



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES PLACENTARIAS EN EMBARAZOS
CON DIAGNÓSTICOS DE RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL EN
FETOS CON TRISOMÍA 21 Y FETOS EUPLOIDES”**

T E S I S

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

PRESENTA

DR. PEDRO EBER CHAVEZ SANCHEZ

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Profesora Titular del curso de Especialización en Medicina Materno Fetal

DRA. MARIA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA

Asesora de Tesis

DRA. MARIA YOLOTZIN VALDESPINO VAZQUEZ

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES

Asesores Metodológicos



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

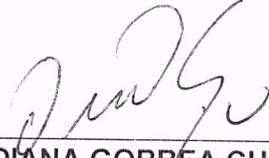
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

TIÍTULO DE TESIS

“Caracterización de las Lesiones Placentarias en Embarazos con Diagnóstico de Restricción del Crecimiento Fetal en Fetos con Trisomía 21 y Fetos Euploides”



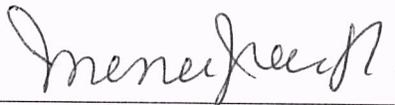
DRA. VIRIDIANA GORBÉA CHÁVEZ

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



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

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



NOMBRE: MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA

Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



NOMBRE: SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Asesora Metodológica
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



NOMBRE: BERENICE VELÁZQUEZ TORRES

Asesora Metodológica
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



NOMBRE: DRA MARÍA YOLOTZIN VALDESPINO VAZQUEZ

Asesora Metodológica
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Índice

Resumen	2
Abstract	2
Antecedentes	3
Materiales y métodos	4
Resultados	6
Discusión	9
Conclusión	12
Referencias	12
Anexos	17

Caracterización de las Lesiones Placentarias en Embarazos con Diagnóstico de Restricción del Crecimiento Fetal en Fetos con Trisomía 21 y Fetos Euploides.

Título corto. Lesiones Placentarias en Trisomía 21 y Restricción del Crecimiento Fetal

Placental lesions in pregnancies with trisomy 21 and fetal growth restriction

Short title. Placental lesions in trisomy 21 and fetal growth restriction

Pedro E. CHÁVEZ-SÁNCHEZ ¹, María J. RODRIGUEZ-SIBAJA ¹, Sandra ACEVEDO-GALLEGOS ¹

¹ Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, Ciudad de México.

*** Correspondencia:**

María J. RODRIGUEZ-SIBAJA, Departamento de Medicina Materno-Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales 800, Lomas - Virreyes, Miguel Hidalgo, 11000, Ciudad de México, México. Tel: + 52 (55) 5520-9900

Agradecimientos. Los autores agradecen al equipo de los departamentos de Medicina Materno Fetal, patología y genética del INPer por su compromiso y trabajo diario.

Financiación. Este trabajo no fue financiado por ninguna institución pública o privada.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés vinculado a la investigación

Resumen:

Introducción: La T21 presenta un fenotipo diverso asociado a una elevada morbimortalidad perinatal. Hay escasez de datos sobre el desarrollo placentario en estos fetos, por lo que, un enfoque en la evaluación de los modelos disponibles en placentas, usando la terminología actual, proporcionarían datos valiosos que establezcan pautas en el manejo y seguimiento de estos fetos. *Materiales y Métodos:* Se realizó un estudio de casos y controles en 48 fetos con RCF, comparándose las lesiones placentarias y alteraciones Doppler entre fetos con trisomía 21 y euploides. *Resultados:* Las alteraciones Doppler de la AU se presentaron en el 100% de los fetos con T21 y RCF, 60% presentaron alteraciones de la diástole. Se observó una mayor prevalencia de MVA en todos los grupos, excepto en grupo con T21 y alteraciones Doppler, donde el 80% de estos presentó maduración vellosa retardada. La frecuencia de lesiones por MVF fue baja en todos los grupos. *Conclusiones:* La MVR y el aumento de la resistencia de la AU, están relacionadas con una reducción significativa del recuento de arterias musculares y proporción de arterias/ vellosidades. Estas alteraciones contribuyen a una disminución del transporte de elementos esenciales en el crecimiento y desarrollo de estos fetos.

