



Universidad Nacional Autónoma de México



**Facultad de Medicina
Medicina Materno Fetal**

**Hospital General de México
“Dr. Eduardo Liceaga”**

**“Cambios Histopatológicos Placentarios en Embarazos de
Término con Preeclampsia con Criterios de Gravedad”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:

DRA. YEDID MEDINA NAVA

Asesor:

DR. ALBERTO OLIVARES HUERTA

MÉXICO, CD. MX., JULIO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. RAFAEL GERARDO BUITRÓN GARCÍA FIGUEROA
JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

DR. FAUSTO MOISÉS CORONEL CRUZ
COORDINADOR DE SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

DR. ALBERTO OLIVARES HUERTA
ASESOR DE TESIS
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	1
ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	
Marco de Referencia y Antecedentes.....	5
Justificación.....	15
Objetivos	
Objetivo General.....	16
Objetivos Específicos.....	16
Hipótesis	17
MATERIAL Y MÉTODOS	
Tipo de Estudio.....	18
Población en Estudio y tamaño de la muestra.....	19
Criterios de selección	
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Criterios de eliminación.....	20
Variables y escalas de medición.....	21
Recolección de datos y análisis de los resultados.....	22
Implicaciones Éticas del Estudio.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS.....	34
ANEXOS	
Consentimiento informado.....	39
Hoja de Recolección de datos.....	44

AGRADECIMIENTOS

Primero, y como en todas las etapas de la vida, mi infinita gratitud para aquel que me coloco en este camino; DIOS, lleno de tanta bondad para conmigo.

A mi ESPOSO; Germán, por su amor, comprensión, apoyo, tolerancia, respeto y su andar hombro a hombro, por ser parte importante en todos los aspectos de mi vida, por darme fortaleza y descubrir nuevos caminos juntos los cuales serían inimaginables sin ti.

A mis PADRES; Benjamín y Avelina, que han hecho de mi caminar una ruta que hubiese sido impensable andar sin ellos, mis admirables ejemplos de vida, mis tesoros más preciados, motores de vida invaluable y pilares inquebrantables. Mi admiración, amor y respeto eterno a ustedes.

A mis HERMANAS; Diana, Sandra y Jessica, gracias siempre por su apoyo y su cariño, por su compañía, por sus enseñanzas, por su impulso en momentos de flaqueza, son totalmente bendiciones compartidas por mis padres.

A mis MAESTROS; por sus enseñanzas y transmitir siempre con pasión este bello arte a través de generaciones.

A mis PACIENTES; que siempre me alientan a ser mejor médica y que permiten sirvamos a ellos.

A mi Tutor de Curso; Dr. Fausto Coronel y a mi Asesor de Tesis; Dr. Alberto Olivares, con admiración y afecto, gracias.

ABREVIATURAS

Hospital General de México	HGM
Preeclampsia	PE
Trofoblasto extravelloso	TEV
Matriz extracelular	MEC
Oxígeno	O ₂
Factor inducible de hipoxia	HIF-1 α
Moléculas de adhesión celular	CAMs
Sincitiotrofoblasto	ST
Moléculas de adhesión de células vasculares	VCAM-1
CAM del endotelio plaquetario	PECAM-1
Factor de crecimiento transformante- β	TGF- β
Óxido nítrico	NO
Factor de crecimiento del endotelio vascular	VEGF
Factor de crecimiento placentario	PIGF
Receptor de tirosina kinasa tipo 1	sFlt-1
Monóxido de carbono	MC
Hemoxigenasa	HO
Matriz Metaloproteasas	MMP
Inhibidores de tejidos	TIMPs
Antígeno leucocitario humano	HLA
Tensión Arterial Media	TAM

RESUMEN

“Cambios Histopatológicos Placentarios en Embarazos de Término con Preeclampsia con Criterios de Gravedad”

Antecedentes: La preeclampsia, se asocia con defectos en la vía de diferenciación del citotrofoblasto que conduce a la invasión uterina. A nivel morfológico, la invasión intersticial a menudo es superficial. La invasión endovascular, particularmente el componente arterial, es rudimentaria. Se cree que este último defecto conduce a la hipoperfusión de la placenta. A nivel molecular, estos defectos están asociados con déficits particulares en el proceso de diferenciación por el cual los citotrofoblastos, las células epiteliales de origen ectodérmico, asumen propiedades de tipo vascular. Fisiopatológicamente, hay cambios histopatológicos en la placenta a nivel de vellosidades coriónicas, células citotrofoblásticas, vasos y membrana basal, debidos a la reacción inflamatoria acontecida secundaria a una respuesta inmunológica materna alterada y una placentación anormal.

Objetivos: Describir los cambios histopatológicos de las placentas de embarazadas con preeclampsia con criterios de gravedad después de las 37 semanas de gestación comparado con embarazadas sanas y preeclampsia con criterios de gravedad entre las 28 a < de 37 semanas de gestación.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, observacional, transversal, analítico de pacientes del Hospital General de México (HGM) “Dr. Eduardo Liceaga”. Se estudiaron las placentas de 5 mujeres normotensas, 10 placentas de mujeres con preeclampsia con criterios de gravedad de más de 37.0 semanas de gestación y 10 placentas de mujeres con preeclampsia con criterios de gravedad 28.0 a 36.6 semanas de gestación. Para el análisis estadístico de los resultados se analizaron con programas de paquetes de datos (Microsoft Excel® y de IBM SPSS Statistics® versión 20).

Resultados: Los resultados mostraron que las células endoteliales de la placenta preecláptica expresan diversas y severas alteraciones en vellosidades coriónicas, células citotrofoblásticas, vasos y membrana basal.

Conclusión: Se encontraron cambios morfológicos placentarios compatibles con daño al sincitiotrofoblasto, por lo que se establece una base para posteriores protocolos de investigación en búsqueda de marcadores inmunohistoquímicos dirigidos a la detección temprana de preeclampsia. Protocolos de detección de biomarcadores, para disminuir la morbimortalidad perinatal, que aqueja al país son parte de un adecuado manejo para mejorar el pronóstico de las pacientes.

Palabras clave: preeclampsia con criterios de gravedad, cambios morfológicos, cambios histológicos.

SUMMARY

“ Placental Histopathological Changes in Term Pregnancies with Preeclampsia with Gravity Criteria”

Background: Preeclampsia is associated with defects in the cytotrophoblast differentiation pathway that leads to uterine invasion. At morphological level, interstitial invasion is often superficial. Endovascular invasion, particularly the arterial component, is rudimentary. It is believed that the latter defect leads to hypoperfusion of the placenta. At the molecular level, these defects are associated with particular deficits in the differentiation process whereby cytotrophoblasts, epithelial cells of ectodermal origin, assume vascular-type properties. Physiopathologically, there are histopathological changes in the placenta at the level of chorionic villi, cytotrophoblastic cells, vessels and basement membrane, due to the inflammatory reaction that occurred secondary to an altered maternal immune response and an abnormal placentation.

Objectives: Describe the histopathological changes of the placentas of pregnant women with preeclampsia with severity criteria after 37 weeks of gestation compared with healthy pregnant women and preeclampsia with severity criteria between 28 to <37 weeks of gestation.

Materials and methods: Prospective, observational, cross-sectional, analytical study of patients of the Hospital General de México (HGM) “Dr. Eduardo Liceaga”. The placentas of 5 normotensive women, 10 placentas of women with preeclampsia with severity criteria of more than 37.0 weeks of gestation and 10 placentas of women with preeclampsia with severity criteria of 28.0 to 36.6 weeks of gestation were studied. For the statistical analysis of the results, they were analyzed with data packet programs (Microsoft Excel © and IBM SPSS Statistics © version 20).

