NO, con lo cual se atenúa el aumento de la presión sanguínea y se revierten los cambios morfológicos a nivel del riñón¹².

4.2.2 Función glomerular

El embarazo se caracteriza por un incremento fisiológico del volumen sanguíneo que produce hemodilución y disminución de la presión oncótica en la circulación glomerular y también por un aumento del flujo plasmático renal (FPR) de hasta un 80%⁹; estos dos fenómenos explican, de forma parcial, la hiperfiltración glomerular, que es la adaptación fisiológica renal más notable de un embarazo sano y se manifiesta clínicamente con un decremento en los niveles de creatinina sérica.

En experimentos animales se ha demostrado que la relaxina y el NO son factores clave en la vasodilatación renal y en la hiperfiltración glomerular característica del embarazo normal. La inhibición de la NO sintasa correlaciona con la abolición de la hiperfiltración glomerular en el embarazo de ratas gestantes¹³. Por lo tanto, de manera experimental, el NO es necesario para la adaptación hemodinámica en la función renal durante la gestación, y la relaxina puede representar un mecanismo específico para aumentar sus efectos¹⁴. Estos hallazgos podrían correlacionar con lo que sucede en los humanos, pero en esta área la información es menos concluyente, ya que los determinantes de la TFG no se pueden examinar directamente. Nuestro conocimiento actual en ese campo deriva de un escaso número de estudios seriados con tamaños de muestra pequeños en los que las diversas metodologías empleadas podrían producir diferencias notables en las estimaciones de la hemodinámica renal, y de estudios en modelos animales cuyos resultados pudieran extrapolarse a las mujeres embarazadas. Lo que es un hecho, es que durante la gestación el riñón se enfrenta a cambios adaptativos que ponen a prueba su capacidad y requieren la funcionalidad de cada uno de sus componentes para satisfacer de manera adecuada las necesidades del binomio madre – feto.

4.2.3 Función tubular

El paso de los solutos a través del glomérulo está determinado por el tamaño y por la carga de los mismos. Durante mucho tiempo se ha estudiado la composición de la orina a fin de caracterizar la lesión renal subyacente que ocasiona la proteinuria. La presencia en la orina de proteínas de bajo peso molecular, como es la beta 2 – microglobulina, puede ser indicativa de daño del túbulo proximal, ya que éstas se filtran libremente y posteriormente son reabsorbidas por las células tubulares proximales. La proteinuria de origen glomerular ocurre sólo cuando la capacidad tubular para reabsorber las proteínas filtradas se satura. El efecto del embarazo sobre la capacidad de reabsorción tubular protéica sigue sin estar claro, en un embarazo saludable se puede esperar en promedio una duplicación de los niveles de proteínas en la orina⁹.

La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo define la proteinuria significativa como ≥ 300 mg en 24 horas¹⁴, que en efecto corresponde al doble del límite superior normal en adultos sanos. Con base en los estudios realizados hasta la fecha podemos concluir que la proteinuria significativa o la albuminuria no deben ser imputados simplemente a la hiperfiltración que caracteriza a la gestación. Además, el incremento que se presenta es más notorio en la segunda mitad del embarazo, y no corresponde con el momento del pico de aumento en la TFG. Desafortunadamente, las pruebas de función renal previas a la gestación a menudo no están disponibles y en pacientes con ERC esto resulta en una clasificación errónea del estadio frente a los cambios adaptativos ya descritos.

4.3 Factores angiogénicos en la barrera de filtración glomerular

El VEGF es una proteína señalizadora que juega un rol crítico en la vasculogénesis, que se refiere a la formación *de novo* de capilares; en la angiogénesis, que corresponde al brote, formación de puentes y crecimiento de vasos existentes en seres humanos sanos, así como en la neo angiogénesis en

estados patológicos⁹. Este factor es un regulador endógeno de la integridad endotelial: estimula la producción de NO en las células endoteliales, promueve su supervivencia y mediante la activación de la proteína cinasa Akt, activa a la NO sintasa endotelial e incrementa con ello la producción de NO¹⁵. El principal sitio renal de producción de VEGF *in vivo* son los podocitos, y sus receptores (VEGFR) se expresan en las células endoteliales, a las que tienen que llegar a contraflujo. Por lo tanto, existen rutas parácrinas y autócrinas que gobiernan la integridad de la barrera de filtración glomerular (BFG) y la regulación estricta de la señalización del VEGF es necesaria para mantener un glomérulo saludable⁹. Aunque no hay estudios que vinculen la alteración en la regulación de VEGF en embarazo y ERC, en modelos con roedores se ha encontrado que en la delección heterocigota del VEGF podocitario tiene como resultado endoteliosis glomerular y proteinuria que asemejan a la condición humana de la PE¹⁴.

Por su parte, el receptor soluble 1 del VEGF, también conocido como Flt-1 soluble (sFlt-1), es una variante de corte y empalme del receptor de VEGF que carece de los dominios transmembrana y citoplásmico, con propiedades anti angiogénicas; se une específicamente a VEGF y regula su acción negativamente en dos niveles: primero, lo secuestra en la circulación y segundo, ocupa su receptor, impide su unión y la subsecuente transducción de señales. Se une también al factor de crecimiento placentario (PIGF), reduciendo el crecimiento de vasos sanguíneos mediante la disminución en sus concentraciones¹⁵. Se ha descubierto que los compuestos anti-VEGF, como el sFlt-1, causan disfunción endotelial, disminuyen la angiogénesis, deterioran la reparación capilar y aumentan la proteinuria¹⁶. Además, el sFlt-1 se ha descrito como un factor de riesgo para la PE, la principal complicación renal del embarazo. Las células endoteliales, monocitos y placenta son las principales fuentes de sFlt-1¹⁵.

En estudios realizados con objeto de un mejor entendimiento de la patogénesis de la PE, se ha demostrado que el sFlt-1 se une a los dos factores mencionados (VEGF y PIGF) impidiendo su interacción con los receptores localizados en las células endoteliales vasculares¹⁶, dando como resultado una disfunción endotelial

materna, que puede ser demostrada a nivel glomerular con la disminución en la filtración glomerular y el aumento en la proteinuria, lo cual es el resultado directo de la endoteliosis glomerular¹⁷.

En embarazos sanos los factores antiangiogénicos se elevan hacia el final, y hay datos de que aunque en menor medida, la endoteliosis puede observarse en mujeres embarazadas sanas en el tercer trimestre. Desafortunadamente, el efecto de estos factores en mujeres embarazadas con ERC permanece en gran parte inexplorado, pero pudiera explicar el empeoramiento significativo de la proteinuria observada en algunas enfermedades renales, como la nefropatía diabética y la nefropatía por IgA, a medida que el embarazo entra en las etapas posteriores¹⁴.

4.4 Hipoxia y angiogénesis desregulada en ERC

A pesar de la falta de estudios en embarazadas, ahora está bien establecido que en pacientes con ERC sin embarazo el deterioro de la función renal se vincula de forma independiente con la disfunción endotelial, y que esta misma se asocia con una angiogénesis alterada¹⁸. Actualmente, uno de los enfoques de investigación en el estudio de la ERC, es la evaluación del papel de factores angiogénicos, con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que ayuden a preservar una vasculatura normal. Un ejemplo de ello es el VEGF, debido a que éste promueve la supervivencia de las células endoteliales y mantiene una vasculatura saludable¹⁹.

Otros autores han descrito que el exceso de sFlt-1 antagoniza al VEGF y, en consecuencia, contribuye a la disfunción endotelial^{16,20}. Di Marco *et al.* demostraron por primera vez que dicho receptor se encuentra incrementado en pacientes con ERC; que este aumento tiene una relación inversa significativa con la TFG, una concordancia positiva con la proteinuria y que hay un vínculo con el aumento en las concentraciones del factor de von Willebrand y de la molécula de adhesión vascular soluble en plasma, ambos marcadores bien conocidos de

disfunción endotelial¹⁵. Además, debido a que la apoptosis de las células endoteliales se asocia con la disminución de la angiogénesis y la alteración de la función endotelial, estos investigadores analizaron en un modelo *in vivo*, el efecto del suero de pacientes con ERC en células endoteliales, encontrando que inducen apoptosis en comparación con los sueros control y que la respuesta apoptótica se correlaciona negativamente con la TFG. Así mismo se encontró que en ERC los monocitos aislados de pacientes expresan niveles más altos de sFlt-1 que las células aisladas de sujetos de control, lo cual es concordante con otros estudios en los que se ha descrito a los monocitos como una fuente alternativa importante de sFlt-1 en la PE²¹.

En pacientes con ERC se ha encontrado como marcador sustituto de la función endotelial a la disminución en la biodisponibilidad del NO intracelular, y hay estudios que han corroborado que este decremento en la biodisponibilidad del NO en pacientes urémicos se debe a la disminución en la actividad de la NO sintasa y el transporte de L-arginina en células endoteliales vasculares cultivadas²². Estos hallazgos cobran relevancia en mujeres embarazadas con ERC, ya que como se mencionó previamente, el NO es un factor clave en la mediación de los cambios hemodinámicos, en la vasodilatación renal, en la hiperfiltración glomerular características del embarazo normal, y en el proceso de placentación normal.

Se ha informado un aumento de los niveles de VEGF en plasma en pacientes con ERC con hemodiálisis, en pacientes con enfermedad renal terminal hemodializados y en ratas con nefrectomías subtotales. La nefrectomía bilateral en ratones causó un gran aumento de VEGF plasmático²³. Estos datos sugieren que el riñón juega un papel importante en la eliminación de VEGF de la circulación sistémica, y el incremento en su expresión se correlaciona, en modelos animales, con la proliferación de podocitos y células mesangiales, con hipertrofia glomerular, expansión de la matriz extracelular, fibrosis y proteinuria. La coexpresión de angiopoyetina-1 (Ang-1) y VEGF potencia la angiogénesis y puede bloquear la permeabilidad endotelial inducida por VEGF *in vitro*; por lo que su disminución con relación a las concentraciones de VEGF, se vincula con alteraciones en la

angiogénesis e incremento de la pérdida endotelial inducida por éste. Anderson *et al.* describieron que el VEGF plasmático se encuentra elevado en ERC y que la proporción media de Ang-1/VEGF disminuye al aumentar su severidad, concluyendo que la angiogénesis se encuentra alterada en esta entidad²⁴.

La presencia de un estado de hipoxia se ha reportado tanto en la lesión renal aguda como en la ERC. Se ha observado que el factor inducible por hipoxia (HIF) estimula múltiples vías y respuestas angiogénicas en condiciones de hipoxia, pero suele ser insuficiente por varias razones: primero, su activación puede ser inadecuada debido al estrés oxidativo o a las toxinas urémicas; segundo, la expresión de VEGF se encuentra disminuida ya que las células tubulares dañadas o atróficas pueden no ser capaces de expresar suficiente VEGF como para restaurar los capilares peritubulares y el entorno inflamatorio de la ERC probablemente suprime su expresión; tercero, hay factores antiangiogénicos, regulados positivamente en la enfermedad renal; cuarto, la incompetencia de las células progenitoras endoteliales que se ha demostrado en la ERC, puede ser responsable de la inadecuación de la restauración capilar y finalmente, los cambios epigenéticos inducidos por la hipoxia pueden promover la expresión génica proinflamatoria y profibrótica, que están estrechamente relacionadas con la rarefacción capilar *in vivo*²⁵. De esta forma, en ERC existe una angiogénesis desregulada y la presencia de hipoxia sin mecanismos de adaptación suficientes que la compensen.

En estudios en donde las células endoteliales cultivadas a partir de la vena umbilical humana son sometidas a estados de hipoxia, hay menor formación de vasos sanguíneos. Otros estudios concordantes^{19,26} han demostrado que la hipoxia regula a la baja el proceso de angiogénesis, por lo que el ambiente hipóxico y la angiogénesis alterada en ERC teóricamente puede alterar la placentación humana.