Palabras Clave: Restricción del crecimiento, trisomía 21, lesiones placentarias

Abstract:

Introduction: T21 presents a diverse phenotype associated with high perinatal morbidity and mortality. There is a paucity of data on placental development in these fetuses, so a focus on the evaluation of available models in placentas, using current terminology, would provide valuable data that establish guidelines in the management and monitoring of these fetuses. *Materials and Methods:* A case-control study was carried out in 48 fetuses with FGR, comparing placental lesions and Doppler alterations between fetuses with trisomy 21 and

euploid. *Results:* UA Doppler alterations occurred in 100% of the fetuses with T21 and FGR, 60% presented diastole alterations. A higher prevalence of MVA was observed in all groups, except in the group with T21 and Doppler alterations, where 80% of these presented delayed hairy maturation. The frequency of MVF injuries was low in all groups. *Conclusions:* MVR and increased UA resistance are related to a significant reduction in muscle artery count and artery/ villus ratio. These alterations contribute to a decrease in the transport of essential elements in the growth and development of these fetuses.

Key Words: Growth restriction, trisomy 21, placental lesions

Antecedentes

El Síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente, con una prevalencia estimada de 1:1000-1100 nacidos vivos (1, 2). Estos fetos presentan un fenotipo diverso asociado a una elevada morbimortalidad perinatal (3), dentro de las que resalta una mayor prevalencia restricción del crecimiento fetal (RCF) (4). Este desenlace se ha relacionado con un potencial de crecimiento disminuido, sin embargo, podría presentarse también como consecuencia de disfunción placentaria (5).

Estudios in vitro y observaciones histológicas han reportado alteraciones en la placentación de fetos con trisomía 21 (T21), las cuales se han relacionado con aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y acortamiento de los telómeros asociados con ésta aneuploidía (6-8), sin embargo, la evidencia sobre el desarrollo placentario en estos fetos es escasa. (9, 10).

La evaluación por ecografía Doppler de los lechos vasculares venosos y arteriales fetales se ha propuesto como una herramienta para identificar a aquellos fetos pequeños como

consecuencia de insuficiencia placentaria (11); la evaluación de la arteria umbilical (AU) y arterias uterinas (Aut) permiten una evaluación indirecta de la resistencia vascular placentaria (12), mientras que la dilatación de la vasculatura cerebral se traduce en un mecanismo de adaptación a la hipoxia (12). Se ha reportado que las alteraciones en la AU son más prevalentes en fetos con T21 (13), proponiéndose incluso que este hallazgo podría considerarse como una variante normal en este grupo de fetos (14). Sin embargo, la evidencia sobre esto es escasa (15), por lo que el hallazgo de alteraciones en la evaluación Doppler en un feto con T21 y evidencia de RCF podría generar confusión con respecto a su vigilancia y manejo (16).

El reconocimiento de las alteraciones placentarias en fetos con T21 y RCF es importante para optimizar el manejo de este grupo de fetos (16). El objetivo de esta investigación es describir los hallazgos histopatológicos en placentas de fetos con T21 que desarrollaron RCF y los observados en placentas de fetos euploides con RCF, utilizando la terminología actual para la descripción de la patología placentaria (17).

Materiales y Métodos

Diseño de estudio

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo, en el departamento de medicina materno fetal del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de la Ciudad de México, en el periodo comprendido entre Enero de 2017 a Marzo de 2021. Se incluyeron todas las placentas de fetos con T21 corroborado por cariotipo pre o postnatal y diagnóstico de RCF definido como peso fetal estimado fetal (PFE) menor al percentil 3 para la edad gestacional con o sin alteraciones en la evaluación Doppler (12). Como controles se incluyeron las placentas de fetos euploides con diagnóstico de RCF, pareados 1 a 1 con los casos de acuerdo con la

evaluación Doppler en el último ultrasonido y la edad gestacional al nacimiento. Se excluyeron pacientes con gestación múltiple y fetos con defectos congénitos mayores, así como aquellas placentas en las que no se realizó un análisis histopatológico completo.

Todas las evaluaciones fueron realizadas por médicos especialistas en medicina materno fetal, en equipos comercialmente disponibles (GE Voluson 730 Expert, Voluson E8) y de acuerdo con los planos estandarizados para la fetometría (18) y evaluación Doppler (19- 21). El PFE se estimó de acuerdo con la fórmula de Hadlock II (18) y el valor observado se comparó con las curvas de percentiles derivadas de esta fórmula (22). Se evaluó el índice de pulsatilidad (IP) de AU, arteria cerebral media (ACM), AUt y la relación entre la AU y ACM definida como índice cerebro-placentario (ICP) y se utilizaron como referencia los percentiles para la edad gestacional (19- 21). Para la AU y AUt se consideró como anormal un $IP >$ percentil 95 para la edad gestacional, mientras que para la ACM e ICP un $IP <$ percentil 5 para la edad gestacional se consideró alterado (19- 21).