Results: The results showed that the endothelial cells of the preeclamptic placenta express diverse and severe alterations in chorionic villi, cytotrophoblastic cells, vessels and basement membrane.

Conclusion: Placental morphological changes compatible with syncytiotrophoblast damage were found, so that a basis is established for subsequent investigation protocols in search of immunohistochemical markers aimed at early detection of preeclampsia. Biomarker detection protocols, to reduce perinatal morbidity and mortality, which afflict the country are part of an adequate management to improve the prognosis of patients.

Keywords: preeclampsia with severity criteria, morphological changes, histological changes.

INTRODUCCIÓN

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

La Preeclampsia (PE) es una enfermedad asociada con hipertensión de reciente inicio después de las 20 semanas de gestación, se acompaña de proteinuria de inicio reciente y otros signos o síntomas que pueden presentarse en algunas mujeres en ausencia de proteinuria¹. En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas¹. Es la segunda causa de morbi-mortalidad perinatal, con una prevalencia estimada de 4.6%^{2, 3}. Los criterios de gravedad se definen como la presencia de uno de los siguientes: Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia (a menos que se inicie un tratamiento antihipertensivo antes de esta hora). Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a $100,000 \times 10^9/L$). Deterioro de la función hepática indicado por concentraciones en sangre anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (hasta el doble del límite superior de concentración normal) y dolor severo persistente en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos. Insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg/dL o doble de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal). Edema pulmonar. Dolor de cabeza de inicio reciente que no responde a la medicación y descartados otros diagnósticos alternativos. Trastornos visuales¹.

No se ha definido con exactitud el proceso fisiopatológico pero se consideran dos mecanismos en común: una respuesta inmunológica materna alterada y una placentación anormal^{4, 5}.

La preeclampsia, se asocia con defectos en la vía de diferenciación del citotrofoblasto que conduce a la invasión uterina. A nivel morfológico, la invasión intersticial a menudo es superficial. La invasión endovascular, particularmente el componente arterial, es rudimentaria. Se cree que este último defecto conduce a la hipoperfusión de la placenta. A nivel molecular, estos defectos están asociados con déficits particulares en el proceso de diferenciación por el cual los citotrofoblastos, las células epiteliales de origen ectodérmico, asumen propiedades de tipo vascular. Fisiopatológicamente, hay cambios histopatológicos en la placenta a nivel de vellosidades coriónicas, células citotrofoblásticas, vasos y membrana basal, debidos a la reacción inflamatoria acontecida secundaria a una respuesta inmunológica materna alterada y una placentación anormal.

En el embarazo normal, el trofoblasto extraveloso (TEV), con propiedades invasoras, migratorias y proliferativas, remodela las arterias espirales degradando la Matriz extracelular (MEC) formando tapones. Esto disminuye la presión parcial de oxígeno (O_2) de las 2 a las 10 semanas de gestación favoreciendo la proliferación trofoblástica. Una vez que los tapones son descubiertos a partir de las 10 semanas, incrementa la concentración de O_2 y presión sanguínea favoreciendo la diferenciación trofoblástica hacia un fenotipo invasor y migración celular por los cambios que genera el sizallamiento sanguíneo sobre la vasculatura^{6, 7, 8}. La

hipoxemia inicial protege al embrión en desarrollo del estrés oxidativo y altera la expresión de proteínas como integrinas ^{9, 10}.

La remodelación vascular pueden explicarse por 4 pasos: invasión decidual, migración luminal del trofoblasto, invasión intramural con pérdida de la capa muscular que es reemplazada por tejido conectivo y material fibrinoide, y posteriormente reendotelización, lo que finalmente disminuye la resistencia vascular ⁸. Estos cambios son regulados por el factor inducible de hipoxia (HIF-1 α), expresión de integrinas, moléculas de adhesión celular (CAMs), óxido nítrico sintasa y metaloproteasas ^{11, 12, 13}.

En el sincitiotrofoblasto (ST) se expresan CAMs que interactúan con la MEC decidual para controlar la invasión ¹⁴. Las integrinas se unen a la MEC (fibronectina, laminina y colágena) e inmunoglobulinas como moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, -2 y -3), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1) y CAM del endotelio plaquetario (PECAM-1). Las selectinas (E, P y L) son CAMs que se unen a los carbohidratos de la membrana celular, los cuales interactúan en la extravasación de leucocitos ¹⁵. En el embarazo temprano el TEV expresa CAMs en la placa basal y el trofoblasto intraluminal ¹⁶. Las células del endotelio veloso y células endoteliales de las arterias espirales expresan PECAM ¹⁷, mientras que los vasos uteroplacentarios alrededor del trofoblasto intersticial, trofoblasto intravascular y células inflamatorias (macrófagos y leucocitos granulados) expresan ICAM-1 ¹⁸. En PE se ha observado alteración en la expresión de integrinas, disminuyendo la expresión de VCAM-1 y PECAM-1 en el citotrofoblasto decidual ¹⁵.

ICAM-1 además disminuye en el trofoblasto endovascular resultando en reclutamiento de células inflamatorias con la subsecuente liberación de citocinas ¹⁹.

HIF-1 α y -2 α median la expresión de proteínas en concentraciones bajas de O₂. En PE se ha observado que ambos se sobrexpresan lo que incrementa la expresión de factor de crecimiento transformante- β 3 (TGF- β) ^{15, 20}. El TGF- β 3 producido por la decídua, se detecta desde las 5 semanas, con un pico entre las 7-8 semanas e indetectable a las 9 semanas, sin embargo, TGF- β 1 y -2 no cambian entre las 7 a 19 semanas ^{21, 22}. TGF- β 3 regula la invasión trofoblástica, sin embargo, los datos son inconsistentes por lo que no se ha podido relacionar claramente con PE ^{15, 23}.

A nivel vascular, se ha observado equilibrio en la producción de Tromboxano A2 y prostaciclina generando un balance en la actividad uterina, tono vascular y agregación plaquetaria ²⁴. Pijnenborg et al. observaron que el óxido nítrico (NO) producido por el trofoblasto extraveloso produce dilatación de las arterias espirales, aunque no es claro ^{15, 25}. Además, el NO inhibe la agregación plaquetaria y adhesión leucocitaria modulando la respuesta inmunológica.

En caso de PE, disminuye la proporción de vasos remodelados, especialmente en la porción central de la placenta, lo que conlleva una perfusión alterada en el espacio intervilloso ⁴. Además, acontece disfunción endotelial por desequilibrio entre factores anti- y pro-angiogénicos, ocurriendo disminución de factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF), e incremento de factores anti-angiogénicos como el receptor soluble de VEGF o receptor de tirosina kinasa tipo 1 (sFlt-1) y endoglina

^{26, 27, 28}. Estos cambios, aunados a disminución de prostaciclina e incremento de Tromboxano A₂, incrementan la agregación plaquetaria y vasoconstricción ²⁴.

El monóxido de carbono (MC) es producido por la hemoxigenasa (HO). En primer trimestre, la HO-2 se expresa abundantemente en el trofoblasto veloso y escasamente en las células del endotelio vascular, razón que cambia hacia el tercer trimestre. El MC inhibe la agregación plaquetaria y relaja el músculo liso vascular, efectos similares al NO ²⁹. En pacientes con PE, disminuye la expresión de HO-2 en el endotelio y trofoblasto extraveloso, lo que produce vasoconstricción con disminución del flujo vascular ³⁰.