4.5 Placentación: factores angiogénicos y antiangiogénicos

La interrelación entre la circulación materna y la fetal que permite el intercambio fisiológico dentro de la placenta se describió por primera vez a finales del siglo XIX. Esto se describió mediante estudios histológicos a los que le siguieron estudios con modelos animales que permitieron un mayor conocimiento de la fisiología de la placentación, con un propósito meramente académico. No obstante, en 1953, Browne y Veall correlacionaron algunas alteraciones en la perfusión placentaria con enfermedades hipertensivas en el embarazo, y con ello vino un cambio en el enfoque de estudio de la placentación²⁷. La primer biopsia documentada del lecho placentario fue tomada durante una cesárea en 1956 por Dixon y Robertson²⁸, quienes con apoyo de Renaer y Bronsers estudiaron placentas de término encontrando vasos con características muy diferentes a las descritas previamente (ya que hasta ese momento sólo se habían realizado estudios en placentas de embarazos tempranos), por lo que su desafío inicial fue el estudio histológico de la placenta.

Por su parte, Brosens *et al.*²⁹ analizaron una serie de úteros con placentas *in situ* y describieron finalmente las arterias espirales, caracterizadas por una “modificación fisiológica” en la que pierden su músculo liso y su capa elástica, para incrementar el suministro de sangre materna a la placenta, y en 1972 informaron por primera vez que en el lecho placentario de mujeres con PE, las arterias placentarias tenían características histológicas “normales”, es decir, sin “cambios fisiológicos”³⁰. La hipótesis que propusieron fue que la PE era la consecuencia de una invasión defectuosa del trofoblasto. Estos descubrimientos sentaron las bases para que el conocimiento de la fisiología de la placentación se considerara una piedra angular en la comprensión de los embarazos complicados. Inicialmente se consideró a la ausencia de cambios fisiológicos en las arterias espirales del miometrio como una característica patognomónica de la PE; con el paso del tiempo y los avances tecnológicos, este concepto ha migrado al conocimiento de que un espectro de defectos en la remodelación arterial ocurre en diferentes categorías de complicaciones del embarazo, y actualmente está bien establecido que las

anormalidades en la función placentaria son una de las principales causas de los resultados perinatales adversos³¹.

El flujo sanguíneo placentario se divide en dos compartimentos: la circulación útero-placentaria derivada de la madre, y la vasculatura fetoplacentaria, proveniente del feto. La alteración del flujo en cualquiera de las vasculaturas, tanto de manera individual como en combinación, representa un factor de riesgo significativo para el resultado adverso del embarazo, que puede afectar el bienestar materno y afectar la salud neonatal inmediata e incluso influir en la salud a largo plazo del bebé. Se ha demostrado reiteradamente que el flujo sanguíneo anormal de la placenta está implicado en diversas patologías del embarazo, como la PE y la RCIU. En 1993 Zhou *et al.*³² demostraron que la invasión defectuosa del trofoblasto en las arterias espirales maternas produce vasos uterinos estrechos y tortuosos incapaces de satisfacer las necesidades de oxígeno en la placenta, lo que genera hipoperfusión placentaria e isquemia útero-placentaria, ambos componentes clave de la patogénesis de la PE y quizás de la RCIU. No obstante, estos mecanismos han sido poco estudiados en mujeres con ERC, en quienes existe una alteración significativa en la angiogénesis que pudiera afectar dicho proceso.

4.6 Desarrollo del flujo útero-placentario

El flujo sanguíneo útero-placentario se desarrolla poco después de la implantación: después del día 6 post-fertilización el blastocisto se adhiere a la superficie endometrial, con incrustación parcial y contacto con el estroma endometrial para el día 8. Dentro de la capa sinciotrofoblástica del corion comienzan a formarse las lagunas, espacios que se fusionan con los sinusoides maternos el día 12 post fertilización, formando el espacio intervelloso placentario, cuando la sangre materna comienza a fluir a través de este compartimento se establece una circulación útero-placentaria rudimentaria y finalmente las arterias espirales uterinas se comunican directamente con el espacio intervelloso³³.

Dos a tres semanas después de la fecundación, el trofoblasto intersticial, un tipo de trofoblasto extraveloso (TEV), migra a través del estroma endometrial, penetra en la decidua y en el miometrio adyacente y se junta alrededor de las arterias espirales³⁴, preparándolas para la invasión del trofoblasto endovascular (el otro tipo de TEV) que invade y migra hacia la luz de las arterias espirales³⁵, y forma inicialmente tapones celulares en sus porciones terminales, y posteriormente ayuda a degradar las paredes musculares lisas vasculares a través de mecanismos apoptóticos y las reemplaza por fibrinoides. Este proceso produce vasos dilatados de baja resistencia, con diámetros terminales 5 a 10 veces más grandes que antes de la remodelación. Los vasos remodelados ya no tienen una respuesta vasoconstrictora a las señales maternas o fetales. A principios del primer trimestre los tapones de TEV ocluyen los vasos y con ello restringen la oxigenación placentaria, que es de ~ 20 mmHg (3 – 5% de oxígeno), mientras que el valor comparable para la decidua materna es de ~ 60 mmHg (8 – 10% de oxígeno)³⁶. Esta hipoxia fisiológica conlleva un flujo lento del plasma, que con las secreciones glandulares endometriales brinda un ambiente nutritivo al embarazo en desarrollo³⁷ y la baja tensión de oxígeno minimiza el daño oxidativo de los radicales libres. Pero cuando las células del TEV no pueden invadir las arterias espirales, el taponamiento es incompleto y hay fragmentación de la cubierta de trofoblasto, lo que lleva a una circulación placentaria materna prematura y, en consecuencia, a un aumento precoz de la tensión de oxígeno que da lugar sucesivamente a un entorno hiperóxico relativo. Además, en lugar del proceso gradual que normalmente comienza en el margen periférico de la placenta, el aumento en la tensión de oxígeno en el espacio intervelloso lleva a que la placenta se perfunda en su totalidad con sangre materna³⁸, y la elevación en la tensión de oxígeno podría conducir a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Si el proceso, por el contrario, se lleva a cabo de manera fisiológica, hacia el final del primer trimestre los tapones se disuelven, se establece el componente circulatorio materno funcional de la placenta y el nivel de oxígeno en el espacio intervelloso aumenta, midiendo entre 40 y 80 mmHg. Posteriormente se produce una segunda oleada de remodelación vascular mediada por TEV durante la cual la remodelación se extiende a través de la decidua y hacia el miometrio, y

eventualmente afecta al tercio interno del miometrio. El nivel final de oxígeno en el espacio intervelloso es generalmente de alrededor de 60 mmHg después de la segunda oleada de remodelación vascular mediada por TEV³⁶.

A nivel molecular ocurren múltiples eventos necesarios para que la invasión trofoblástica sea exitosa: el fenotipo trofoblástico cambia de una composición epitelial a endotelial, mediante una regulación a la baja de las moléculas de adhesión epiteliales y una regulación simultánea a la alta de las moléculas de adhesión de las células endoteliales en el citotrofoblasto; el TEV invasivo produce proteasas para degradar la matriz extracelular y los inhibidores de proteasa regulan el proceso, y las células endoteliales y del músculo liso vascular de las arterias uterinas sufren apoptosis y son reemplazadas por el trofoblasto. Todos estos procesos permiten el desarrollo normal de un compartimento vascular de baja resistencia con sangre materna que fluye de las arterias espirales hacia el espacio intervelloso alrededor de las 10 – 12 semanas de embarazo³³.

4.7 Expansión de la circulación fetoplacentaria

Las vellosidades placentarias comienzan a desarrollarse alrededor del día 13 postconcepción. En su núcleo, ~ 21 días después de la fertilización, las células mesodérmicas inician la vasculogénesis³⁹; estos capilares se fusionan con capilares que se desarrollan dentro del mesodermo de la placa coriónica y las vellosidades de anclaje, y finalmente establecen contacto con la circulación intraembrionaria, formando la circulación fetoplacentaria, que se expande mediante un cambio gradual de la vasculogénesis a la angiogénesis entre los 32 días postconcepción y las 9 semanas postfecundación⁴⁰. La angiogénesis se acelera exponencialmente a partir de las 25 semanas de gestación, dando como resultado un lecho vascular de aproximadamente 550 km de longitud y 15 m² de superficie. Fisiológicamente, la resistencia vascular fetoplacentaria disminuye. En la clínica esto se correlaciona con un aumento en la velocidad telediastólica de la arteria umbilical a medida que progresa la gestación³³. Se han identificado varios

factores de crecimiento como piezas clave tanto en la vasculogénesis como en la angiogénesis, tales como el factor de crecimiento de fibroblastos, las angiopoyetinas y destaca la familia de VEGF. VEGFA tiene dos receptores principales: (1) el receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (FLT1) y (2) el receptor 2 del VEGF o dominio de inserción de quinasa (KDR). Se han realizado experimentos de deleciones de VEGFA y sus receptores, y en todos los casos se han encontrado malformaciones de los vasos sanguíneos durante la embriogénesis que conducen a la letalidad embrionaria^{41,42}. También en animales se ha descrito que la unión de VEGF a sus receptores lleva a la transducción de señales que resultan en la proliferación y migración endotelial⁴³ y lo que es más, la importancia de esta vía ha sido demostrada también en modelos *in vivo*⁴⁴. Por su parte el PlGF promueve la proliferación, la supervivencia y la migración de las células endoteliales *in vitro*, y juega un rol importante en la estimulación del crecimiento de las mismas. Se ha encontrado que los homodímeros de PlGF y los heterodímeros de PlGF / VEGFA son proangiogénicos tanto *in vitro* como *in vivo*³³.

4.8 Anormalidades en el flujo placentario

El flujo sanguíneo de los dos compartimentos placentarios se evalúa clínicamente con el Doppler de las arterias uterina y umbilical y permite predecir el riesgo de preeclampsia y RCIU en el embarazo⁴⁵.

Estudios histológicos placentarios de mujeres con PE han evidenciado alteraciones en la invasión del TEV y en la remodelación de las arterias espirales, en las que se encuentra el citotrofoblasto más lejos de los vasos uterinos en comparación con pacientes control y la invasión citotrofoblástica queda limitada a la decidua superficial. Estos hallazgos se correlacionan con una deficiencia en la ya mencionada necesaria transformación de fenotipo epitelial a endotelial con expresión anormal de las moléculas de adhesión epitelial³³. También se ha descrito que el proceso de decidualización está alterado: más del 30% de las células leucocíticas en la decidua del embarazo normal son macrófagos, que

tienen un rol como células reguladoras de la invasión del trofoblasto mediante la producción de citocinas, y en estudios histológicos se ha encontrado que los macrófagos forman extensiones celulares que pueden entrar en estrecho contacto con el TEV, teniendo efectos citolíticos, presumiblemente por la producción de citoquinas citotóxicas, pero la sobre activación pudiera relacionarse con defectos de placentación y complicaciones del embarazo³¹.

La hipoperfusión placentaria genera disfunción sistémica de las células endoteliales en la madre y hay evidencia de que el flujo sanguíneo útero-placentario anormal con perfusión placentaria deficiente contribuye a las alteraciones en la placentación. Prueba de ello es que otras comorbilidades que producen insuficiencia vascular, como la hipertensión, las trombofilias adquiridas y, de manera relevante para nuestro estudio, la enfermedad renal, aumentan el riesgo de placentación inadecuada³³.

En el embarazo normal la vasodilatación de las arterias uterinas está mediada parcialmente por un incremento en la producción de NO. En la PE las células endoteliales arteriales uterinas no son capaces de incrementar la producción, y este puede ser uno de los mecanismos principales que produce una vasodilatación insuficiente⁴⁶. Como ya se ha mencionado, en pacientes con ERC la biodisponibilidad del NO intracelular se encuentra disminuida, lo que pudiera contribuir a las alteraciones en la placentación.