Se identificaron 4 subgrupos de acuerdo con los hallazgos de la evaluación Doppler en el último ultrasonido. El grupo 1 se conformó por las placentas de fetos con T21 y éste se dividió a su vez en un subgrupo con Doppler normal (1A) y otro con Doppler alterado (1B). El grupo 2 se conformó por las placentas de fetos euploides y se subdividió también en 1A y 1B de acuerdo con la ausencia o presencia de alteraciones en la evaluación Doppler respectivamente.

Los datos demográficos, historial médico y resultados perinatales se extrajeron de los expedientes médicos electrónicos. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética e

investigación del INPer y se adhiere a las recomendaciones STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) (23).

Descripción de la patología placentaria

La patología placentaria se definió de acuerdo con el consenso del Workshop de Placenta de Amsterdam 2016 (17) (Tabla 1), y el análisis fue realizado por médicos patólogos experimentados adscritos al servicio de patología del INPer. El análisis macro y microscópico de placentas incluyó cordón umbilical, membranas y parénquima.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se integraron en una base de datos y se evaluaron posteriormente en el paquete estadístico IBM SPSS versión 20.0. Se realizó estadística descriptiva para la identificación de los grupos de trabajo: para variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia expresadas en porcentajes y para las cuantitativas medidas de tendencia central (media, mediana), así como medidas de dispersión (desviación estándar, intervalos).

Resultados

Características generales

Durante el periodo de estudio se identificaron 24 pacientes con T21 y diagnóstico de RCF, los cuales se parearon con 24 pacientes más de acuerdo con los criterios de inclusión. La distribución por grupos de acuerdo con la evaluación Doppler y las características de la población se describen en las Tablas 2, 3 y 4 respectivamente.

De los 24 fetos con T21 estudiados, 8 se diagnosticaron por cariotipo prenatal y 16 con cariotipo postnatal. El 45% (11/24) presentó algunas alteración estructural, dentro de estos destacan 9 casos de cardiopatías (comunicación interventricular, comunicación

interauricular, tetralogía de Fallot, septum interatrial aneurismático, y canal AV); se reportó un caso dilatación pielocalicial y otro más de atresia esofágica.

Se observaron alteraciones Doppler en 41% de ambos grupos (Tabla 4). La alteración de la AU fue el hallazgo más prevalente en el grupo de T21, con el 100% de los casos, contrastando con el 40% de los fetos del grupo euploide. Además, las alteraciones de la onda diastólica se observaron únicamente en el grupo de T21, encontrándose ausente en el 30% de los fetos y reversa en el 30%. La prevalencia de alteraciones de la ACM fue similar en ambos grupos, mientras que las alteraciones del ICP fueron más frecuentes en el grupo de T21 (100% vs 30%). El 80% en el grupo euploide presentó alteración en las AUt, mientras que este hallazgo se observó únicamente en el 10% del grupo con T21.

La edad materna promedio fue mayor en el grupo con T21 en comparación con el grupo euploide (35.1 años vs 27.9 años). Algunas de las patologías maternas asociadas con insuficiencia placentaria como obesidad, enfermedades autoinmunes, diabetes pregestacional, hipertensión crónica y tabaquismo tuvieron una distribución similar entre grupos (Tabla 3). La prevalencia de preeclampsia fue mayor en el grupo 2 o euploide (20.8% vs 12.5%), mientras que la diabetes gestacional fue más prevalente en el grupo 1 (12.5% vs 0%).