Las Matriz Metaloproteasas (MMP) degradan la membrana basal y componentes de la MEC. Existen 4 grupos: las colagenasas (MMP-1, -8 y -13) degradan los colágenos fibrilares I, II y III; gelatinasas (MMP-2 y -9) degradan colágenas desnaturalizadas (gelatina) y colágena tipo IV; estromelinas (MMP-3, -7, -10, -11 y -12) que degradan fibronectina, laminina, elastina, proteoglicanos y colágena tipo III, IV, V y IX; y metaloproteasas de matriz de tipo membrana (MMP-14, -15, -16 y -17) las cuales están localizadas en la superficie celular. Son inhibidas por α -microglobulinas e inhibidores de tejidos (TIMPs) ^{15, 31}. Durante la invasión trofoblástica, la IL-1 β y el factor inhibidor de leucemia regulan la liberación de MMP-1, -2, -3, -9, -11 y -14, mientras que TIMP-3 se expresa en ST y decidua ^{32, 33}. Un desbalance entre MMP y sus inhibidores conduce a una invasión restringida como en PE donde se ha observado disminución de MMP-9 principalmente ^{31, 34}.

El antígeno leucocitario humano (HLA) -G se expresa en el TEV protegiendo de la lisis por las Natural Killers lo que protege del rechazo inmunológico y evita el daño por IL-2^{35, 36}. En PE la expresión de HLA-G se encuentra disminuída con lo que el daño es mayor³⁷.

En cuanto a apoptosis, en el trofoblasto normal no se detecta pero en casos de PE se observa entre 15 a 50% de citotrofoblasto apoptótico. Además, el citotrofoblasto no expresa la proteína de supervivencia Bcl-2 en PE³⁸.

Se pueden observar cambios morfológicos en el 50% de las placentas complicadas por preeclampsia severa³⁹. Los infartos placentarios se han asociado no solo con preeclampsia, sino también con la restricción del crecimiento intrauterino y otros resultados fetales adversos^{40,41}. Las placentas preeclámpticas también tienden a pesar menos y tienen diámetros más pequeños que las de los embarazos normales⁴². El examen microscópico puede revelar infartos placentarios así como estrechamiento esclerótico de las arterias y las arteriolas en las placentas preeclámpticas, además de una inadecuada invasión endovascular por el citotrofoblasto con menos trofoblastos invasores y la incapacidad de convertir las arterias espirales a su estado de vasodilatación, para mantener una baja resistencia y alta capacitancia necesarias para un embarazo normal y un crecimiento fetal adecuado⁴³. Debido a que los trofoblastos extravellosos normalmente reemplazan al endotelio vascular en las arterias placentarias, los cambios en el linaje de los trofoblastos pueden explicar parcialmente la disfunción de la circulación local y la hipoxia observada en la preeclampsia³⁹.

Se pueden encontrar lesiones crónicas de isquemia reperfusión de bajo grado en todas las placentas. La preeclampsia parece representar un estado extremo en el que el exceso de especies de oxígeno reactivo causadas por el daño recurrente de isquemia reperfusión da como resultado niveles más altos de daño tisular y apoptosis celular³⁹. Tenney y Parker investigaron las placentas preeclámpticas en 1940, y observaron un envejecimiento prematuro, y la degeneración sincitial consumió la mayoría de las vellosidades terminales. En algunos casos, la degeneración pareció ser extensa y se produjo en todas las vellosidades examinadas. También encontraron una marcada congestión y distensión de los vasos sanguíneos vellosos, que mostraron una permeabilidad disminuida. Por lo anterior plantearon la hipótesis de que estos hallazgos podrían explicar el compromiso fetal asociado con la preeclampsia⁴³. Estudios posteriores descubrieron que el sincitio en las placentas preeclámpticas era delgado y discontinuo, con bordes dilatados y vacuolas en los trofoblastos⁴⁴. Sankar et al. informaron que el grosor de la membrana vasculosincitial, así como la densidad y el diámetro de los nudos sincitiales se incrementaron significativamente en las placentas preeclámpticas⁴⁵. Estos hallazgos fueron estadísticamente significativos, con un aumento doble en el grosor de la membrana vasculosincitial en las placentas preeclámpticas en comparación con los controles normales. Estos cambios estructurales pueden producir alteraciones funcionales de la placenta, lo que contribuye a las condiciones hipóxicas encontradas en la preeclampsia⁴⁵. Sodhi et al. examinaron 20 placentas de diversos grados de preeclampsia y pacientes con eclampsia y 20 placentas de embarazos normales. Se observó una correlación lineal entre la gravedad de la preeclampsia y el aumento de la proliferación de células

citotrofoblásticas y el aumento del engrosamiento de la membrana basal vellosa⁴⁶. Soma et al. resumió los cambios histológicos relacionados con la preeclampsia como disminución del número de microvellosidades sincitiales, necrosis sincitial focal, engrosamiento de la membrana basal trofoblástica y estrechamiento de los capilares fetales⁴⁷. Otras características incluyen vellosidades terminales pequeñas y atróficas, con un aumento de los núcleos de sincitiotrofbastos, un aumento de la deposición estromal de colágenos y laminina, y un aumento de la deposición de placas de fibrina⁴⁸. El sincitio degenerado más delgado encontrado en las placentas preeclámpticas contiene espacios dilatados que separan el sincitiotrofbasto de las estructuras subyacentes⁴⁹.

Cuando el sincitio placentario de mujeres preeclámpticas se examina a nivel ultraestructural, se observan múltiples características únicas. Específicamente, Jones et al. examinaron 23 placentas de mujeres cuyo embarazo se complicó solo por preeclampsia y notaron necrosis sincitial focal, dilatación del retículo endoplásmico rugoso, disminución de la actividad pinocítica y número de gotas secretoras. En áreas donde se detectó necrosis sincitial, las células tienden a contener mitocondrias hinchadas. Además, la membrana plasmática demostró un mayor grado de interdigitación basal, que se observó que estaba especialmente marcado en las placentas con preeclampsia grave⁵⁰. Tenney y Parker comentaron los hallazgos ultraestructurales en 1940, señalando una progresión desde la "primera etapa" de la degeneración sincitial, que consistía en la aglomeración nuclear y la autólisis, a la "etapa final" que implicó la desaparición de todos los núcleos del sincitio, dejando las vellosidades rodeadas por una fina capa irregular

de material hialino⁴³. En la década de 1970, MacLennan, et al. publicó una serie de estudios sobre las alteraciones ultraestructurales en condiciones hipóxicas utilizando el cultivo de trofoblastos o el cultivo de órganos. Compararon muestras de placenta fresca con muestras de las mismas placentas cultivadas en condiciones hipóxicas. Se documentó el daño rápido al sincitio en condiciones hipóxicas, incluido un aumento en el grosor de la lámina basal y el colágeno intervelloso, y una disminución en el volumen y la complejidad de las mitocondrias. También observaron que las condiciones hipóxicas indujeron un adelgazamiento y una vacuolización notables de los sincitiotrofoblastos, así como un aumento del plegamiento de las membranas basales sincitiales, la aglomeración de las microvellosidades y el agrupamiento de la cromatina nuclear. En última instancia, hubo una pérdida de los orgánulos esenciales para la función sincitial, lo que llevó a la degeneración celular. Se observó que algunos de estos cambios fueron progresivos en todas las placentas, sin embargo, estos cambios fueron más prominentes en las placentas preeclámpticas y se hicieron más significativos con el tiempo⁵¹.