Fisiológicamente, la resistencia vascular fetoplacentaria debe estar disminuida, y para que esto suceda es necesario que se dé una adecuada expansión de la vasculatura mediante la angiogénesis y que haya un adecuado tono vasomotor placentario. La regulación del tono de la placa coriónica placentaria y los vasos de las vellosidades no están bajo control autónomo porque carecen de inervación y su respuesta a factores como la acetilcolina, la angiotensina II y la bradicinina se encuentra disminuida³³. Además, ante el estímulo de prostaglandina E2 (PGE2), contrario a lo descrito en otros lechos vasculares, la placa coriónica y los vasos vellositarios presentan vasoconstricción⁴⁷. Otro de los factores que influye en la

regulación del tono vasomotor de la circulación fetoplacentaria es la estructura de la vasculatura, diversos estudios han demostrado que en embarazos en los que se documenta un incremento de la resistencia vascular fetoplacentaria por medio de Doppler, los capilares espirales se encuentran en menor cantidad y grosor y aumentados en longitud, además de que el flujo es uni y no bidireccional, lo cual tiene como resultado menos conductos vasculares y un incremento de la resistencia en los mismos⁴⁸.

4.9 Lesiones placentarias: un reflejo del desbalance angiogénico y antiangiogénico

Las lesiones placentarias asociadas con hipoxia son de los hallazgos más relevantes que se puede encontrar en el estudio de este órgano. No obstante, la implicación clínica de su diagnóstico no es clara y esto lleva a desestimar su importancia. Actualmente se utiliza el término malperfusión vascular materna (MVM) para describir las alteraciones vinculadas con hipoxia placentaria, según la recomendación emitida en el consenso de Ámsterdam en 2016⁴⁹. La MVM tiene una importancia clínica abrumadora, y ha sido relacionada con múltiples entidades, como la RCIU, el síndrome antifosfolípido, el lupus eritematoso sistémico, el desprendimiento placentario, el parto pretérmino y la muerte *in útero*, entre otros⁵⁰. Originalmente las alteraciones vasculares en la placenta se describieron en PE, y de hecho, resulta casi imposible abordar el tema sin hacer referencia esta patología; pero cuando se trata de ERC hay poco conocimiento acerca de la implicación clínica de la MVM, por lo que el estudio de la placenta puede ser un “mapa” que nos guíe en el entendimiento de las interrelaciones en la triada feto – materno – placenta y permita establecer una asociación entre los hallazgos, su significancia clínica y los posibles blancos terapéuticos para esta entidad.

4.10 Relación del estrés oxidativo con la génesis de las lesiones placentarias

El ambiente hipóxico dentro del espacio intervilloso en el primer trimestre protege al sinciciotrofoblasto de los ROS, ya que éste carece de suficientes de enzimas antioxidantes⁵¹ y es particularmente sensible a ellas. El incremento en las ROS desequilibra la relación oxidante/antioxidante. La placenta cuenta con mecanismos compensatorios que incrementan la actividad de los antioxidantes, pero si la síntesis de los mismos no es suficiente para eliminar la cantidad excesiva de ROS, se origina un estado crónico de estrés oxidativo que genera lesiones por isquemia/reperfusión, disfunción celular irreversible y daño tisular que se refleja en alteraciones placentarias asociadas con MVM³⁸. La mayoría de estas lesiones han sido estudiadas en PE y RCIU (entre otras patologías), pero existe poco conocimiento de cuál de estas variables se presentan en ERC y sus implicaciones en los desenlaces perinatales.

4.11 Lesiones asociadas con malperfusión vascular materna

La MVM se ha asociado a múltiples anormalidades placentarias indicativas de una remodelación vascular fallida, conocidas de forma global como vasculopatía decidual; el concepto incluye tres tipos de lesiones: (1) arterias con la placa basal muscular (es decir, que no presentan la remodelación fisiológica que se esperaría), que consiste en la ausencia de invasión por el TEV y la persistencia del músculo liso vascular y que involucra al menos una arteria espiral de la placa basal placentaria⁵²; (2) la hipertrofia mural de las arteriolas de las membranas, que afecta específicamente a los vasos de las membranas de la decidua parietal y para cuyo diagnóstico es necesario que el diámetro medio de la pared vascular sea superior al 30% del diámetro total del vaso; y (3) aterosclerosis aguda⁵², que se caracteriza, en su forma aguda, por necrosis fibrinoide de la pared del vaso y en su forma más clásica se presenta con macrófagos espumosos incrustados en la necrosis, sin embargo esta última puede no presentarse si la pared vascular ya ha

sido sustituida sólo por los macrófagos. En la clínica esto adquiere importancia ya que sólo ~ 20% de las arterias espirales miometriales presentan remodelación en las biopsias del lecho placentario de pacientes con PE, en comparación con el 90% en los embarazos normales³⁶.

Dentro de los diagnósticos placentarios asociados con RCIU e hipoxia fetal se encuentra la corioangiosis vellosa, en la que hay un aumento de la vascularidad de las vellosidades al examen histológico en 10 o más capilares, en 10 o más vellosidades terminales, en 10 o más áreas de la placenta con un objetivo de 10x y se sugiere que la producción de factores de crecimiento local como el VEGF y las citocinas potencian esta hiper-capilarización; cuando se asocia con otras lesiones indicativas de hipoxia placentaria, el impacto perinatal fetal es peor en comparación con los casos con corangiosis aislada³⁸. La corioangiosis tarda semanas en desarrollarse como respuesta a la hipoxia crónica y, por lo tanto, se considera un mecanismo de adaptación a la lesión por isquemia / reperfusión⁵³.

Cuando el flujo sanguíneo materno no es capaz de satisfacer los requerimientos para mantener la viabilidad de las vellosidades en una región localizada, aparecen zonas de infartos, que son de las lesiones MVM que con mayor facilidad se identifican. El tipo más común de infarto vellosa se debe a la oclusión de una arteria espiral materna el cual conduce a la disminución del espacio intervelloso con el colapso de las vellosidades de un área y la consecuente congestión vellositaria. La capa trofoblástica muere primero y se conserva el estroma y el núcleo vascular de la vellosidad, pero con el tiempo estos componentes también perecen dejando áreas de vellosidades fantasmas, que son normales en la placenta de término, pero al presentarse en una placenta pretérmino o en más del 5% de la superficie placentaria reflejan MVM^{54,55}. El segundo tipo de infartos son los parenquimatosos, que se dan en las regiones adyacentes a las zonas profundadas por las arterias espirales: áreas pobremente profundadas, relativamente hipóxicas y por lo tanto más susceptibles de daño hipóxico-isquémico³⁶.

Con el avance de la gestación, las vellosidades intermedias inmaduras características del segundo trimestre cambian a vellosidades intermedias maduras y terminales en el tercero, por lo que la maduración vellosa acelerada es otra

característica fácilmente identificable que refleja MVM⁵⁶, y se distingue por la presencia de vellosidades más pequeñas, el aumento de los nodos sinciciales y del área venosa del vaso veloso, vasos que se concentran alrededor de la periferia de las vellosidades y se vuelven más sinusoidales, y un estroma veloso más denso⁴⁹. Existe también un incremento en los nodos sinciciales que ocupan la superficie de vellosidades coriónicas, y que representan núcleos sinciciotrofoblásticos senescentes. El diagnóstico de nodos sinciciales aumentados requiere la presencia de nodos sinciciales en más vellosidades de lo esperado en un total de más del 30% de las vellosidades examinadas en el 75% inferior del corte⁵⁷. Otro patrón anormal de nodos sinciciales son los nodos ondulados, que se forman típicamente en el segundo trimestre y se presentan como grupos apretados regularmente espaciados de núcleos hipercromáticos a lo largo de las superficies de las vellosidades más grandes y correlacionan con senescencia extensa de núcleos sinciciales. Estos grupos se encuentran casi sistemáticamente con otros datos de MVM como la vellosidad distal o la maduración vellosa acelerada³⁶.

El depósito de material fibrinoide obedece a una acumulación de productos de la cascada de coagulación y de material de matriz extracelular principalmente por células del TEV³⁶ y es capaz de obstruir el flujo sanguíneo placentario. El depósito fibrinoide que se acumula en la periferia de las vellosidades (fibrinoide perivelloso) envuelve y comprime las vellosidades placentarias, menguando el flujo sanguíneo; la presencia de estos cambios correlaciona con MVM⁵².

Existe otra lesión que se caracteriza por vellosidades alargadas, delgadas, con diámetros disminuidos y menor ramificación: la hipoplasia vellosa distal, que clínicamente correlaciona con embarazos que presentan alteraciones importantes en la circulación Doppler de la arteria umbilical (como diástole ausente o reversa) y el diagnóstico se realiza cuando >30% del parénquima está afectado³⁶.

Otra alteración que ha sido vinculada con la PE, y más recientemente con otras complicaciones de los embarazos es la necrosis laminar, la cual se caracteriza por una necrosis coagulativa que involucra la interfaz coriodecidual de las membranas y aunque generalmente involucra únicamente a la decidua más superficial,

también puede extenderse al trofoblasto, el corion y / o el amnios que la recubren; recientemente se ha propuesto como un posible marcador de MVM³⁶.

El peso de la placenta es un sustituto de la función placentaria⁵⁸ por lo que la hipoplasia (peso placentario < al percentil 10) puede ser un indicador de una baja capacidad de reserva placentaria y para su correcta interpretación se debe usar estándares derivados de la población local⁴⁹, pero éstos no se han descrito en población mexicana. Las lesiones características de MVM se asocian con varios de los principales problemas de la práctica obstétrica, pero no han sido estudiadas en ERC.

4.12 Implicaciones clínicas de las lesiones placentarias

Actualmente la patología placentaria se reconoce como una de las principales causas de muerte fetal, pero se subestima en la práctica clínica y en la mayoría de los casos no se estudia a profundidad. En una revisión sistemática reciente⁷ se reporta que en el 30% de los casos se desconoce la causa de la muerte fetal, pero en la proporción de casos con causa identificada, la mayoría de las muertes fetales son atribuidas a lesiones placentarias (12 – 65%). Las lesiones asociadas a MVM son el principal contribuyente a la muerte fetal, cuya frecuencia varía del 34 al 38%, siendo más notable en el periodo pretérmino. Al término la muerte fetal es causada principalmente por la patología del desarrollo del parénquima placentario, por lo que es esencial realizar un estudio histopatológico detallado.

Además de la muerte fetal, otros desenlaces que se han asociado con lesiones características de MVM son: APGAR bajo al primer minuto OR 1.4–1.7, IC95% (1.02–2.5)⁵⁹; enterocolitis necrotizante OR 4, IC95% (1.7–9.2); alteraciones hepáticas OR 2.2 IC95% (1.2–4.2); encefalopatía neonatal OR 3.86 IC95% (1.36–10.92) y parálisis cerebral OR 7.4–10.1 IC95% (1.6–46.3); en esta revisión el enfoque de los estudios que investigan la muerte fetal es la presencia o ausencia de lesiones placentarias, sin embargo los trabajos que han evaluado los resultados neonatales o neurológicos sí especifican el tipo de lesión.

En este protocolo de tesis la intención clínica consiste en evaluar la presencia, ausencia, el número y tipo de lesiones placentarias y su asociación con los resultados específicos por grupo.