El intervalo promedio de tiempo promedio transcurrido entre la última evaluación ultrasonográfica y el momento del nacimiento fue de 1.3 días en el grupo 1 y 1.1 días en el grupo 2. La edad gestacional promedio al momento del nacimiento fue la misma para ambos grupos y la vía de resolución más frecuente fue la abdominal. El sexo femenino fue mas frecuente y el promedio de peso al nacimiento fue similar en ambos grupos

(1985 gr vs 1938 gr) (Tabla 4). No se registró ninguna muerte intrauterina o neonatal temprana o puntajes de Apgar por debajo de 7 a los 5 minutos

Lesiones Placentarias

Las lesiones secundarias a mala perfusión vascular materna (MVM) fueron las más prevalentes en todos los grupos (Tabla 5). Los hallazgos macroscópicos de MVM, específicamente la hipoplasia placentaria definida como un peso por debajo del percentil 19 para la edad gestacional y un cordón umbilical delgado (diámetro < 8 mm), fueron las alteraciones encontradas con mayor frecuencia. Solo las placentas del grupo 1 o aneuploide mostraron zonas de hemorragia retroplacentaria, observándose un caso en cada subgrupo y únicamente se observaron infartos en el subgrupo 2B. Los hallazgos microscópicos de MVM especialmente la maduración acelerada tuvieron una mayor frecuencia en el 2B (70%) vs el 1B (20%); en contraste, estas tuvieron una distribución similar entre los subgrupos con Doppler normal. La arteriopatía decidual mostró una distribución similar a la descrita para la maduración acelerada, observándose una mayor frecuencia en el subgrupo 2B, en comparación con el grupo 1B (30% vs 10%), con distribución similar en los subgrupos con Doppler normal. La maduración retardada fue notablemente más frecuente en el grupo 1 (33% vs 8.3%), siendo más evidente en el subgrupo 1B (70% vs 14.3%). No se mostraron diferencias para la villitis de origen desconocido.

Los hallazgos relacionados con mala perfusión vascular fetal (MVF) tuvieron una baja frecuencia de presentación en todos los grupos, destacando que, sólo las placentas de los grupos con Doppler anormal mostraron vellosidades avasculares y depósitos intramurales

de fibrina, mientras que la obliteración vascular únicamente se observó en los grupos con Doppler normal.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio sugieren que las alteraciones Doppler observadas en fetos con T21 y RCF se presentan en ausencia de evidencia histológica de insuficiencia placentaria. Estos resultados son consistentes con los de estudios anteriores que analizaron placentas de fetos con T21 y RCF asociado a alteraciones en la AU (11, 13, 14). La evaluación de la resistencia en la AU en fetos con T21, demuestra un incremento del IP en el 42% de los casos durante el segundo y tercer trimestre, con un aumento del 32.9% al 63.5% entre estos dos periodos (11). Los hallazgos anormales del Doppler de AU se han asociado con alteraciones en la función placentaria de fetos con cromosopatías y a una mayor tasa de RCF (14). Un análisis cuantitativo de la vasculatura placentaria de fetos con T21 en el segundo y tercer trimestre, encontró una correlación de las formas de onda Doppler anormales en la AU y una reducción significativa en el recuento de arterias musculares, aunque el número de placentas fue pequeño (15). Nuestros resultados muestran un 100% de alteraciones Doppler de la AU y el 60% formas anormales de la onda, consistentes en diástole reversa o ausente, en fetos con RCF, lo cual corrobora los hallazgos previos. Existe evidencia de un incremento de la resistencia en el flujo de la AU al final de la gestación, y la relación de estos hallazgos con lesiones placentarias en fetos con RCF y T21, sin embargo estas pueden presentarse en ausencia de alteraciones Doppler.

La histología de las placentas con T21 se ha caracterizado por hipovascularidad de las vellosidades, citotrofoblasto intraestromal, persistencia de glóbulos rojos nucleados y predominio de CT mononucleares de dos capas, lo que sugiere una MVR (10, 14, 24). Este

hallazgo se ha atribuido al incremento en el estrés oxidativo que limita la fusión del citotrofoblasto al sincitiotrofoblasto y por lo tanto la función endocrina y metabólica de este tejido (25, 26), así como a una mayor expresión de genes que inducen apoptosis y acortamiento de telómeros (27, 28), resultando finalmente en una MVR (28). Esto coincide con nuestras observaciones, ya que la MVR fue la lesión placentaria microscópica más frecuentemente observada en el grupo con T21.