Cabe señalar que los cambios morfológicos en el sincitio tienen implicaciones funcionales inmediatas para la patogénesis de la preeclampsia. Por ejemplo, la barrera placentaria impide que las proteínas fetales entren en la circulación materna, evitando la respuesta inmune materna contra los antígenos fetales. Esta función de barrera se basa en la alta integridad del sincitio. El sincitio discontinuo podría permitir la fuga de antígeno fetal a la circulación materna, aumentando significativamente el riesgo de rechazo inmune de la placenta alogénica. Dichas

respuestas inmunitarias pueden causar o agravar el proceso inflamatorio local y sistémico, una característica clínica clave de la preeclampsia.

Por todo lo anterior la preeclampsia se puede considerar como un rechazo fetal como consecuencia de un daño grave a nivel del endotelio placentario y del sincitiotrofoblasto. Todos estos cambios tienen un proceso final que conlleva a una inflamación crónica, lo que puede explicar los cambios relacionados a nivel placentario.

Hasta el momento, los estudios que se han enfocado en los cambios morfológicos en placentas de pacientes con preeclampsia han analizado sus hallazgos sin tomar en consideración la edad gestacional al inicio clínico de la enfermedad, que si bien se ha pensado que persiguen la misma fisiopatología, no es claro porqué la gravedad de la enfermedad. Es por ello que este estudio pretende describir los cambios histopatológicos placentarios en PE tomando en consideración los criterios diagnósticos actuales y teniendo en consideración el momento de su presentación clínica.

JUSTIFICACIÓN

Diferentes autores están abandonando la idea de la existencia de una enfermedad temprana y una tardía, pero se está reforzando la teoría de que el mecanismo fisiopatológico podría tener un origen diferente cuando se presenta después de las 37 semanas de gestación. Hasta el momento, los estudios que hablan de los cambios morfológicos placentarios no hacen la diferencia por edad gestacional. Además, los criterios de PE han cambiado desde los primeros estudios descritos en la literatura, por lo que cabe la posibilidad que se hayan incluido pacientes que no presentaban una enfermedad grave.

Describir los cambios histopatológicos podrían ayudar a diferenciar si los mecanismos fisiopatológicos son diferentes en una sola enfermedad con características clínicas de gravedad pero de inicio a diferentes edades gestacionales, y al demostrar cambios morfológicos distintos puede dar pie a investigar factores placentarios que pudieran estar implicados en el inicio de la misma enfermedad pero a diferente edad gestacional.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir los cambios histopatológicos de las placentas de embarazadas con preeclampsia con criterios de gravedad después de las 37.0 semanas de gestación comparado con embarazadas sanas y preeclampsia con criterios de gravedad entre las 28.0 a 36.6 semanas de gestación.

Objetivos Específicos:

1. Determinar histopatológicamente los cambios placentarios de pacientes con embarazo > 37.0 semanas de gestación con PE con criterios de gravedad.
2. Determinar histopatológicamente los cambios placentarios de pacientes con embarazo de término sano.
3. Determinar histopatológicamente los cambios placentarios de pacientes con embarazo de 28.0 a 36.6 semanas de gestación con PE con criterios de gravedad.
4. Comparar los hallazgos histopatológicos reportados entre pacientes con PE con criterios de gravedad > 37.0 semanas de gestación contra embarazadas a término sanas.
5. Comparar los hallazgos histopatológicos reportados entre pacientes con Preeclampsia con criterios de gravedad > 37 semanas de gestación contra embarazadas con embarazo entre 28 a < 37 semanas de gestación y Preeclampsia con criterios de gravedad.

HIPÓTESIS

H1

Las placentas de embarazadas con PE después de las 37.0 semanas de gestación muestran mayores cambios al compararse con placentas de madres sanas, pero a su vez, mostrarán menores cambios al compararse con placentas de pacientes con PE que se desarrolle entre las 28.0 a 36.6 semanas de gestación.

H0

Las placentas de embarazadas con PE después de las 37.0 semanas de gestación no muestran cambios al compararse con placentas de madres sanas, y tampoco mostrarán cambios al compararse con placentas de pacientes con PE que se desarrolle entre las 28.0 a 36.6 semanas de gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo prospectivo, observacional, transversal, analítico de pacientes del Hospital General de México (HGM) "Dr. Eduardo Liceaga". Se estudiaron las placentas de 5 mujeres normotensas, 10 placentas de mujeres con preeclampsia con criterios de gravedad de más de 37.0 semanas de gestación y 10 placentas de mujeres con preeclampsia con criterios de gravedad 28.0 a 36.6 semanas de gestación.

Las fuentes de información del estudio fueron la historia clínica obstétrica obtenida del expediente, así como criterios diagnósticos y hallazgos al nacimiento y el estudio histopatológico de la placenta.

Este estudio fue autorizado por el Comité de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" y se encuentra estrictamente apegado a los lineamientos vigentes de la Ley General de Salud en el Capítulo I de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos en su artículo 17. Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

POBLACIÓN ES ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Población

Se invitó a todas las pacientes que ingresen a la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", con diagnóstico de PE con criterios de gravedad y que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo.

Tamaño de la muestra

Dado que se realizó un protocolo en el que no se cuentan con estudios previos en la literatura que realicen las comparaciones que se plantean realizar. Se efectuó de primera intención un estudio exploratorio donde se incluyeron 10 pacientes en el grupo de PE grave a término, 10 pacientes en el grupo de PE grave de menos de 37.0 semanas de gestación y únicamente 5 pacientes en el grupo de sanas a término del embarazo, quedando un total de 25 pacientes incluidas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

Pacientes embarazadas sanas con feto único vivo mayor o igual a 37.0 semanas de gestación con preeclampsia con criterios de gravedad que ingresaron a la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" para resolución del embarazo vía abdominal sin trabajo de parto.

Grupo control 1: Pacientes embarazadas sanas con feto único vivo mayor o igual a 37 semanas de gestación sin complicación que ingresen a la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" programadas para resolución del embarazo vía abdominal por indicación obstétrica como antecedente de 2 cesáreas, presentación pélvica, cérvix desfavorable para inducción y que no presenten trabajo de parto.

Grupo control 2: Pacientes embarazadas sanas con feto único vivo entre las 28.0 a 36.6 semanas de gestación con preeclampsia con criterios de gravedad que ingresen a la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" para resolución del embarazo vía abdominal sin trabajo de parto.

Criterios de Exclusión

Pacientes con ruptura prematura de membranas, infección intrauterina, ingesta de medicamentos AINEs y citotóxicos, diabetes gestacional y pregestacional, hipertensión crónica y enfermedades inmunológicas.

Criterios de Eliminación

Pacientes en las que se sospeche alteración cromosómica del neonato o que se visualice malformación placentaria posterior al alumbramiento.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable Independiente:

Preeclampsia con criterios de gravedad, cualitativa dicotómica (presente/ausente).