4.13 Resultados del embarazo en enfermedad renal crónica

Aunque la supervivencia neonatal de los hijos de mujeres con ERC se incrementó de un 66% en 1960, a un 99% en 2015⁶⁰, este grupo de pacientes se enfrenta a un riesgo incrementado de resultados perinatales adversos.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizados en 2015⁶, en el que se incluyeron 23 estudios, de los cuales 14 reportaban los resultados del embarazo y 9 la progresión de la enfermedad renal, la gestación con ERC tuvo mayor asociación con: preeclampsia OR 10.36, IC95% (6.28–17.09), parto pretérmino OR 5.72, IC95% (3.26–10.03), feto pequeño para edad gestacional/bajo peso al nacer OR 4.85, IC95% (3.03–7.76), cesárea OR 2.67, IC95% (2.01–3.54) y fracaso del embarazo OR 1.80, IC95% (1.03–3.13) (5).

5. Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica afecta aproximadamente al 10% de la población adulta a nivel global y a nueve millones de personas en México, en donde causa 12,700 defunciones por año, siendo de las diez primeras causas de mortalidad en el país. Afecta el 6% de las mujeres en edad reproductiva⁶¹ y del 0.6 a 3.0% de las mujeres embarazadas⁶. En el INPer se ha documentado en los últimos cinco años la atención de 217 pacientes con enfermedad renal crónica y embarazo; sin embargo existe un sub-registro de las mismas.

Los desenlaces adversos perinatales como pérdida del embarazo, muerte fetal, muerte perinatal, prematuridad, RCIU y peso bajo al nacer son mayores cuando se combinan el embarazo y la enfermedad renal crónica; para su atención se requiere

de toda una infraestructura y de un grupo interdisciplinario de especialistas. Un solo individuo con ERC en hemodiálisis genera un gasto anual aproximado de \$158,964.00 M.N. en el sector público nacional y evidentemente mayor en centros privados⁶². Las cifras de los costos derivados del abordaje de mujeres con embarazo y ERC no han sido medidas hasta el momento, pero se asume que son elevadas.

Uno de los principales problemas en el abordaje de embarazo con enfermedad renal crónica es que la investigación en ciencias básicas y la investigación clínica no se han desarrollado a la par, por ejemplo, la placenta a nivel macro y microscópico y a nivel molecular se ha estudiado ampliamente en entidades como RCIU y preeclampsia, sin embargo, el estudio específico de la patología placentaria en enfermedad renal crónica y embarazo es limitado o nulo en la mayoría de los centros de investigación a nivel nacional e internacional.

6. Justificación

El Instituto Nacional de Perinatología, al ser un centro de tercer nivel y por lo tanto de referencia nacional, permite brindar atención a pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica de diversas etiologías; para ello cuenta con un servicio de nefrología altamente especializado que permite el abordaje inmediato, el establecimiento de la etapa clínica de la enfermedad, la determinación del tipo de tratamiento que ameritan las pacientes, ya sea médico o sustitutivo, y la implementación del mismo de manera interdisciplinaria, lo que mejora los resultados materno fetales.

Así mismo, en nuestra institución existen los recursos humanos, de insumos y tecnológicos para la atención especializada de la mujer embarazada que cursa con enfermedad renal crónica; entre otros: nefrología, obstetricia, cardiología, medicina fetal, patología y neonatología.

Durante el periodo de 2013 a 2017 se documentó un registro de 217 pacientes con dichos diagnósticos, lo que hizo factible este protocolo de tesis. Todas las placentas de pacientes con ERC que resuelven su embarazo ya sea por vía vaginal o abdominal, pretérmino o de término, se examinan de forma rutinaria por un patólogo experto en el estudio placentario.

7. Pregunta de investigación

¿La presencia de alteraciones histopatológicas placentarias en mujeres con enfermedad renal crónica moderada a severa tiene una mayor asociación con la presencia de resultados perinatales adversos?

8. Objetivos

8.1 Objetivo General

- Evaluar el grado de asociación entre las alteraciones histopatológicas placentarias de pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa y los resultados perinatales adversos.

8.2 Objetivos específicos

- Comparar la edad gestacional y vía de resolución del embarazo de mujeres con ERC moderada a severa con embarazadas sin ERC.
- Comparar el número de lesiones histopatológicas placentarias entre embarazadas con ERC moderada a severa con embarazadas sin ERC.
- Comparar el peso placentario y el índice peso/placenta de las muestras histopatológicas de mujeres embarazadas con ERC moderada a severa con los de las mujeres embarazadas sin ERC.
- Comparar entre embarazadas con ERC moderada a severa y embarazadas sin ERC el número de pérdidas del embarazo, nacimientos pretérmino,

neonatos con bajo peso al nacer, con complicaciones respiratorias y lesiones asociadas a la prematurez de los sujetos de estudio.

- Comparar entre embarazadas con ERC moderada a severa y embarazadas sin ERC el número de productos enviados a estudio histopatológico.
- Comparar entre los hijos de embarazadas con ERC moderada a severa y los hijos de embarazadas sin ERC el número de días de estancia en terapia neonatal y días de estancia hospitalaria.
- Analizar el grado de asociación entre las lesiones histopatológicas placentarias de embarazadas con ERC moderada a severa con los resultados perinatales adversos.

9. Hipótesis

H0. No existe una asociación entre las alteraciones histopatológicas placentarias de mujeres con enfermedad renal crónica moderada a severa con la presencia de los resultados perinatales adversos.

H1. Existe una asociación entre las alteraciones histopatológicas placentarias de mujeres con enfermedad renal crónica moderada a severa con la presencia de los resultados perinatales adversos.

10. Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, con un modelo de análisis de casos y controles. Se revisó el reporte de histopatología convencional de los especímenes placentarios de 22 pacientes embarazadas con diagnóstico pre o post concepcional de ERC moderada a severa, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de enero de 2017 a marzo de 2018; estas muestras fueron analizadas por un patólogo experto. Se documentaron y cuantificaron las alteraciones histopatológicas asociadas con malperfusión vascular materna

encontradas en tales muestras. Con base en la revisión de los expedientes en formatos físico y electrónico, se documentaron los resultados perinatales adversos maternos y fetales, posteriormente se estableció la asociación entre el tipo y número de alteraciones histopatológicas placentarias con los resultados perinatales adversos. Cada uno de los sujetos estudiados se pareó con un control sano de la misma edad materna.

10.1 Diseño y población de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de casos y controles.

10.2 Intención clínica

Prueba de etiología.

10.3 Universo de estudio

Mujeres embarazadas con y sin diagnóstico de ERC moderada a severa con estudio histopatológico placentario y sus recién nacidos.

10.4 Población Diana

Mujeres embarazadas con y sin diagnóstico de ERC moderada a severa con estudio histopatológico placentario y sus recién nacidos, atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México, México; en el periodo de enero de 2017 a marzo de 2018.

10.5 Tipo de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

10.6 Criterios de selección

10.6.1 Criterios de inclusión de casos

- Mujeres embarazadas con diagnóstico pre o post-concepcional de enfermedad renal crónica moderada a severa.
- Embarazadas con ERC que concluyan la gestación en el INPer.
- Mujeres embarazadas con ERC con estudio histopatológico de la placenta.

10.6.2 Criterios de inclusión de controles

- Mujeres embarazadas sin enfermedad renal u otras patologías al inicio del embarazo.
- Embarazadas que concluyan la gestación en el INPer.
- Mujeres embarazadas con estudio histopatológico de la placenta.

10.6.3 Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas con o sin diagnóstico pre o post concepcional de enfermedad renal crónica moderada a severa que no cuenten con estudio histopatológico placentario convencional.

10.6.3 Criterios de eliminación

- Mujeres embarazadas con y sin diagnóstico pre o post concepcional de enfermedad renal crónica moderada a severa sin expediente clínico completo.

- Mujeres embarazadas con y sin diagnóstico pre o post concepcional de enfermedad renal crónica moderada a severa que no concluyeron la gestación en el INPer.

10.7 Definición y operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
<i>Edad materna</i>	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la resolución del embarazo	Número de años	Cuantitativa discreta
<i>Enfermedad renal crónica</i>	Cualquier alteración en la morfología, imagen o función renal, o una TFG < 60 ml/min/1.73m ² SC durante al menos 3 meses, clasificada con base en KDIGO 2012	G3aA1 G3bA1 G3aA2 G3bA2 G3aA3 G3bA3 G4A1 G4A2 G4A3 G5	Cualitativa ordinal
<i>Peso placentario</i>	Medida en gramos de la placenta, sin membranas extra placentarias ni cordón umbilical	Gramos (g)	Cuantitativa continua
<i>Índice peso / placenta</i>	Correlación entre el peso neonatal y el peso placentario, que funciona como marcador sustituto de la función placentaria	Para fines de este estudio se clasifica como hipotrófica ($p < 10$), normal e hipertrófica ($p > 10$)	Cualitativa ordinal
<i>Alteración histopatológica</i>	Cambios patológicos identificados por microscopía convencional en las placentas de las mujeres sujetas a estudio	Establecida como el número de lesiones que se presentan simultáneamente en un espécimen placentario	Cuantitativa discreta
<i>Corioangiosis</i>	Hallazgo histopatológico de ≥ 10 áreas del parénquima placentario con ≥ 10 vellosidades terminales, cada una con ≥ 10 capilares	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Vasculopatía decidual hipertrófica</i>	Hallazgo histopatológico de arterias espirales anormalmente engrosadas en la decidua membranosa y basal	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Aterosis</i>	Hallazgo histopatológico de necrosis fibrinoide de la pared de los vasos placentarios	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Maduración vellosa acelerada</i>	Hallazgo histopatológico de vellosidades pequeñas, incremento de los nodos sinciciales y del área venosa del vaso veloso, con vasos	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica

	sinusoidales y estroma vellosos denso		
<i>Hipoplasia vellosa</i>	Hallazgo histopatológico de falta de ramificación en el árbol venoso distal	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Infartos parenquimatosos</i>	Hallazgo histopatológico de necrosis del parénquima vellosos	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Necrosis laminar</i>	Hallazgo histopatológico de necrosis coagulativa que involucra la interfaz coriodecidual de las membranas	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Hipoxia del trofoblasto</i>	Hallazgo histopatológico que engloba maduración vellosa e incremento de nodos sinciciales	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Fibrinoide perivelloso</i>	Hallazgo histopatológico de depósito excesivo de fibrina que atrapa las vellosidades y borra el espacio intervelloso e involucra $\geq 30\%$ del parénquima	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Necrosis fibrinoide</i>	Hallazgo histopatológico de un depósito de material amorfo, eosinófilo, refringente en la pared vascular, acompañado de cariorrexis	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Arteriopatía</i>	Hallazgo histopatológico de lesiones arteriolares de las arterias espirales	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Incremento de los nodos sinciciales</i>	Hallazgo histopatológico de nodos sinciciales en $> 30\%$ de las vellosidades examinadas	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Vellosidades avasculares</i>	Hallazgo histopatológico de daño vascular con involucro de perfusión que conlleva necrosis intravellosa	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica
<i>Vía de resolución</i>	Es la vía por la que se obtiene el producto de la gestación al momento de la resolución del embarazo	Para fines de este estudio puede ser abdominal o vaginal; y ésta a su vez por aborto, parto inmaduro, parto instrumentado o eutocia y se categoriza como presente o ausente	Nominal dicotómica
<i>Peso neonatal</i>	Peso del recién nacido expresado en gramos medido inmediatamente después del nacimiento	Gramos (g)	Cuantitativa continua
<i>Edad gestacional</i>	Semanas de gestación del recién nacido o producto de aborto medidas por Capurro, Ballard, FUM o USG, según corresponda	Semanas / días	Cuantitativa discreta
<i>Nacimiento pretérmino</i>	Nacimiento que se da antes entre el límite de la viabilidad y las 37 semanas de gestación	0. Ausente 1. Presente	Dicotómica
<i>Peso bajo</i>	Peso al nacimiento menor a 2500 gramos	Para fines de este estudio puede ser peso bajo < 2500 g,	Dicotómica

		peso muy bajo < 1500 g y peso extremadamente bajo < 1000 g y se categoriza como presente o ausente	
<i>Pérdida del embarazo</i>	Gestación en la cual el desenlace es un producto sin vitalidad	Para fines de este estudio puede ser aborto, óbito o muerte neonatal y se categoriza como presente o ausente	Dicotómica
<i>Complicaciones respiratorias</i>	Patología de las vías aéreas que se presenta en el neonato al momento del nacimiento o posterior a este	Para fines de este estudio puede ser uso de CPAP, uso de ventilación asistida, TTRN, síndrome de adaptación pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria y se categoriza como presente o ausente	Dicotómica
<i>Lesiones asociadas a la prematurez</i>	Patología de diferente índole que se presenta en el neonato al momento del nacimiento o posterior a este y se asocia con un nacimiento pretérmino	Para fines de este estudio puede ser hiperbilirrubinemia, lesión renal aguda, ECN o HIV y se categoriza como presente o ausente	Dicotómica
<i>Días de estancia en terapia neonatal</i>	Tiempo de internamiento en una unidad de cuidados intensivos neonatales	Días	Cuantitativa discreta
<i>Días de estancia en hospitalización</i>	Tiempo transcurrido entre el día de nacimiento y el de egreso hospitalario de un neonato	Días	Cuantitativa discreta

Abreviaturas → TFG: tasa de filtración glomerular; KDIGO: organización que desarrolla e implementa pautas de práctica clínica basadas en la evidencia en la enfermedad renal; g: gramos; FUM: fecha de última menstruación; USG: ultrasonografía; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular.