Un análisis histopatológico de placentas trisómicas que incluyó 16 placentas con T21, mostró un 62.5% de MVR (29). Estas placentas presentaron dos tipos de MVR, una con múltiples vasos anormales y otra con escasez de conexiones vasculares (29). Manifiestas en dos secciones del árbol veloso, cerca de las vellosidades intermedias inmaduras que se transforman en vellosidades del tallo, y cerca de la zona de transformación de las vellosidades intermedias maduras a vellosidades terminales (30). Siendo más profundas si se manifiestan en el desarrollo temprano de la placenta y relacionadas con pérdida gestacional (30). En comparación con nuestros resultados, la mayoría de los fetos estudiados se encontraban en el tercer trimestre de la gestación, por lo que es probable que la profundidad de estas lesiones placentarias haya permitido continuar con la gestación. Las dos secciones del árbol veloso afectadas coinciden con el aumento de la resistencia de la AU y la alteración en el flujo vellositario, resultando en una alteración en el transporte de elementos esenciales para el desarrollo y crecimiento fetal.

Las lesiones por MVF se asocian con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, que incluyen muerte fetal, convulsiones y déficit neurológico a largo plazo (31). Un hallazgo relevante de la revisión hecha por Arizawa fue que en el 25% de los casos se identificó coriorrexia vascular, la cual ha sido relacionada con puntajes más bajos de Apgar y

sufrimiento fetal (29). Las placentas estudiadas no presentaron esta lesión, con excepción de un caso en el grupo 1B, esto puede explicarse al número de placentas estudiadas, además, no se presentaron diferencias en los puntajes de Apgar entre los grupos. Otro análisis patológico de placentas en 10 casos de T21 (cuatro nacidos vivos, seis mortinatos) nacidos entre las 16 y 40 semanas de gestación, demostró coriorrexia vascular, en aproximadamente el 80% de las placentas con T21 en comparación con sólo el 5% en las placentas euploides (32). Por lo que la coriorrexia vascular también se asocia con muerte fetal y restricción del crecimiento fetal (32). A diferencia de nuestras placentas, no se encontró una prevalencia tan alta como la reportada, esta diferencia podría explicarse a que no se presentó ningún caso de muerte perinatal, apoyando los hallazgos reportados en la literatura. En general, la prevalencia de lesiones por MVF fue baja en los grupos, probablemente relacionado al número de placentas estudiadas y a la severidad de las lesiones observadas.

Ante la relativa escasez de datos sobre el desarrollo placentario en fetos con síndrome de Down, recomendamos que la evaluación histológica de las lesiones placentarias se haga de forma rutinaria. Es relevante la comparación de las lesiones placentarias en fetos con T21 con euploides de la misma edad gestacional, dados los cambios a lo largo de la gestación, usando la terminología internacional actual, lo que permite una mejor interpretación de nuestros resultados. Además, la descripción de estas lesiones en placenta cercanas al término del embarazo proporciona datos relevantes sobre el origen placentario de la RCF en T21, lo que podría establecer pautas en el manejo de estos fetos. Ante la evidencia de lesiones placentarias presentes en fetos al término del embarazo, las cuales están relacionadas con muerte perinatal, es relevante la vigilancia de otros datos de insuficiencia placentaria, como son el volumen de líquido amniótico, perfil biofísico y registro cardiotocográfico.

Consideramos que la naturaleza de nuestro diseño y el número de fetos estudiados es una limitante para hacer inferencias sobre el manejo de estos fetos. Proponemos realizar estudios longitudinales que describan mejor la correlación entre los hallazgos en la evaluación Doppler y los resultados perinatales adversos. Es posible que el origen y la severidad de la RCF en T21 sean distintas a las descritas en fetos euploides, por lo que es necesario realizar series más grandes donde se analicen diversos puntos anatómicos placentarios relevantes en el origen placentario de la RCF.

Conclusión

La MVR podría considerarse un mecanismo fisiopatológico clave en el origen de la RCF, que consiste en la reducción significativa del recuento de arterias musculares y proporción de arterias/ vellosidades. También, el aumento de la resistencia de la AU se correlacionaron estrechamente con la reducción del recuento de pequeñas arterias musculares. Por esto, podemos inferir que la MVR y el aumento de la resistencia de la AU en estos fetos, pueden contribuir a una disminución del transporte de elementos esenciales en el crecimiento y desarrollo de estos fetos, estableciendo que, la placenta parece ser otro órgano fetal cuya estructura y función se ven afectadas negativamente por un cariotipo anormal.