Variable Dependiente:

Cambios histopatológicos en la membrana basal

Cambios histopatológicos en los vasos placentarios

Cambios histopatológicos en las vellosidades coriales

Tabla de Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Preeclampsia con criterios de gravedad	Es el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión que ocurre por primera vez después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio. Cifras de presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg en dos ocasiones con un mínimo de 15 minutos de diferencia entre ambas mediciones y proteinuria (urolabstix con proteinuria ++ o más, relación proteína/creatinina ≥ 0.3 mg/dL, recolección de orina de 24 horas ≥ 300 mg de proteinuria); o en ausencia de proteinuria: trombocitopenia $< 100,000 \times 10^9/L$, insuficiencia renal (Creatinina sérica > 1.1 mg/dL o el doble de la concentración sérica de creatinina en ausencia de enfermedad renal), función hepática alterada (TGO y TGP > 70 U/L), edema pulmonar, fosfenos, acúfenos y epigastralgia.	Ninguna	Cualitativa Dicotómica	0 = ausente 1 = presente

Cambio en la membrana basal	Ampliación del espacio entre las membranas de la unión, dando como resultado un espacio subendotelial. La membrana basal muy engrosada y constituida por una sustancia granular amorfa.	Tipo específico de morfología	Cualitativa Dicotómica	0 = ausente 1 = presente
Cambio en los vasos placentarios	Cambios como aterosclerosis aguda, arteriosclerosis hiperplásica y alteraciones en la reestructuración fisiológica esperada de las arterias espirales durante el embarazo	Tipo específico de morfología	Cualitativa Dicotómica	0 = ausente 1 = presente
Cambio en las vellosidades coriales	Adelgazamiento del sincitio, microvellosidades cortas con pápulas distendidas, reducción del borde en cepillo de las microvellosidades.	Tipo específico de morfología	Cualitativa Dicotómica	0 = ausente 1 = presente

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se incluyeron a todas aquellas pacientes con embarazo complicado con PE con criterios de gravedad entre las 28.0 a 36.6 semanas y aquellas con PE con criterios de gravedad igual o mayor a las 37.0 semanas de gestación, así como embarazadas de término sin complicación materna y fetal, que ingresaron para resolución del embarazo vía cesárea.

Se verificaron que las pacientes incluidas presenten criterios de gravedad definido por: cifras de presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg en dos ocasiones con un mínimo de 15 minutos de diferencia entre ambas mediciones y proteinuria (urolabstix con proteinuria ++ o más, relación proteína/creatinina ≥ 0.3 mg/dL, recolección de orina de 24 horas ≥ 300 mg de proteinuria); o en ausencia de proteinuria: trombocitopenia $< 100,000 \times 10^9/L$, insuficiencia renal (Creatinina sérica > 1.1 mg/dL o el doble de la concentración sérica de creatinina en ausencia de enfermedad renal), función hepática alterada

(TGO y TGP >70 U/L), edema pulmonar, fosfenos, acúfenos y epigastralgia.

La decisión del momento y vía de resolución del embarazo estuvo a cargo del médico tratante. Se seleccionaron únicamente aquellas pacientes quienes se realizó interrupción vía abdominal y cumplieron con criterios de gravedad.

De forma general, en embarazos con PE y criterios de gravedad así como aquellos con edad gestacional < 32.0 semanas estuvo indicado el Sulfato de Magnesio para neuroprotección materna y fetal. Además, en embarazos < 34.0 semanas se indicó el esquema de madurez pulmonar con esteroides como parte de manejo conservador de PE en pacientes que se encontraron en condiciones clínicas óptimas que permitieron prolongar el embarazo. Las dosis recomendadas fueron: Dexametasona 6 mg intramuscular cada 2 horas hasta completar 4 dosis o Betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas hasta completar 2 dosis, con una latencia de 24 horas.

El tiempo de administración tanto del sulfato de magnesio como el número de dosis de esteroide dependió de las características clínicas de la paciente, por lo que se obtuvo el tiempo de exposición de sulfato de magnesio y número de dosis de esteroide dados sus efectos vasodilatadores y anti-nflamatorios, respectivamente.

Se explicó ampliamente el objetivo del estudio y se aclaró cualquier duda al respecto para firmar la carta de consentimiento informado. Se registraron las características clínicas y demográficas de las pacientes para llevar un control de los grupos de estudio.

Posterior al alumbramiento, se colectó la placenta y cordón umbilical los cuales se colocaron en formol para su conservación dentro de una caja de material aislante para su transporte. El material biológico se trasladó al servicio de patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” donde fueron almacenados. El transporte estuvo a cargo del Dr. Alberto Olivares y Dra. Yedid Medina.

Se recibieron las placentas por el área de patología a cargo de la Dra. Thelma Rizo Pica, no se recibieron placentas congeladas y autolizadas. Se procedió a la revisión macroscópica con la medición de diámetro mayor, ancho y espesor, peso de la placenta, conteo de cotiledones, medición de longitud de cordón umbilical, fotografía de cara fetal y cara materna. Se evaluó la inserción del cordón, la presencia de arterias y una vena, color y translucidez. Se evaluó en las membranas coriales la coloración, translucidez. Se evaluó el disco placentario, de la cara fetal se evaluó superficie, color y características de los vasos. De la cara materna se evaluó la superficie, coloración, la presencia de degradación hidrópica, áreas de infarto, áreas de calcificación, acumulación de fibrina y otras alteraciones visibles.

La evaluación microscópica se realizó por la observación de tres cortes: el primero a nivel de la inserción de los vasos, el segundo corte a nivel de cotiledones con cambios y el tercero a nivel de cordón umbilical y membranas amnióticas. Todos los cortes se analizaron por técnica histológica de parafina convencional y tinción de hematoxilina y eosina, los cortes fueron de 3 ó 4 mm de espesor, montados en portaobjetos de grosor uniforme de 15 x 25 x 1 mm y a su vez cubiertos con resina sintética y cubreobjetos de 24 x 50 x .17mm.

IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

El estudio se encuentra adherido a los principios de la declaración de Helsinki y del Consejo de Biomedicina y Derechos Humanos. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera el siguiente protocolo como "Investigación con riesgo mínimo" ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés con alguna empresa comercial.

Para variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (moda, media y mediana) con sus correspondientes medidas de distribución (desviación estándar, rangos intercuartilares) según el tipo de distribución. Para variables categóricas se utilizaron porcentajes o frecuencias.

Se realizó prueba de hipótesis para comparación de variables categóricas mediante la prueba estadística X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher según el tipo de distribución.

RESULTADOS

En el presente estudio piloto se analizaron un total de 14 expedientes y respectivas placentas (de un total de 25, el resto se encuentra en proceso de estudio y recolección) del Hospital General de México, cumplieron con todos los criterios de inclusión durante el periodo de estudio. Se dividieron en tres grupos de estudio, el grupo uno que fue el control con pacientes con embarazos de término y sanas, el grupo dos con pacientes con embarazos pretérmino y preeclampsia con criterios de gravedad y el grupo tres con pacientes con embarazos de término y preeclampsia con criterios de gravedad. En el cuadro 1 se resumen las principales características de las pacientes estudiadas.

CARACTERÍSTICA	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	VALOR DE P
Edad (años)	31	31	26	0.677
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	39.1	32.5	38.1	0.023
Gesta	2.8	1.2	1.75	0.950
Parto	0	0	0.25	0.529
Cesárea	2.4	1.25	1.0	0.334
Aborto	0.25	0	0.50	-
Ectópico	0	0	0	-

Cuadro 1. Antecedentes de las pacientes estudiadas

En el análisis de variables pudimos observar que la edad gestacional de aparición de preeclampsia con criterios de gravedad en el grupo pretérmino fue de 32.5 semanas de gestación, en comparación con 38.1 semanas para el grupo de término, con un valor de p estadísticamente significativo. La edad materna promedio de

aparición de la enfermedad en el grupo 2 fue de 31 años en comparación con el grupo 3 que fue de 26 años.