10.8 Tamaño de la muestra

Por conveniencia de casos consecutivos.

10.9 Análisis estadístico

Primero se realizó un análisis descriptivo de los datos recolectados para los pacientes casos y pacientes controles, posteriormente se compararon las variables estudiadas en ambos grupos.

Para las variables categóricas, primero se calculó tanto el número absoluto como la frecuencia relativa (porcentajes) del número de pacientes (casos y controles) incluidos en cada variable. El análisis de las diferencias estadísticas de las variables categóricas entre el grupo de casos y controles, se realizó mediante una tabla 2X2. En dicha tabla se utilizó ya sea la prueba de Chi-² corregida con Mantel Haenszel o la prueba Exacta de Fisher, según correspondía en cada caso. Mediante un análisis bivariado de regresión logística se estimó la razón de momios (OR) asociada a cada uno de los factores que se encontraron diferencias entre los grupos.

Para las variables continuas primero se analizó la distribución de los datos (valores de media, mediana, moda, asimetría y curtosis); así mismo se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para confirmar la normalidad de los datos. Una vez conocida la distribución de los datos, se obtuvo las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes. Posteriormente, se compararon entre los grupos de casos y controles, las medidas de tendencia central mediante una t de student o U de Mann-Whitney, según correspondiera el caso. La prueba de correlación utilizada fue la prueba de correlación de Pearson.

Los análisis estadísticos se realizaron en los programas VassarStats (vassarstats.net) y SPSS 14.0, y se consideraron como diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$ (a dos colas).

10.10 Descripción del estudio

Este protocolo se llevó a cabo en el departamento de obstetricia, en colaboración con los servicios de nefrología y anatomía patológica del Instituto Nacional de Perinatología. Se reclutó a través del expediente clínico a pacientes embarazadas con ERC que contaran con estudio histopatológico de la placenta que incluyera el peso placentario, el índice peso / placenta (o los datos para su cálculo) y el tipo y

número de lesiones histopatológicas, con un enfoque en aquéllas asociadas con malperfusión vascular materna. Las pacientes ingresaron al Instituto a diferentes edades gestacionales y una vez establecido el seguimiento que dicta la Norma Oficial Mexicana de atención del embarazo, parto y puerperio (NOM-007-SSA2-2016), se les realizó de forma protocolaria: ultrasonidos renal y obstétrico, pruebas de función renal, laboratorios básicos en el seguimiento de la gestación, o en su caso laboratorios especiales de acuerdo a las condiciones maternas o fetales. Algunas pacientes fueron candidatas a manejo médico y algunas otras a sustitutivo y de ameritarlo recibieron manejo interdisciplinario. Una vez resuelto el embarazo se envió la placenta a estudio histopatológico; los especímenes se estudiaron a detalle, como se muestra en las tablas de resultados correspondientes. Se obtuvieron los datos de los recién nacidos, productos de aborto u óbitos a través del expediente electrónico, se clasificaron en grupos de desenlaces adversos y finalmente se analizaron y asociaron con las alteraciones histopatológicas de la placenta.

11. Resultados

El estudio se realizó en el periodo de enero de 2017 a marzo de 2018, con una n = 22 mujeres embarazadas con y sin ERC, que contaban con estudio histopatológico completo de la placenta y cada uno de los casos se pareó con un control sano de la misma edad. Las características basales y demográficas entre los casos y controles no mostraron diferencias significativas en cuanto a edad, talla, peso, IMC, número de gestaciones o semanas de gestación al momento del ingreso hospitalario (Tabla 1).

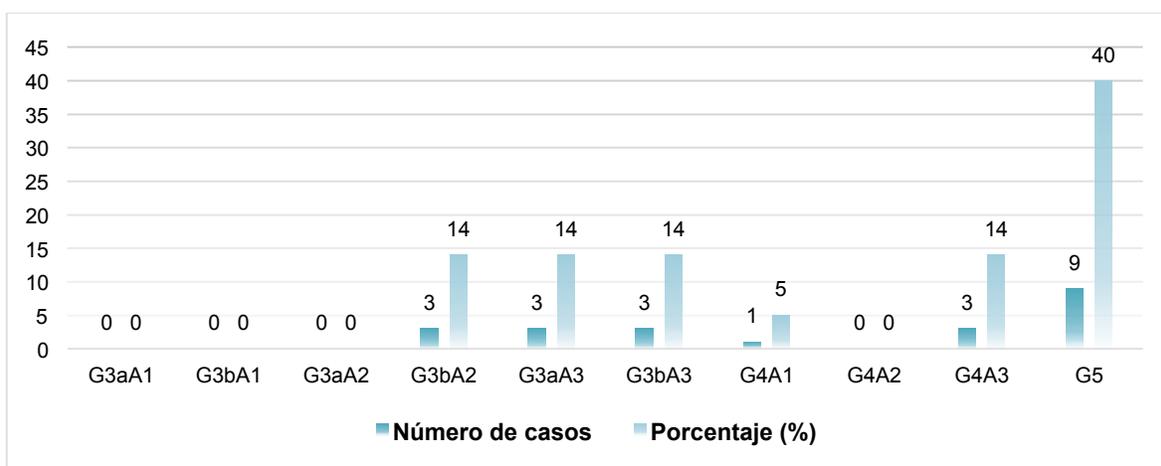
Tabla 1 → Características demográficas de los sujetos de estudio

Característica	Total	Controles	Casos	p
<i>Edad</i>	25.6 (±4.8)	25.6 (±4.9)	25.6 (±4.9)	0.500
<i>Talla</i>	1.6 (±0.1)	1.6 (±0.1)	1.6 (±0.1)	0.489
<i>Peso al ingreso</i>	57.5 (±11.9)	57.7 (±11.2)	57.3 (±12.8)	0.910

<i>IMC al ingreso</i>	23.4 (±4.6)	23.3 (±3.9)	23.6 (±5.2)	0.812
<i>Número de gestaciones</i>	1.6 (±0.8)	1.5 (±0.7)	1.7 (±1.0)	0.523
<i>Semanas de gestación al ingreso</i>	24.4 (±9.3)	23.2 (±11.2)	21.7 (±7.0)	0.593
Media (± desviación estándar)				

Se categorizó a las mujeres con enfermedad renal crónica según su cuadro clínico y los resultados de laboratorio al momento de su ingreso hospitalario, con la clasificación de KDIGO 2012, encontrando tres pacientes en estadio G3bA2 (14%), tres en estadio G3aA3 (14%), tres en estadio G3bA3 (14%), una en G4A1 (5%), tres en G4A3 (14%) y nueve en estadio G5 (40%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 → Etapa clínica de la ERC al momento del ingreso hospitalario según la clasificación de KDIGO 2012



Se documentó, con base en los datos obtenidos del expediente clínico, la etiología de la enfermedad renal crónica; no obstante, en el 63.6% de los casos la causa no fue determinada (Tabla 2).

Tabla 2 → Etiología de la ERC

Etiología	Número de casos	Porcentaje (%)
<i>Desconocida</i>	14	63.6
<i>Nefropatía diabética</i>	4	18.1
<i>Hipoplasia renal</i>	3	13.6
<i>GMNRP</i>	1	4.5

Abreviaturas → GMNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva

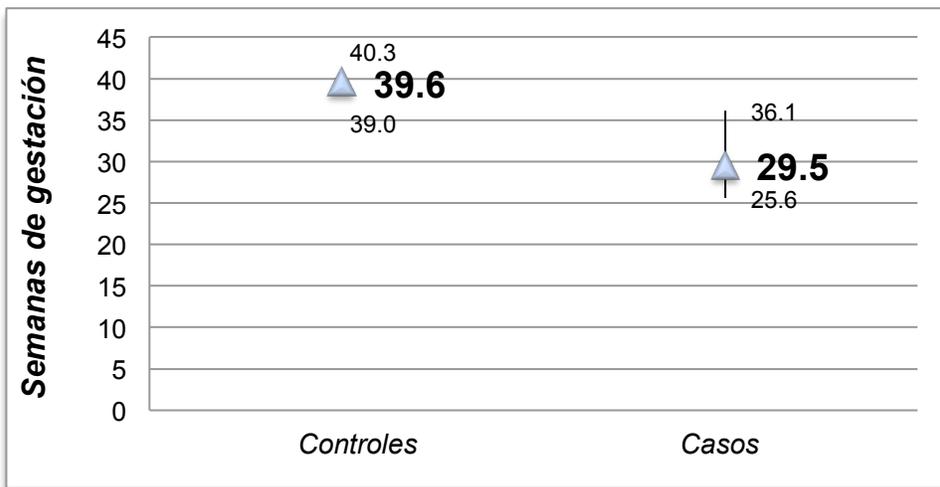
En el 41% de los sujetos caso se estableció un tratamiento profiláctico, mientras que únicamente el 4.5% de los controles fue sometido a éste (Tabla 3).

Tabla 3 → Intervenciones profilácticas

Intervención	Casos	Controles
<i>Calcio</i>	5 (22.7%)	0
<i>Ácido acetilsalicílico</i>	2 (9.09%)	1 (4.5%)
<i>L-arginina</i>	0	0
<i>Todas</i>	2 (9.09%)	0

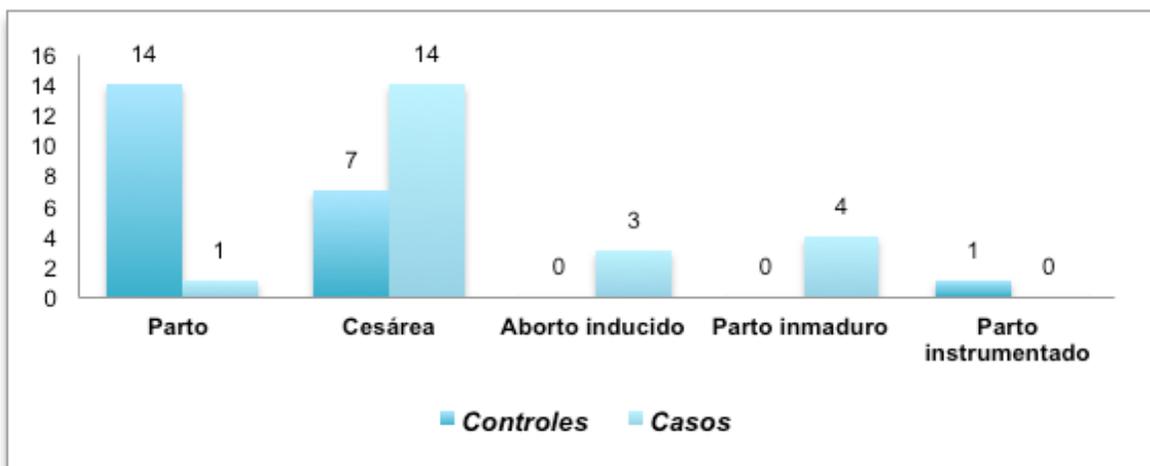
La edad gestacional al momento de la resolución tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles, siendo la mediana de los primeros de 29.5 (25.6-36.1) semanas vs 39.6 (39.0-40.3) semanas en el caso de los segundos, con una $p < 0.001$.