Referencias

1. De Graaf, G., Buckley, F., Dever, J., & Skotko, B. G. (2017). Estimation of live birth and population prevalence of Down syndrome in nine U.S. states. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(10), 2710–2719.
2. Sierra Romero, M. del C., Navarrete Hernández, E., Canún Serrano, S., Reyes Pablo, A. E., & Valdés Hernández, J. (2014). Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 71(5), 292–297.
3. Antonarakis SE. (2017) Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat Rev Genet.*, 18(3):147-163
4. Letourneau A, Antonarakis SE. (2012), Genomic determinants in the phenotypic variability of Down syndrome. *Prog Brain Res.*197:15-28.
5. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. (2016), Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 96(4):1509-1565.
6. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. (2013) Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 208(2):130.e1-130.
7. Amiel A, Fejgin MD, Liberman M, Sharon Y, Kidron D, Biron-Shental T. (2013) Senescence in amniocytes and placentas from trisomy 21 pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26(11):1086-1089.
8. Frendo JL, Vidaud M, Guibourdenche J, et al. (2000), Defect of villous cytotrophoblast differentiation into syncytiotrophoblast in Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(10):3700-3707

9. Pierce BT, Martin LS, Hume RF, Jr, Calhoun BC, Muir-Padilla J, Salafia CM. (2002), Relationship between the extent of histologic villous mineralization and stillbirth in aneuploid and euploid fetuses. *J Soc Gynecol Investig.* 9(5):290-293.
10. Roberts L, Sebire NJ, Fowler D, Nicolaides KH. (2000), Histomorphological features of chorionic villi at 10-14 weeks of gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancies. *Placenta.* 2000;21(7):678-683
11. Flöck A, Remig I, Müller A, Nadal J, Berg C, Gembruch U, et al: (2015) Conflicting umbilical artery Doppler findings in fetuses with trisomy 21. *Arch Gynecol Obstet, Sep;*292(3):613-7
12. Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A., Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 298–312. doi:10.1002/uog.22134
13. Wagner, P., Sonek, J., Hoopmann, M., Abele, H., Brucker, S., & Kagan, K. O. (2015). Increased Umbilical Artery Pulsatility Index in Third-Trimester Fetuses with Trisomy 21. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 39(2), 100–104.
14. Corry, E., Mone, F., Segurado, R., Downey, P., McParland, P., McAuliffe, F. M., & Mooney, E. E. (2016). Placental disease and abnormal umbilical artery Doppler waveforms in trisomy 21 pregnancy: A case-control study. *Placenta*, 47, 24–28.
15. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, et al, (1990), A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstetrics and Gynecology.* Jan;75(1):59-63.
16. Zur, R. L., Kingdom, J. C., Parks, W. T., & Hobson, S. R. (2019). The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*

17. T.Y. Khong, E.E. Mooney, I. Ariel, N.C.M. Balmus, T.K. Boyd, M. Brundler, H. Derricott, M.J. Evans, O.M. Faye-Petersen, J.E. Gillan, A.E.P. Heazell, D.S. Heller, S.M. Jacques, S. Keating, P. Kelehan, A. Maes, E.M. McKay, T.K. Morgan, P.G.J. Nikkels, W.T. Parks, R.W. Redline, I. Scheimberg, M.H. Schoots, N.J. Sebire, A. Timmer, G. Turowski, J.P.P. van derVoorn, I. van Lijnschoten, S.J. Gordijn, (2016) Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 140: 609e713.
18. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. (1984), Sonographic of Fetal Weight. *Radiology.* 150:535-540.
19. Arduini, D., & Rizzo, G. (1990). Normal values of Pulsatility Index front fetal vessels: A cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *Journal of Perinatal Medicine*, 18(3), 165–172.
20. Baschat, A. A., & Gembruch, U. (2003). The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 21(2), 124–127.
21. Hecher, K., Campbell, S., Snijders, R., & Nicolaides, K. (1994). Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 4(5), 381–390.
22. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study, (1985) *Am J Obstet Gynecol.* 151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4
23. Cevallos M, Egger M, Moher D, et al. (2014), STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology). In *Guidelines for reporting health research: a user's manual.* 169–79.