De las pacientes que tuvieron preeclampsia con datos de severidad el principal criterio diagnóstico en el grupo de término, fue la elevación de la Tensión Arterial por arriba de 160/100 mmHg (75%) seguido de datos de vasoespasmo, mientras que en el grupo pretérmino los criterios diagnósticos fueron datos de vasoespasmo (cefalea, acúfenos y fosfenos) (25%), transaminasemia (25%), trombocitopenia (25%). Respecto a la aplicación de esteroides como esquema de madurez pulmonar se aplicaron en promedio 3 dosis y de menos 2 dosis (75%) dosis de esteroides, específicamente en el grupo de embarazos pretérmino los cuales necesitaron de dicho tratamiento, de los cuales el 25 % cumplió latencia, siendo que la indicación más frecuente para terminación del embarazo en este grupo fue alteración bioquímica (75%), seguida de epigastralgia (25%). La indicación más frecuente para terminación del embarazo en el grupo de término fue la persistencia de T/A aumentada (75%), seguida de epigastralgia (25%). La vía de nacimiento en todos los casos fue abdominal, debido a que la placentas que fueron estudiadas se requería no estuviesen sometidas a trabajo de parto para evaluar la histopatología.

Los principales parámetros hemodinámicos se resumen en el cuadro 2, el promedio de tiempo de exposición al sulfato de magnesio en el grupo 1 fue de 23 horas y en el grupo 2 fue de 21 horas y las principales características de los recién nacidos y complicaciones obstétricas se resumen en el cuadro 3. Ninguna paciente tuvo tratamiento profiláctico para prevención de preeclampsia con ácido acetil salicílico, sin embargo el 21% tuvo suplementación con calcio.

PARÁMETRO	GRUPO 2	GRUPO 3	VALOR DE P
T/A Sistólica	169.20	179.20	0.134
T/A Diastólica	95.75	125.2	0.307
TAM	124.30	125.20	0.100

Cuadro 2. Parámetros hemodinámicos.

El valor para T/A sistólica en el grupo 2 fue de 169.2 mmHg, mientras que en el grupo 3 fue de 179.2, en cuanto a la T/A diastólica fue de 95.75 mmHg y 125.2 mmHg respectivamente. Con TAM similares en ambos grupos.

CARACTERÍSTICA	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Sexo neonato	60% masculino 40% femenino	50% masculino 50% femenino	50% masculino 50% femenino
Peso neonato (gr)	3174	1792	2530
Talla neonato	47.6	43.2	47.0
Capurro	39.7	33.3	38.9
Apgar a los 5 mins	9	9	9
Complicaciones	Ninguna	100% Prematurez	25% Hemorragia Obstétrica

Cuadro 3. Características de los recién nacidos y complicaciones obstétricas.

La complicación presente en el 100% de los neonatos del grupo 2 fue la prematurez, mientras que en grupo 3 fue la hemorragia obstétrica en el 25% de los casos.

El punto principal del presente estudio fue la evaluación histopatológica de las placentas, donde pudimos observar las características macroscópicas descritas en el cuadro 4 y las características microscópicas descritas en el cuadro 5.

Al analizar las características macroscópicas se encontraron diferencias entre los grupos, donde resultó estadísticamente significativa con un valor de p menor a 0.05 las áreas de calcificación; en relación con una elevación de la TAM (Tensión Arterial Media).

CARACTERÍSTICA		GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	VALOR DE P
GENERAL	Peso placentario	641.40	438.50	503.75	0.070
	Medida de la placenta	18.20	14.75	15.75	0.030
CORDÓN	Longitud	16.20	25.00	18.50	0.183
	Inserción	Lateral (40%) Central (40%) Marginal (20%)	Lateral (100%)	Lateral (75%) Central (25%)	-
	Vasos	3	3	3	-
	Color	Blanco	Blanco	Blanco	-
	Translucidez	Sí	Sí	Sí	-
	Anormalidades	Ninguna	Ninguna	Ninguna	-
	Membranas	Color	Blanco	Blanco	Blanco
Translucidez		Sí	Sí	Sí	-
Bordes de Ruptura		Medial	Medial	Medial	-
Disco placentario	Color	Rojo vinoso	Rojo vinoso	Rojo vinoso	-
Cara materna	Cotiledones	18	16.20	16.30	-
	Degeneración hidrópica	0	0	0	-
	Áreas de infarto	0	75%	25%	0.014
	Áreas de calcificación	0	50%	0	0.177
	Áreas fibrina	40%	50%	50%	0.337

	Otros	No	No	No	-
--	-------	----	----	----	---

Cuadro 4. Características placentarias macroscópicas

CARACTERÍSTICA	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	VALOR DE P
Hiperplasia Sincitial	0	75%	50%	0.030
Depósito de fibrina	100%	50%	100%	0.177
Hipervascularidad	0	25%	25%	0.001
Microcalcificaciones	60%	25%	25%	0.219
Hemorragia del estroma	0	25%	0	0.245
Fibrosis	0	0	0	-
Trombosis	20%	0	0	-
Degeneración hidrópica	0	0	0	-
Otros	Necrosis coagulativa. Arteriolización de capilares vellosos.	Edema de cordón Infarto Vellositario	Arteriolización de vasos y necrosis. Edema de cordón y decidua vacuolizada	-

Cuadro 5. Características placentarias microscópicas

Al analizar las características microscópicas se encontraron diferencias entre los grupos, donde resultaron estadísticamente significativas con un valor de p menor a 0.05 la hiperplasia sincitial y la hipervascularidad; todos en relación con una elevación de la TAM (Tensión Arterial Media).

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han señalado la importancia de la disfunción placentaria en el desarrollo de preeclampsia^{6, 7, 8}. Se reconoce que la integridad del sincitio placentario está comprometida en la preeclampsia. En este trastorno, los trofoblastos placentarios experimentan una proliferación aberrante, diferenciación anormal y un aumento de la apoptosis que explica la elevada tasa de deportación de materiales trofoblásticos a la circulación materna¹⁵. Este proceso finalmente produce una placenta de apariencia anormal evidenciada en la evaluación histológica.

Como primer punto importante dentro de nuestros objetivos de la investigación, demostramos al igual que en la literatura mundial^{38,39}, cambios a nivel macroscópico como las áreas de calcificación las cuales resultaron estadísticamente significativas; en relación con una elevación de la TAM (Tensión Arterial Media). También se identificaron áreas con depósito de fibrina y áreas de infarto. La deposición de fibrina alrededor de las vellosidades, la inmadurez fenotípica del tejido trofoblástico, las calcificaciones en la superficie materna y el envejecimiento prematuro se han documentado en placentas preeclámpticas, aunque la relación entre estos cambios y la deficiencia de sincitio no se ha definido claramente^{49,50,51}. Los cambios a nivel microscópico también fueron relevantes, la hiperplasia sincitial y la hipervascularidad fueron estadísticamente significativas, en relación con una elevación de la TAM (Tensión Arterial Media), por lo que hubo una correlación aparente entre el tipo o el grado de daño endotelial y la hipertensión materna.

En cuanto a las complicaciones en el resultado perinatal, la prematuridad iatrógena fue la más frecuente, seguida de hemorragia obstétrica.

En este estudio se realiza la diferencia entre las pacientes preeclámpticas de inicio temprano y de inicio tardío, donde si bien hay modificaciones placentarias a nivel morfológico en el primer grupo se presenten de forma más marcada.

CONCLUSIONES

La preeclampsia sigue siendo una complicación común del embarazo que conduce a aumentos inaceptables de la morbilidad y mortalidad fetal y materna, particularmente en los países en vías de desarrollo, como el nuestro. Los esfuerzos continúan para comprender mejor la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los hallazgos recientes sobre el papel de los factores antiangiogénicos circulantes nos ayudan a poder predecir mejor la enfermedad y desarrollar avances terapéuticos. El trabajo futuro debería conducir a esfuerzos renovados finalmente para explicar y tratar esta enfermedad compleja.