Gráfico 2 → Mediana de edad gestacional al momento de la resolución entre casos y controles



Se documentaron 5 diferentes vías de resolución: eutocia, cesárea, aborto inducido, parto inmaduro y parto instrumentado; en el caso de las mujeres con enfermedad renal crónica las frecuencias de las vías de resolución fueron del 4.5%, 63.6%, 13.6%, 18.2% y 0%, respectivamente; mientras que en las mujeres sanas el 63.6% de los nacimientos fueron partos eutócicos, 31.8% fueron por cesárea, y 4.5% fueron parto instrumentado respectivamente (Gráfico 3).

Gráfico 3 → Vía de resolución del embarazo



En el caso de las mujeres con ERC, siete de sus productos fueron enviados a patología (31.8%) por pérdidas del embarazo y ningún producto de las mujeres sanas, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.008$). En el Gráfico 4 se muestra el número pacientes enviados a; UCIN, UCIREN, cunero de transición o alojamiento conjunto.

Para fines de este estudio se buscó intencionadamente la presencia de lesiones vinculadas, según la literatura, con malperfusión vascular materna; se encontraron hallazgos anormales en 21/22 sujetos caso (95.5%) vs 11/22 sujetos control (50%) ($p < 0.000$) (Gráfico 5).

Gráfico 4 → Destino neonatal

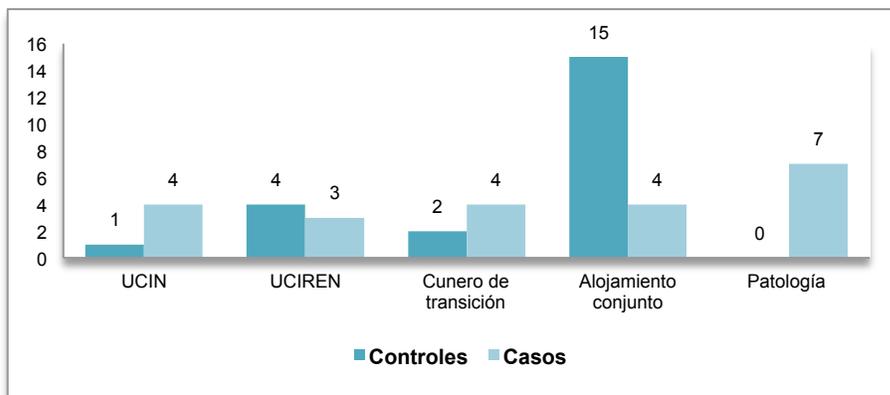
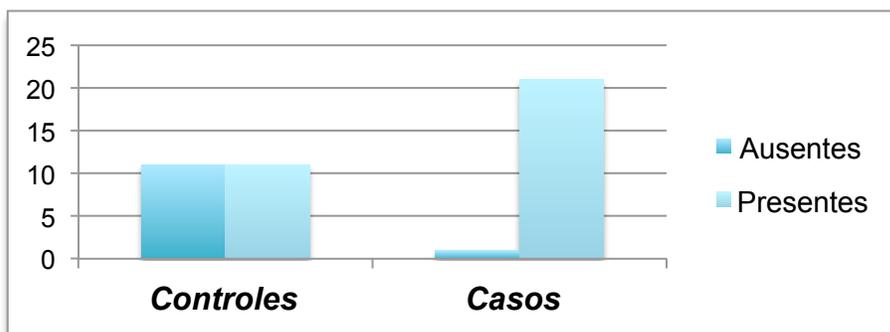


Gráfico 5 → Alteraciones histopatológicas en las placentas de sujetos caso y sujetos control



La mediana del peso placentario en los casos fue de 230 g (170-407.5), y en los controles fue de 484.5 g (415-580), esta diferencia fue estadísticamente significativa, $p < 0.001$ (Gráfico 6).

Además se calculó además el índice peso/placenta, encontrando hipotrofia en el 45.5% de los casos vs el 31.8% de los controles; clasificaron como normales el 31.8% de las placentas de los casos vs el 45.5% de los controles y como hipertróficas el 4.5% en los casos vs el 22.7% de los controles; ninguna de estas cifras fue estadísticamente significativa (Gráfico 7).

Gráfico 6 → Mediana del peso placentario de sujetos caso y sujetos control

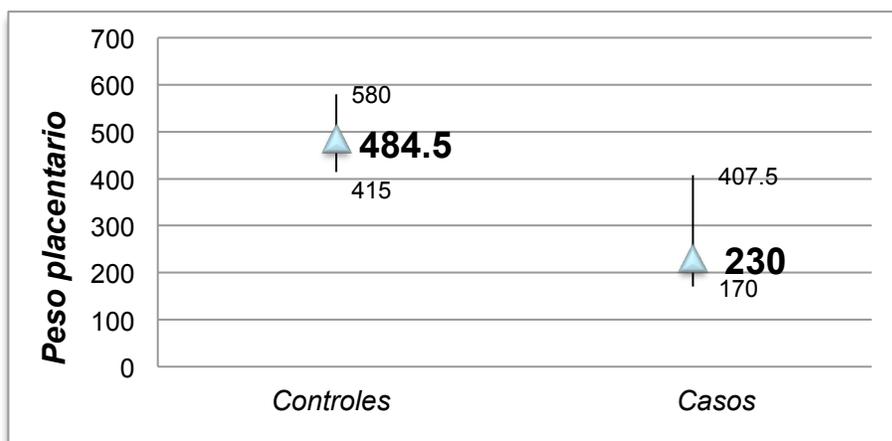
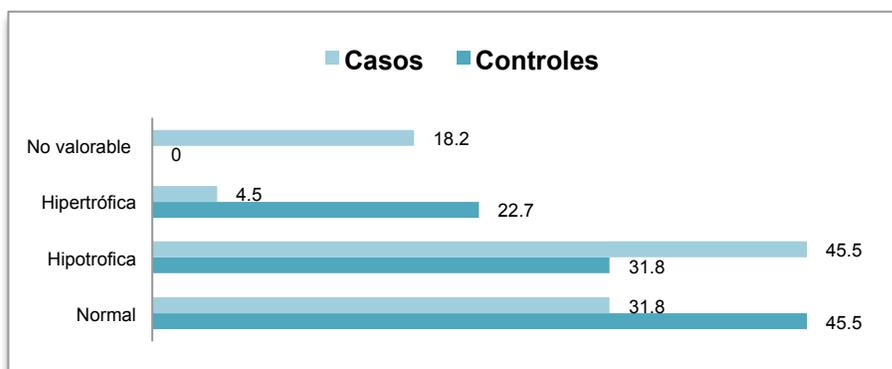


Gráfico 7 → Índice peso / placenta



Se identificaron 13 tipos de alteraciones placentarias que han sido vinculadas con malperfusión vascular materna: corioangiomas, vasculopatía decidual hipertrófica, aterosclerosis, maduración vellosa acelerada, hipoplasia vellosa, infartos parenquimatosos, necrosis laminar, hipoxia del trofoblasto, fibrinoide perivelloso, necrosis fibrinoide, arteriopatía, incremento de los nodos sinciciales y vellosidades avasculares. La maduración vellosa acelerada se presentó en el 40.9% de las placentas de pacientes con ERC, en comparación con el 4.5% de las placentas de mujeres sanas ($p < 0.009$); así mismo, hubo un incremento en los nodos sinciciales en el 31.8% de las pacientes caso vs 0% en las pacientes control ($p < 0.008$). El resto de las lesiones, de manera individual, no tuvieron significancia estadística (Tabla 4).

Tabla 4 → Tipos de alteraciones placentarias y su prevalencia en casos y controles

Alteración	Controles	Casos	<i>p</i>
<i>Corioangiomas</i>	2 (9.1%)	1 (4.5%)	>0.999
<i>Vasculopatía decidual hipertrófica</i>	0 (0%)	0 (0%)	NP
<i>Aterosclerosis</i>	0 (0%)	1 (4.5%)	>0.999
<i>Maduración vellosa acelerada</i>	1 (4.5%)	9 (40.9%)	<0.009
<i>Hipoplasia vellosa</i>	1 (4.5%)	3 (13.6%)	0.606
<i>Infartos parenquimatosos</i>	1 (4.5%)	3 (13.6%)	0.606
<i>Necrosis laminar</i>	0 (0%)	3 (13.6%)	0.232
<i>Hipoxia del trofoblasto</i>	8 (36.4%)	6 (27.3%)	0.522
<i>Fibrinoide perivelloso</i>	3 (13.6%)	9 (40.9%)	0.088
<i>Necrosis fibrinoide</i>	0 (0%)	2 (9.1%)	0.448
<i>Arteriopatía</i>	1 (4.5%)	4 (18.2%)	0.344
<i>Incremento de los nodos sinciciales</i>	0 (0%)	7 (31.8%)	<0.008
<i>Vellosidades avasculares</i>	0 (0%)	1 (4.5%)	>0.999

En cuanto a los resultados perinatales se encontró una asociación entre la presencia de ERC y la presencia de desenlaces adversos, con un OR 5.4, (1.39 a 21.29) $p < 0.020$. El 45.5% de los hijos de mujeres sanas vs el 81.8% de los hijos de mujeres con ERC presentaron algún tipo de desenlace adverso ($p < 0.013$). Estos eventos fueron categorizados en siete grupos: pérdidas del embarazo, nacimiento pretérmino, peso bajo al nacer, complicaciones respiratorias, otras

lesiones asociadas a la prematuridad, días de estancia en terapia neonatal y días de estancia en hospitalización. Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla 5.

El 50% de los recién nacidos hijos de madres con ERC (11 casos), requirieron cuidados de terapia neonatal, en comparación con el 27.3% (6 casos) del grupo control ($p < 0.126$). La mediana de los días de internamiento en la terapia neonatal en el grupo de casos fue de 30 (16-39.5), mientras que para el grupo control fue de 3.5 (1.5-4.7) ($p < 0.78$). La mediana de los días de estancia hospitalaria en los hijos de mujeres con ERC fue de 23 (2.5-35), mientras que para los hijos de mujeres sanas fue de 1 día (1-1.75) ($p < 0.001$).

Tabla 5 → Resultados perinatales adversos

Resultado	Casos	Controles	<i>p</i>
<i>Pérdidas del embarazo</i>	7	0	<0.008
<i>Nacimiento pretérmino</i>	12	2	<0.002
<i>Bajo peso al nacer</i>	10	2	<0.015
<i>Complicaciones respiratorias</i>	7	6	>0.999
<i>Otras lesiones asociadas a la prematuridad</i>	6	3	<0.456
<i>Días de estancia en terapia neonatal</i>	30 (16-39.5)	3.5 (1.5-4.7)	<0.078
<i>Días de estancia hospitalaria</i>	23 (2.5-35.2)	1 (1-1.75)	<0.001

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de correlación entre el número de lesiones histopatológicas placentarias y: (1) el peso del producto y (2) la edad gestacional del mismo. Se encontró una asociación en la primera de las variables mencionadas, con una $r = -0.579$ (-0.752 a -0.371), $p < 0.001$ (Gráfico 9).