24. Wright A, Zhou Y, Weier JF, et al. (2004), Trisomy 21 is associated with variable defects in cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway. *Am J Med Genet A*. 130A(4):354-364
25. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-161
26. Massin N, Frenedo JL, Guibourdenche J, et al. (2002), Defect of syncytiotrophoblast formation and human chorionic gonadotropin expression in Down's syndrome. *Placenta*. 22, Suppl A:S93-7
27. Adams, A. D., Guedj, F., & Bianchi, D. W. (2019). Placental development and function in trisomy 21 and mouse models of down syndrome: Clues for studying mechanisms underlying atypical development. *Placenta*. (89), 58-66.
28. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. (2018) Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol*. 218(2S):S762-S773
29. Arizawa M, Nakayama M. (1992), [Pathological analysis of the placenta in trisomies 21, 18 and 13]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1992 Jan;44(1):9-13. Japanese. PMID: 1531850
30. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U et al (2011) Microscopic lesions of placenta and Doppler velocimetry related to fetal growth restriction. *Arch Gynecol Obstet* 284:1087–1093
31. Boyd T.K., Roberts D.J., Heerema-McKenney A. (2019) Fetal Vascular Malperfusion. In: Khong T., Mooney E., Nikkels P., Morgan T., Gordijn S. (eds) *Pathology of the Placenta*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5_25

32. Salafia CM, Burns JP, Wiley PS. (1989), The incidence of hemorrhagic endovasculitis is increased in cases of both liveborn and stillborn trisomy 21. *Am.J.Med.Genet.Suppl.* 45(4):A90.
33. Sander CM, Gilliland D, Richardson A, Foley KM, Fredericks J. (2005), Stillbirths with placental hemorrhagic endovasculitis: A morphologic assessment with clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 129(5):632-638. doi: OA4193.

Anexos

Tabla 1. Descripción de lesiones placentarias.

Lesión Placentaria	Descripción
Malperfusión Vascular Materna	
- Macroscópicos	
<i>Hipoplasia placentaria</i>	Peso por debajo del percentil 10 y/o un cordón delgado por debajo del percentil 10 u 8 mm de diámetro al término.
<i>Infarto</i>	Necrosis de una región de la placenta que puede contener una hemorragia central.
<i>Hemorragia retroplacentaria</i>	Acumulación de sangre en la superficie materna, con congestión y/o hemorragia dentro o compresión del parénquima subyacente.
- Microscópicos	
<i>Hipoplasia vellositaria distal</i>	Escasez de vellosidades en relación con las vellosidades del tallo circundante en dos tercios inferiores e implican al menos el 30% del espesor completo.
<i>Maduración vellosa acelerada</i>	Presencia de vellosidades hiper maduras pequeñas o cortas, acompañadas de un aumento de los nodos sincitiales y fibrina intervellosa.
<i>Arteriopatía decidual</i>	De localización diversa, ya sea a lo largo de la membrana o en la placa basal o en ambos. Los elementos incluyen aterosclerosis aguda, necrosis

fibrinoide con o son células espumosas, hipertrofia mural, perivasculitis crónica, ausencia de remodelación de la arteria espiral, trombosis arterial y persistencia de trofoblasto endovascular intramural en el tercer trimestre.

Malperfusión Vascular Fetal

Trombosis

Identificación de trombos arteriales o venosos en diversas ubicaciones: vasos umbilicales, placa coriónica o vasos del tallo, o cualquier combinación.

Vellosidad avascular

Hallazgo de focos de vellosidades terminales que muestran pérdida total de capilares y fibrosis hialina blanda del estroma.

Depósitos intramurales de fibrina

Depósito de fibrina o fibrinoide (subendotelial o intramuscular) dentro de la pared de grandes vasos fetales.

Obliteración de vasos del tallo

Engrosamiento marcado de la pared del vaso y la obliteración resultante de la luz vascular.

Ectasia vascular

Dilatación del lumen 4 veces mayor al diámetro normal.

Coriorrexis vascular

Vellosidades terminales que muestran coriorrexis de células fetales (eritrocitos nucleados, leucocitos, células endoteliales y/o

células estromales) con preservación del trofoblasto circundante.

Maduración Retardada

Población vellosa monótona con un número reducido de membranas vasculo-sincitiales, así como una capa continua de citotrofoblasto y capilares colocados en el centro.

Villitis de Origen Desconocido

Inflamación en donde no se logra identificar etiología, después de una búsqueda exhaustiva, como infecciones virales o agudas. Esta puede ser de bajo o alto grado, con daño vascular que van desde la afeción a su pared o la su regresión.