REFERENCIAS

1. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019;133:e1–25.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, et al., “Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis,” *The Lancet Global Health*, vol. 2, no. 6, pp. e323–e333, 2014.
3. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, and Say L. “Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review,” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 170, no. 1, pp. 1–7, 2013.
4. Mayrink J, Costa ML and Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *The Scientific World Journal* 2018:1-9.
5. Meviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufile M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004; 115:134-147.
6. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:283e5.
7. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997;277: 1669e72.
8. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. *Am J Pathol* 2000;157:2111-22.
9. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta* 2006; 27:939-958.
10. Genbacev O, Joslin R, Damsky CH, Polliotti BM, Fisher SJ. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion *in vitro* and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J Clin Invest* 1996; **97**:540-550.
11. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Trophoblast Res* 2000;14:S25e30.
12. Soghomonians A, Barakat AI, Thirkill TL, Blankenship TN, Douglas GC. Effect of shear stress on migration and integrin expression in macaque trophoblast cells. *Biochim Biophys Acta* 2002;1589:233e46.

13. Fernández PL, Merino MJ, Nogales FF, Charonis AS, Stetler-Stevenson W, Liotta L. Immunohistochemical profile of basement membrane protein and 72 kilodalton Type IV collagenase in the implantation placental site. *Lab Invest* 1992;66:572-9.
14. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishing Inc, 1994.
15. Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 46:266-273.
16. King A, Loke YW. Differential expression of blood-group- related carbohydrate antigens by trophoblast subpopulations. *Placenta* 1988; **9**: 513–521.
17. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault EA, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation. The role of PECAM-1 in normal pregnancy, pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Am J Pathol* 2001; **158**: 1713–1721.
18. Burrows TD, King A, Loke YW. Expression of adhesion molecules by endovascular trophoblast and decidual endothelial cells – implications for vascular invasion during implantation. *Placenta* 1994; **15**: 21–33.
19. Labarrere C, Faulk WP. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and HLA-DR antigens are expressed on endovascular cytotrophoblasts in abnormal pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1995; **33**: 47–53.
20. Rajakumar A, Whitelock KA, Weissfeld LA, Daftary AR, Markovic N, Conrad KP. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2 alpha, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod* 2001; 64:499-506.
21. Caniggia I, Grisaru-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M, Lye SJ. Inhibition of TGFB β 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest* 1999; **103**:1641-1650.
22. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN, Barber A, Lyall F. Transforming growth factor expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta* 2002; **23**:44-58.
23. Lala PK, Hamilton GS. Growth factors, proteases and protease inhibitors in the maternal-fetal dialogue. *Placenta* 1996;**17**:545-555.
24. Walsh SW. “Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production,” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 152,

no. 3, pp. 335–340, 1985.

25. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Utero- placental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; **4**: 397–414.

26. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; **350**:672–683. see comment. [PubMed: 14764923]

27. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, Group CS. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; **355**:992–1005. [see comment][erratum appears in *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;**355**(17):1840].

28. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR et al., “Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: Longitudinal prospective study,” *Hypertension*, vol. 61, no. 6, pp. 1289–1296, 2013.

29. Zakhary R, Gaine SP, Dinerman JL, Ruat M, Flavahan NA, Snyder SH. Hemeoxygenase 2: endothelial and neuronal localization and role in endothelium-dependent relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 795–798.

30. Barber A, Robson SC, Myatt L, Bulmer JN, Lyall F. Hemeoxygenase expression in human placenta and placental bed: reduced expression of placenta endothelial HO-2 in preeclampsia and fetal growth restriction. *FASEB J* 2001; **15**: 1158–1168.

31. Lala PK, Graham CH. Mechanisms of trophoblast invasiveness and their control: the role of proteases and protease inhibitor. *Cancer Metastasis Rev* 1990; **9**:369-379.

32. Librach CL, Feigenbaum SL, Bass KE et al. Interleukin-1 beta regulates human cytotrophoblast invasion *in vivo*. *J Biol Chem* 1994;**264**:125-131.

33. Bischof P, Haenggeli L, Campana A. Effect of leukemia inhibitory factor on human cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway. *Am J Reprod Immunol* 1995b; **34**:225-230.

34. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M *et al*. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Path* 1997; **151**: 1809–1818.

35. Chumbly G, King A, Robertson K, Holmes N, Loke YW. Resistance of HLA-G and HLA-A2 transfectants to lysis by decidual NK cells. *Cell Immunol* 1994; **155**:312-

322.

36. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T et al. The expression of human leukocyte antigen-G on trophoblasts abolishes the growth-suppressing effect of interleukin-2 towards them. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41:153-158.

37. Goldman-Wohl DA, Ariel I, Greenfield C et al. Lack of human leucocyte antigen-G expression in extravillous trophoblast is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:88-95.

38. DiFederico E, Genbacev O, Fisher FJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* 1999; **155**:293-301.

39. Cynthia S. Roland, Jian Hu, Chun-E Ren et al. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2015.

40. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ (2002) Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res* 90(12):1274–1281.

41. Guller S (2009) Role of the syncytium in placenta-mediated complications of preeclampsia. *Thromb Res* 124(4):389–392.

42. Narasimah A, Vasudeva DS (2011) Spectrum of changes in placenta in toxemia of pregnancy. *Indian J Pathol Microbiol* 54(1):15–20.

43. Tenney B, Parker F (1940) The placenta in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 39(6):1000–1005.

44. Huang Q, Li J, Wang F, Oliver MT, Tipton T, Gao Y, Jiang SW (2013) Syncytin-1 modulates placental trophoblast cell proliferation by promoting G1/S transition. *Cell Signal* 25(4):1027–1035.

45. Sankar KD, Bhanu PS, Kiran S, Ramakrishna BA, Shanthi V (2012) Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study. *Anat Cell Biol* 45(2):86–91.

46. Sodhi S, Mohan H, Jaiswal TS, Mohan PS, Rathee S (1990) Placental pathology in preeclampsia eclampsia syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 33(1):11–16.

47. Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y (1982) Morphologic changes in the hypertensive placenta. *Contrib Gynecol Obstet* 9:58–75.

48. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Mauruo T

(2002) Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 186(1):158–166.

49. Salgado S, Salgado M (2011) Structural changes in pre-eclamptic and eclamptic placentas—an ultrastructural study. *J Coll Physicians Surg Pak* 21(8):482–486.

50. Jones CJ, Fox H (1980) An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal pre-eclampsia. *Placenta* 1(1):61–76.

51. MacLennan AH, Sharp F, Shaw-Dunn J (1972) The ultrastructure of human trophoblast in spontaneous and induced hypoxia using a system of organ culture. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 79(2):113–121.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO TITULADO:

“Cambios Histopatológicos Placentarios en Embarazos de Término con Preeclampsia con Criterios de Gravedad”

Investigador principal: Dr. Alberto Olivares Huerta

Investigadores participantes: Dra. Yedid Medina Nava

Dirección y teléfonos de contacto del investigador principal:

Dr. Balmis No. 148 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

CP 06720. Teléfono 2789 2000, ext.1635. Celular 55 6070 8113.

Patrocinador de estudio: no requiere.

Versión de consentimiento informado y fecha de su preparación: versión 1, 24 de febrero de 2019.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

El proyecto de investigación corresponde a: un riesgo mínimo.