En el análisis bivariado de asociación se correlacionó cada uno de los desenlaces perinatales adversos previamente mencionados con la presencia de alteraciones histopatológicas placentarias, encontrando que: (1) la presencia de más de tres lesiones es un factor de riesgo (FR) para que el desenlace sea una pérdida del embarazo, con un **OR 13.125** (1.661 a 103.676), $p = 0.02$; (2) la presencia de más de dos lesiones es un FR para que el nacimiento sea pretérmino, con un **OR 3.75** (0.898 a 15.656), $p = 0.045$; (3) la presencia de más de tres lesiones es un FR

para que el producto tenga bajo peso al nacer, con un **OR 5.4** (1.228 a 23.727), **p = 0.045** (Tabla 6).

Gráfico 9 → Análisis de correlación entre el número de lesiones placentarias y el peso neonatal.

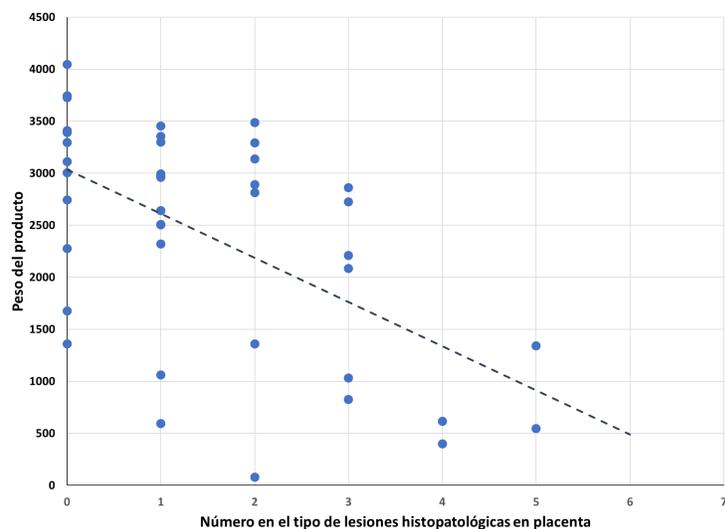


Tabla 6 → Asociación entre las alteraciones histopatológicas placentarias y los resultados perinatales adversos

Resultado adverso	>2 AHP	>3 AHP
<i>Pérdidas del embarazo</i>	-	OR: 13.125 (1.661 a 103.676) p = 0.02
<i>Nacimiento pretérmino</i>	OR: 3.75 (0.898 a 15.656) p = 0.045	-
<i>Bajo peso al nacer</i>	OR: 5.4 (1.228 a 23.727) p = 0.045	-
<i>Complicaciones respiratorias</i>	OR: 0.8625 (0.1885 a 3.9455) p = 1	OR: 0.5626 (0.0567 a 5.5793) p = 0.1
<i>Otras lesiones asociadas a la prematuridad</i>	OR: 0.222 (0.342 a 8.314) p = 0.668	OR: 0.968 (0.0947 a 9.9082) p = 1
<i>Días de estancia en terapia neonatal</i>	No se pudo calcular debido al tamaño de la muestra	
<i>Días de estancia hospitalaria</i>	No se pudo calcular debido al tamaño de la muestra	

Abreviaturas → AHP: alteraciones histopatológicas

12. Discusión

En este estudio se llevó a cabo una revisión del reporte histopatológico de las placentas de mujeres con ERC y embarazo, demostrando que las lesiones que se han vinculado con malperfusión materna fetal son más comunes en las placentas de estas pacientes en comparación con las de mujeres embarazadas sanas; y que existe una asociación entre su hallazgo y la presencia de desenlaces perinatales adversos.

La población de estudio tuvo una n=44 y no se encontraron diferencias demográficas significativas entre los casos estudiados y los controles, si bien las edades gestacionales al momento del ingreso hospitalario entre los grupos fueron muy amplias (Tabla 1); esto nos indica que la selección de casos y controles fue la adecuada para disminuir posibles efectos de factores confusores, como son la edad de la paciente o la edad gestacional a la cual ingresó al hospital.

Según los datos obtenidos del expediente clínico, la frecuencia de la ERC fue desconocida en el 63.6% de los casos; de las mujeres en las que sí se identificó, la causa más frecuente fue la nefropatía diabética con un 18.1%, seguida de hipoplasia renal en un 13.6% y un caso de GMNRP, que representó el 4.5% de la población de estudio (Tabla 2). Todo lo anterior concuerda con la literatura internacional, en la que se menciona que en los países en vías de desarrollo la principal causa de enfermedad renal crónica son las enfermedades crónico degenerativas, como la diabetes⁶³. El tener una población de estudio en la que en más de la mitad de los casos se desconoce el origen de la patología, representa un área de oportunidad en el abordaje de estas mujeres, ya que idealmente, para optimizar las estrategias de manejo se debería no sólo conocer la etiología, sino además tener un control adecuado de la misma pre conceptualmente⁶⁴.

Como se muestra en el gráfico 1, las etapas de la enfermedad renal crónica fueron diversas y también lo fue su curso clínico. Si bien consideramos que sería relevante correlacionar éste último con la presencia de alteraciones

histopatológicas en las placentas, no nos fue posible realizar dicho análisis ya que debido al diseño retrospectivo del estudio, no en todos los casos se encontró en los expedientes clínicos la información necesaria para valorar la progresión.

La presencia de ERC durante el embarazo se asocia con mayor frecuencia de preeclampsia (OR de 10.36 [IC del 95%, 6.28 a 17.09])⁶, por lo que en las recomendaciones de manejo se indica que toda mujer con estas entidades debe recibir las estrategias terapéuticas para prevención de dicha complicación⁶⁴; no obstante, únicamente el 41% de la población enferma de nuestro estudio (Tabla 3) tuvo el beneficio de estas intervenciones.

Al comparar las características al momento de la resolución entre los grupos, se encontró que la mediana de la edad gestacional al momento de la resolución entre los casos y los controles fue de 29.5 (25.6-36.1) semanas vs 39.6 (39.0-40.3) semanas, respectivamente, con una $p < 0.001$.

Así mismo se recabó la información acerca de las vías de resolución y se encontró una diferencia significativa tanto en parto como en cesárea: únicamente 1 mujer con enfermedad renal crónica tuvo una resolución por parto, mientras que 14 mujeres sanas concluyeron su embarazo por esta vía (4.5 vs 63.6% [$p < 0.000$]); al contrario, el 63.6% de las mujeres enfermas fueron sometidas a una cesárea vs 31.8% de las mujeres sanas ($p < 0.036$). Es bien conocido que en ERC y embarazo el riesgo de parto pretérmino y resolución por cesárea son más probables; en una revisión sistemática y metaanálisis recientes, Zhang *et al.* encontraron un OR para parto pretérmino de 5.72 (IC 95%, 3.26 a 10.03) y para cesárea de 2.67 (IC95%, 2,01 a 3,54)⁶⁴.

Existe evidencia teórica que indica de que los mecanismos reguladores de la angiogénesis están alterados en ERC y hay datos de sustentan que dicha alteración, así como el estado de hipoxia crónica que caracteriza a la enfermedad, podrían afectar el proceso de placentación en mujeres con ERC y embarazo; se ha demostrado que las alteraciones en el proceso de la placentación se ven

reflejadas en lesiones características, entre las cuales destacan las alteraciones por malperfusión vascular materna³⁶. En nuestro estudio se documentó la presencia de trece de éstas lesiones (Tabla 4) en las placentas de mujeres con ERC encontrando una prevalencia del 95.5% vs el 50% en mujeres sanas ($p < 0.000$). Además, de manera individual se encontró diferencias significativas tanto en la maduración vellosa acelerada como en el incremento de los nodos sinciciales con una $p < 0.009$ y $p < 0.008$, respectivamente.

Otro de los parámetros estudiados fue el peso placentario, que en el caso de las mujeres con ERC fue de 230 g (170-407.5), mientras que en los controles fue de 484.5 g (415-580), lo cual tuvo significancia estadística, $p < 0.001$; aunque existe diferencia, este es un dato que varía sensiblemente de acuerdo con la edad gestacional y esto condiciona un sesgo, motivo por el que calculamos el índice peso/placenta, que ha sido descrito previamente como un marcador sustituto de la función placentaria⁴⁹. Mediante este índice se clasifica a este órgano como hipotrófico, normotrófico o hipertrófico; el 45.5% de nuestros casos clasificaron como placentas hipotróficas, el 31.8% como normales y el 4.5% como hipertróficas; al compararlas con las placentas de mujeres sanas ninguna de estas cifras fue estadísticamente significativa (Gráfico 7); no obstante, en cuatro de los embarazos de mujeres con ERC (18.18%) no fue posible realizar dicho cálculo, debido a que la resolución del embarazo fue previo a la semana 22 y para estas edades gestacionales no se tiene tablas de correlación peso/placenta. Esto es relevante por dos situaciones: primero, porque histológicamente no se puede valorar este marcador de la función placentaria en embarazos tempranos y segundo, porque no se puede clasificar a una proporción significativa de las placentas de nuestra población de casos y ello genera un sesgo en el resultado.

Las lesiones placentarias han sido descritas como una de las principales causas de muerte fetal, y de ellas las lesiones placentarias compatibles con MVM son las más importantes⁷. Estas alteraciones han sido estudiadas en patologías como preeclampsia o RCIU, pero poco se sabe de la implicación clínica que conllevan en ERC. Para hacer un análisis de su asociación con los desenlaces perinatales

adversos, en nuestro estudio éstos fueron clasificados en los siete grupos que se muestran en la tabla 5, encontrando de forma global que los desenlaces adversos se asociaron con ERC durante el embarazo con un OR de 5.4, (1.39 a 21.29) $p < 0.020$: al menos un resultado desfavorable se presentó en el 81.8% de los hijos de mujeres con ERC en comparación con el 45.5% de los hijos de mujeres sanas ($p < 0.013$).

De manera individual se estudiaron los resultados mostrados en la tabla 5. Para fines de este estudio y debido al tamaño de la muestra, se agrupó en pérdidas del embarazo a tres desenlaces: casos de aborto inducido (13.6%), de óbito (13.6%) y de muerte neonatal temprana, obteniendo un total de 31.8% (7 casos) en comparación con el grupo control, en el que no se documentaron pérdidas del embarazo ($p < 0.008$); el OR descrito en la literatura para este resultado es de 1.80 (IC95%, 1.03 a 3.13)⁷.

En cuanto a los nacimientos pretérmino también hubo una diferencia estadísticamente significativa, con un 54.5% en los hijos de sujetos caso vs 9.05% en los hijos de sujetos control ($p < 0.002$); otros estudios han descrito tasas de nacimiento pretérmino similares (57.5%)⁶⁵ y el OR para este desenlace es de 5.72 (IC95%, 3.26 a 10.03)⁷.

Como es de esperarse, el bajo peso al nacer en los hijos de mujeres con ERC también se presenta con mayor frecuencia y en la literatura se ha descrito un OR de 4.85 (IC95%, 3.03 a 7.76)⁷; en el caso de nuestro estudio se presentó en 45.45% vs 9.09% en hijos de mujeres enfermas y sanas, respectivamente, con ($p < 0.015$). Con base en los diagnósticos encontrados en el expediente clínico de los neonatos, se estudiaron complicaciones respiratorias y otras lesiones asociadas a la prematurez, que incluyeron hiperbilirrubinemia, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y lesión renal aguda; sin embargo, en estos dos rubros no se alcanzó la significancia estadística ni hubo alguna tendencia identificable.