Tabla 2. Alteraciones en la evaluación Doppler

Grupo de estudio	Grupo 1	Grupo 2
	T21 (n=24)	Euploide (n=24)
Doppler normal, n	14	14
Doppler anormal, n	10	10
Alteraciones de vasos evaluados	Grupo 1 T21 (n=10)	Grupo 2 Euploide (n=10)
Arteria umbilical, n	10	4
- IP* > percentil 95	4	4
- Diástole ausente	3	-
- Diástole reversa	3	-
Arteria cerebral media	3	3
Índice cerebro-placentario	10	3
IPm+ AUt [†] > percentil 95	1	8

*IP= índice de pulsatilidad, +IPm= Índice de pulsatilidad medio,

[†]AUt= Arterias uterinas

Tabla 3. Características sociodemográficas de la población estudiada.

Característica	Trisomía 21 (N=24)	Euploides (N=24)
Edad materna (años), media (DE*)	35.1 (8.9)	27.9 (8.7)
Paridad, n (%)		
- Nuliparidad	7 (29.2)	12 (50)
- Multiparidad	17 (70.8)	12 (50)
IMC pregestacional >30, n (%)	4 (16.7)	3 (12.5)
Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo, n (%)	6 (25)	5 (20.8)
- Preeclampsia	3 (12.5)	5 (20.8)
- Hipertensión arterial crónica	3 (12.5)	2 (8.3)
Diabetes en el Embarazo, n (%)	3 (12.5)	-
- Diabetes Pregestacional	-	-
- Diabetes Gestacional	3 (12.5)	-
Enfermedad Autoinmune, n (%)	1 (4.1)	1 (4.1)
- Lupus Eritematoso Sistémico	1 (4.1)	1 (4.1)
- Tabaquismo, n (%)	-	1 (4.1)

DE* = Desviación estándar; IMC = Índice de masa corporal

Tabla 4. Características generales al nacimiento.

Característica	Trisomía 21 (N=24)	Euploides (N=24)
Edad gestacional al nacimiento (semanas), mediana (RIQ+)	35.6 (34.1-37.3)	35.6 (34.2-37.2)
- Nacimientos pretérmino, n (%)	16 (66.7)	16 (66.7)
- Nacimientos de término	8 (33.3)	8 (33.3)
Vía de nacimiento, n (%)		
- Vaginal	4 (16.6)	7 (29.1)
- Cesárea	20 (83.4)	17 (70.9)
Sexo del recién nacido, n (%)		
- Femenino	15 (62.5)	12 (50)
- Masculino	9 (37.5)	12 (50)
Peso al nacimiento (gramos), media (DE*)	1985 (420)	1938 (449)
Apgar a los 5 min > 7	24	24

DE* = Desviación estándar; RIQ+ = Rango intercuartil

Tabla 5. Lesiones placentarias por grupos de acuerdo con la evaluación Doppler

Lesión Placentaria	Trisomía 21		Euploides	
	Doppler	Doppler	Doppler	Doppler
	Normal	Anormal	Normal	Anormal
	(N=14)	(N=10)	(N=14)	(N=10)
MVM, n (%)	12 (85.7)	7 (70)	14 (100)	8 (80)
- Hipoplasia Placentaria	8 (57.1)	6 (60)	11 (78.6)	5 (50)
- Infarto	3 (21.4)	-	1 (7.1)	4 (40)
- Hemorragia Retroplacentaria	1 (7.1)	1 (10)	-	-
- Hipoplasia Velloso Distal	3 (21.4)	1 (10)	2 (14.3)	1 (10)
- Maduración Velloso Acelerada	6 (42.8)	2 (20)	6 (42.8)	7 (70)
- Arteriopatía Decidual	5 (35.7)	1 (10)	5 (35.7)	3 (30)
MVF, n (%)	2 (14.3)	3 (30)	3 (21.4)	2 (20)
- Trombosis	-	-	-	-
- Vellosidad Avascular	-	1 (10)	-	1 (10)
- Depósitos Intramurales de Fibrina	-	2 (20)	1 (7.1)	1 (10)

- Obliteración de Vasos del Tallo	1 (7.1)	-	1 (7.1)	-
- Ectasia Vascular	-	-	2 (14.3)	-
- Coriorrexis Vascular	1 (7.1)	-	-	-
Maduración Retardada, n (%)	2 (14.3)	7 (70)	1 (7.1)	1 (10)
Vellitis de Origen Desconocido, n (%)	1 (7.1)	1 (10)	1 (7.1)	-

N= Número, MVM = Malperusión vascular materna; MVF = Malperusión vascular fetal