Información General de la Investigación e invitación

La placenta es un órgano importante para el mantenimiento del embarazo y la supervivencia del feto, pero cuando no se desarrolla adecuadamente se relaciona a enfermedades como Preeclampsia (elevación de la presión arterial durante el embarazo). El presente estudio tiene como objetivo conocer la estructura de la placenta a nivel histológico (microscópico)

en mujeres que presentan la forma grave de la enfermedad. Por tal motivo, se le invita a participar.

Su participación en la Investigación y Procedimientos

La realización del estudio histológico (microscópico) de la placenta se realiza de forma rutinaria en todas las mujeres con preeclampsia en la Institución. Sin embargo, en esta ocasión se le realizará una visualización más detallada en busca de todas las alteraciones que se desarrollaron.

Si Usted está de acuerdo en participar en este estudio, se le pedirá sólo lo siguiente:

- a. Firmar esta carta donde expresa su voluntad de participar.
- b. Contestar un cuestionario que el investigador le leerá.
- c. Aceptar se realice la revisión más detallada de su placenta.

Posibles Riesgos y Molestias

La colecta de la placenta no genera ningún riesgo para Usted o su bebé, ya que sólo se vaciará en un recipiente para su transporte después de su alumbramiento (nacimiento de la placenta).

Beneficios que podrían obtenerse de esta Investigación

Su participación en esta investigación no le beneficiará directamente, ya que no generará ninguna compensación económica o de otra naturaleza. Los beneficios de este estudio consistirán únicamente en la generación de conocimiento que puede ayudar a conocer que daños ocurren en la placenta y que se asocian a mecanismos implicados en la enfermedad. Por ello, también se le pregunta al final de esta carta, si está de acuerdo en que el material colectado pueda ser usado en otros protocolos de investigación complementarios al presente estudio.

Abandono de la Investigación

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede retirar su consentimiento de participar en cualquier momento, sin que esto afecte su atención médica presente o futura o la de su bebé. Además, Usted no tiene que dar explicaciones de su decisión de abandonar el estudio si así lo desea.

Confidencialidad, manejo de su Información y destino del material colectado

Toda la información obtenida en este estudio se mantendrá de manera estrictamente confidencial. Su nombre no será mencionado en ninguna de las publicaciones derivadas de este trabajo.

La placenta se estudiará en el servicio de Patología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", donde se usarán para visualizar los cambios que en ella se observen. Después de acabar los objetivos de este estudio, el material ya procesado se almacenará en congelación en el mismo Instituto durante 5 años para verificación de resultados o para otros posibles estudios futuros (en caso de que Usted así lo autorice), bajo resguardo de la Dra. Thelma Rizo Pica. El tejido que no se utilice será incinerado y no se utilizará para generar líneas celulares permanentes o inmortales.

Proporción de Información obtenida durante el Estudio

Si durante el estudio usted tiene alguna duda con respecto al estudio, está en su derecho de preguntar y cualquier duda será contestada.

Compensación (consideraciones económicas)

No existirá ningún tipo de compensación o incentivo por su participación en este estudio. De igual forma, si existieran gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Declaración del Consentimiento Informado (Conclusiones)

Por favor marque la opción que corresponda.

1. ¿Usted ha leído y entendido la presente forma de consentimiento? si no
2. ¿Usted está de acuerdo en participar en este estudio de investigación? si no
3. ¿Usted ha hecho todas las preguntas que ha querido y le han sido respondidas? si no
4. ¿Usted está de acuerdo en donar de forma voluntaria su placenta? si no
5. ¿Usted está de acuerdo en que sus muestras se usen también en otros estudios futuros relacionados o no con esta investigación? si no
6. ¿Entiende Usted que su participación es voluntaria y que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión sin que esto afecte su atención? si no

Su forma al final de este documento también indica que ha recibido un duplicado de este consentimiento informado.

ACUERDO DE LA VOLUNTARIA

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo _____, con número de expediente _____ acepto participar en el estudio titulado:

En caso de que necesite contactarnos

Si Usted tuviera alguna pregunta relacionada con la investigación, Usted puede llamar al Dr. Alberto Olivares Huerta al celular 55 6070 8113, Dra. Yedid Medina Nava al celular 722 469 5101. Si tuviera alguna duda o pregunta sobre sus derechos en este estudio, Usted puede llamar a la Dra. María del Carmen Dubón Peniche, Presidente del Comité de Ética en Investigación al tel. 27892000 ext. 1164.

Usted puede solicitarnos los resultados o las conclusiones del estudio, así como la publicación final del mismo. Sin embargo, es necesario saber que la investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

Autorizo que los resultados correspondientes a las mediciones realizadas se usen para publicaciones científicas relacionadas con este estudio, a condición de que toda la información relacionada con mi identidad sea confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Nombre y firma del paciente o responsable legal (la firma puede ser sustituida por huella digital): _____

Nombre y firma del testigo 1: _____

Dirección: _____

Relación que guarda con la paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2: _____

Dirección: _____

Relación que guarda con la paciente: _____

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal, otro en poder del investigador y el tercero se integrará al expediente clínico. Queda entendido que la Dirección de Investigación, o los Comités podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario. Este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años.

(El presente documento es original y consta de 4 páginas)

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS MEDICINA MATERNO FETAL

NOMBRE DE LA PACIENTE: _____

ECU: _____ FOLIO PATOLOGÍA: _____

Edad materna (años): _____ Edad gestacional al finalizar el embarazo (semanas): _____

Gestaciones: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____ Ectópico: _____

T/A sistólica (mmHg): _____ T/A diastólica (mmHg): _____ TAM: _____

Criterios clínicos de severidad reportados: _____

IP A Uterina derecha: _____ IP A Uterina izquierda: _____

Tiempo de exposición de Sulfato de Magnesio (min): _____

Número de dosis de esteroide: _____ Cumplió latencia: 1= si, 0= no _____

Motivo de la interrupción: _____

Neonato: Sexo (0= femenino, 1= masculino): _____ Peso(g): _____

Talla (cm): _____ Capurro (semanas): _____ Apgar a los 5 min: _____

Complicación neonatal al nacimiento: _____

ASA: 1=sí 0=no

Calcio: 1=sí 0=no

Metformina: 1=sí 0=no

Otro suplemento: 1=sí 0=no ¿Cuál? _____

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PATOLOGÍA

NOMBRE DE LA PACIENTE: _____

ECU: _____

NÚMERO QUIRÚRGICO: _____

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: _____

EDAD GESTACIONAL: _____

PLACENTA:

Peso : _____ Medidas: _____

CORDÓN:

Longitud de cordón: _____ Espiral de cordón: _____

Inserción del cordón: _____

Vasos del cordón: _____

Color del cordón: _____ Translucidez: _____

Anormalidades: _____

MEMBRANAS:

Color: _____ Translucidez: _____ Borde de ruptura: _____

DISCO PLACENTARIO

Superficie: _____ Cara Fetal: _____

Vasos inserción: _____

Cara materna: Color: _____ Completa: _____

Cotiledones: _____ Degeneración hidrópica: _____

Áreas de infarto: _____ Áreas de calcificación: _____

Áreas de fibrina: _____ Otros: _____

MICROSCOPIA

Hiperplasia sincitial: _____

Depósito de Fibrina: _____

Hipervascularidad: _____

Microcalcificación: _____

Hemorragia del estroma: _____

Fibrosis: _____

Trombosis: _____

Degeneración hidrópica: _____

Otros cambios: _____