Si bien al comparar el número de recién nacidos que requirieron cuidados de terapia neonatal y la mediana de los días de internamiento en la misma entre los casos y los controles, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p < 0.126$ y $p < 0.78$ respectivamente), sí se presentó una tendencia, y con un mayor

tamaño de la muestra se podría alcanzar la significancia estadística. En cambio, al comparar la mediana de los días de estancia hospitalaria entre los hijos de los sujetos caso y los controles, los días fueron 23 vs 1 respectivamente, con una $p < 0.001$, aun cuando en el primer grupo el número de neonatos estudiados fue menor, ya que seis de los embarazos se habían perdido. Así, consistente con lo descrito en estudios previos^{7,65}, encontramos en el nuestro un mayor requerimiento de hospitalización (y una tendencia a precisar internamiento en terapia neonatal) en los hijos de mujeres con ERC.

Finalmente llevamos a cabo un análisis de correlación entre el número de lesiones placentarias y el peso del producto, encontrando una correlación inversa entre ambas variables, con una $r = -0.579$ (-0.752 a -0.371), $p < 0.001$ (Gráfico 9); no obstante, este análisis pudiera estar sesgado debido a que se tomó en consideración a los productos de aborto y óbitos, por lo que además se llevó a cabo un análisis bivariado de asociación en el que encontramos que: (1) la presencia de más de tres lesiones es un FR para que el desenlace sea una pérdida del embarazo, con un **OR 13.125** (1.661 a 103.676), $p = 0.02$, (2) la presencia de más de dos lesiones es un FR para que el nacimiento sea pretérmino, con un **OR 3.75** (0.898 a 15.656), $p = 0.045$ y (3) la presencia de más de tres lesiones es un FR para que el producto tenga bajo peso al nacer, con un **OR 5.4** (1.228 a 23.727), $p = 0.045$ (Tabla 6). Si bien en el segundo desenlace la significancia estadística no se alcanza, sí hay una tendencia identificable que no podemos obviar.

Así pues, en la actualidad se sabe que la placentación defectuosa se asocia con un espectro de síndromes obstétricos de importancia⁵⁰, y que se manifiesta en el examen histopatológico como lesiones que, si bien ya han sido identificadas y caracterizadas, su importancia clínica no ha sido dilucidada del todo. En ERC no hay estudios que describan la prevalencia de este tipo de lesiones placentarias, por lo tanto, se desconoce si su presencia pudiera ser una causa contribuyente de los resultados perinatales adversos que caracterizan a esta entidad.

De manera creciente se ha hecho énfasis en la importancia de una adecuada clasificación de las lesiones placentarias^{49,66}; más estudios correlacionan su presencia con el pronóstico fetal⁷, y gracias a los avances en el entendimiento de las bases moleculares de estos trastornos, se ha comenzado a contemplar la selección de las vías moleculares involucradas para identificar objetivos potenciales de tratamiento⁶⁷; pero ninguno de estos avances podrá contemplarse en el panorama de la ERC sino comenzamos por describir los hallazgos histopatológicos placentarios que en esta enfermedad se encuentran y tratamos de encontrar la implicación clínica que de ellos deriva. Así pues, a pesar de que este es un estudio descriptivo y retrospectivo, con base en los resultados que de él surgieron, consideramos que puede sentar las bases para que se lleve a cabo mayor investigación y estudios prospectivos que puedan corroborar la información aquí presentada.

13. Conclusiones y recomendaciones

1. Existe evidencia teórica contundente de que en la ERC la hipoxia crónica y la angiogénesis alterada podrían afectar el proceso de placentación en mujeres con ERC y embarazo.
2. Se encontró evidencia mínima en la literatura médica del estudio de la placenta, su asociación con resultados perinatales y la ERC materna.
3. Se sabe que las alteraciones placentarias, en particular las asociadas con MVM, son un reflejo de hipoxia y angiogénesis desregulada y se correlacionan con un incremento en el riesgo de complicaciones fetales.
4. El hallazgo principal de este estudio fue que la presencia de alteraciones histopatológicas placentarias en mujeres con enfermedad renal crónica moderada a severa tiene una mayor asociación con la presencia de resultados perinatales adversos, como son la pérdida del embarazo, el nacimiento pretérmino y el bajo peso al nacer.
5. Es importante realizar estudios prospectivos que permitan ahondar en el conocimiento acerca de acerca de las implicaciones de las lesiones por MVM en pacientes con ERC a nivel materno y neonatal.

14. Aspectos éticos

Este proyecto de tesis no trasgrede los lineamientos de la Ley General de Salud en Investigación Clínica en seres humanos; se trata de una investigación retrospectiva sin riesgo.

15. Referencias bibliográficas

1. Mukherjee S. El emperador de todos los males: Una biografía del cáncer. Scribner; 2010.
2. Piccoli G, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(5):625-642.
3. Piccoli G, Alrukhaimi M, Liu Z, Zakharova E, Levin A. What We Do and Do Not Know about Women and Kidney Diseases; Questions Unanswered and Answers Unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Women's Day. *Kidney Dis*. 2018;4(1):37-48.
4. Principales causas [Internet]. Inegi.org.mx. 2018 [cited 9 July 2018]. Available from: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidd/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
5. Fukasawa Y, Makino Y, Ogawa M, Uchida K, Matsui H. Factors related to deterioration of renal function after singleton delivery in pregnant women with chronic kidney disease. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(2):166-170.
6. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:1964–1978.
7. Roescher A, Timmer A, Erwich J, Bos A. Placental Pathology, Perinatal Death, Neonatal Outcome, and Neurological Development: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89419.
8. Korteweg F, Erwich J, Holm J, Ravisé J, van der Meer J, Veeger N et al. Diverse Placental Pathologies as the Main Causes of Fetal Death. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):809-817.
9. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The Kidney in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):4-14.
10. Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, et al. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res*. 2003;93:1249-57.
11. Danielson LA, Conrad KP. Acute blockade of nitric oxide synthase inhibits renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *J Clin Invest*. 1995;96:482-90.

12. Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Sherwood OD, Ramirez RJ, Moalli PA, Conrad KP: Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. *J Clin Invest.* 2001;107:1469–1475.
13. Cadnapaphornchai MA, Ohara M, Morris KG Jr, Knotek M, Rogachev B, Ladtkow T, Carter EP, Schrier RW: Chronic NOS inhibition reverses systemic vasodilation and glomerular hyperfiltration in pregnancy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280:F592–F598.
14. Odutayo, A., Hladunewich M. Obstetric Nephrology: Renal Hemodynamic and Metabolic Physiology in the Normal Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:2073–2080.
15. Di Marco G., et al. The soluble VEGF Receptor sFlt1 Contributes to Endothelial Dysfunction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:2235–2245.
16. Maynard S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649–658.
17. Lafayette R, et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int.* 1998;54:1240–1249.
18. Stam F, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: The Hoorn study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:537–545.
19. Li, Y. Hypoxia Downregulates the Angiogenesis in Human Placenta via Notch1 Signaling Pathway. *J Huazhong Univ Sci Technol.* 2017; 37(4):541-546.
20. Maynard S, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi S. Soluble Fms like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res.* 2005;57:1R–7R.
21. Girardi G, Yarin D, Thurman J, Holers V, Salmon J. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med.* 2006;203:2165–2175.
22. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2001;59:1466–1472.
23. Doi K., Noiri E., Fujita T. Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Kidney Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8:122-128.
24. Anderson C., et al. The association of angiogenic factors and chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19:117
25. Tanaka, S., Tanaka T., Nangaku M. Hypoxia and Dysregulated Angiogenesis in Kidney Disease. *Kidney Dis.* 2015;1:80–89
26. Zhao WX, et al. Expression of notch family proteins in placentas from patients with early-onset severe preeclampsia. *Reprod Sci.* 2014;21(6):716-723.
27. Harris JWS, Ramsey EM. The morphology of human uteroplacental vasculature. *Contrib Embryol Carnegie Inst Wash.* 1966;38:43-58.
28. Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F. The making of the placental bed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1984;18:255-66.

29. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967;93:569-79.
30. Brosens I. How the Role of the Spiral Arteries in the Pathogenesis of Preeclampsia Was Discovered. *Hypertension in Pregnancy.* 1996;15(1):143-146.
31. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries in Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta.* 2006; 27:939-958.
32. Zhou Y, Damsky C, Chiu K, Roberts J, Fisher S. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest.* 1993;91(905):950-960.
33. Li Y., Lorca R., Su E. Molecular and cellular underpinnings of normal and abnormal human placental blood flow. Accepted Preprint first posted on 2 November 2017 as Manuscript JME-17-0139
34. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta.* 1980;1:3-19.
35. Fisher S. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(620):115-122.
36. Parks T. Placental Hypoxia: The lesions of maternal malperfusion. *Semin Perinatol.* 2015; 39:9-19.
37. Burton G, Watson A, Hempstock J, Skepper J, Jauniaux E. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2954–2959.
38. Schoots M., Gordijn S., Scherjon S., van Goor H., Hillebrands J. Oxidative stress in placental pathology, *Placenta.* 2018; doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.003.
39. Castellucci M, Kaufmann P. A three-dimensional study of the normal human placental villous core: II. Stromal architecture. *Placenta.* 1982;3:269-285.
40. Castellucci M, Scheper M, Scheffen I, Celona A, Kaufmann P. The development of the human placental villous tree. *Anat Embryol.* 1990;181:117-128.
41. Carmeliet P, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature.* 1996;380:435-439.
42. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature.* 1995;376:66-70.
43. Liao WX, Feng L, Zheng J, Chen DB. Deciphering mechanisms controlling placental artery endothelial cell migration stimulated by vascular endothelial growth factor. *Endocrinology.* 2010;151:3432-3444.
44. Lee MY, et al. Endothelial Akt1 mediates angiogenesis by phosphorylating multiple angiogenic substrates. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111:12865-12870.
45. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017
46. Bird IM, Zhang L, Magness R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:245-258.

47. Sastry B, Hemontolor M, Chance M, Johnson R. Dual messenger function for prostaglandin E2 (PGE2) in human placenta. *Cell Mol Biol.* 1997;43:417-424.
48. Chen C, Bajoria R, Aplin J. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:764-769.
49. Yee T, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:698–713.
50. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201.
51. Watson A, Skepper J, Jauniaux E, Burton G. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1697-1705.
52. Redline R, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7(3):237–249.
53. Stanek J. Chorangiomas of Chorionic Villi: What Does It Really Mean? *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:588-593.
54. Roberts D. The placenta in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol.* 2008;61(12):1254–1260.
55. Kaplan C. Fetal and maternal vascular lesions. *Semin Diagn Pathol.* 2007;24(1):14–22.
56. Stanek J. Hypoxic patterns of placenta injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):706–720.
57. Fogarty N, Ferguson-Smith A, Burton G. Syncytial knots (Tenney–Parker changes) in the human placenta. *Am J Pathol.* 2013;183(1):144–152.
58. Roland M, et al. Fetal growth versus birthweight: the role of placenta versus other determinants. *PLoS One.* 2012;7(6):e39324.
59. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13:102–109.
60. Hall, M. Pregnancy in women with CKD: A success story. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(4):633-639.
61. Webster P, Lightstone L, McKay D, Josephson M. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int Rep.* 2017; 91:1047–1056.
62. Durán L, Ávila P, Zendejas R, Vargas M, Tirado L, López M. Costos directos de la hemodiálisis en unidades públicas y privadas. *Salud Pública de México.* 2011;53:516-524.
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2013; 3: 1–150.
64. Hladunewich M. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Seminars in Nephrology.* 2017;37(4):337-346.

65. Bharti J, et al. Pregnancy with chronic kidney disease: maternal and fetal outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;204:83-87.
66. Redline R. Classification of placental lesions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(4):S21-S28.
67. Ilekis J, et al. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(1):S1-S46.