

## ARTÍCULO

## Desórdenes hipertensivos asociados a desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta

Luzardo Antonio Canache Campos<sup>1</sup>, Olivar Castejón<sup>2</sup>

### RESUMEN

Para evaluar el desarrollo de la vellosidad de anclaje, en desórdenes hipertensivos del embarazo, asociados con desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta (DPGPN), en el laboratorio de microscopía electrónica de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo se examinaron 20 placentas, 17 con desórdenes hipertensivos y tres de embarazos normales, en el tercer trimestre, aplicándose protocolo con las variables que determinan tipos de vellosidades según su desarrollo y cambios degenerativos encontrados con microscopía de luz. Se encontró 91% de vellosidad troncal, 92% de intermedia madura, 28% de intermedia inmadura, 47% de terminales, 92% con membrana vásculosincitial periférica y 44% de membrana vásculosincitial central y notables cambios degenerativos como cambios fibrinoides en el 100%, igual la necrosis del trofoblasto, 96% de fibrosis estromal, 88% de edema y 74% de hemorragia; además 92% de trombosis, congestión vascular y cambios de la pared del vaso y más de seis vasos en las vellosidades en 52%. El espacio intervellous tiene importantes cambios como los depósitos de fibrina en 84%, la trombosis intervellousa en 76% y los infartos en 56%, estos cambios degenerativos son estadísticamente significativos. Conclusión: un acelerado crecimiento de la vellosidad empotrada en la placa basal o cercana a ella se evidencia en los resultados con simultáneos procesos indicativos de degeneración y desarrollo anormal en un ambiente de daño vellosito hipóxico extenso.

**Palabras clave:** desorden hipertensivo, desprendimiento, vellosidad placentaria, desarrollo placentario.

### ABSTRACT

#### Hypertensive disorders associated with severe abruption placentae

To evaluate the development of placental anchoring villi of the basal plate in hypertensive disorders of pregnancy associated with abruption placentae severe. Twenty placentas were examined. Seventeen patients with hypertensive disorders and three of normal pregnancy during the third trimester of gestation applying a protocol in order to determine types of villi according to their development and degenerative changes found with light microscopy. We found 91% of stem villi, 92% of intermediate mature villi, 28% of intermediate immature villi, 47% of terminal villi, 92% with peripheral and 44% vascular sincitial membrane and 44% central vascular sincitial membrane also remarkable degenerative changes, as fibrinoid deposits and trophoblastic necrosis in 100%, fibrous stroma 96%, edema 88% and hemorrhage 74%; moreover

92% off thrombosis, vascular congestion and changes vessel wall and mayor six vessel in 52%. Intervellous space have important changes as fibrin deposits in 84%, intervellous thrombosis 76% and intervellous attach 56%. All degenerative changes are statistically significant. Conclusion: An accelerated development of placental anchor villi or of other villous types near to basal plate were seen with simultaneous processes indicative of degeneration as extensive hypoxic villous damage and abnormal development.

**Key words:** hypertensive disorder, abruption placentae, placental villi placental development.

### INTRODUCCIÓN

La palabra placenta proviene del griego plakuos, que significa "torta" (1). Es imprescindible saber cómo se forma y desarrolla este insustituible órgano, conocer su anatomía y fisiología, para poder interpretar los eventos que se producen en las patologías a estudiar.

Una vez realizada la fecundación y la posterior fertilización mediante la unión de los dos pronúcleos el masculino y el femenino, dando origen al cigoto, se realizan una serie de eventos que da origen al desarrollo del blastocito, el cual se implanta entre los días séptimo y noveno (2).

Mientras se producen estas etapas del desarrollo en la trompa de Falopio, simultáneamente en el endometrio se producen una serie de modificaciones en las células del estroma endometrial las cuales se edematizan, aumentan de tamaño, almacenan glucógeno y lípidos, las glándulas adquieren un aspecto similar al de una fase secretora muy franca, a esto se le llama reacción decidual, que progresivamente abarca todo el endometrio y que da origen a la "decidua" (del latín deciduus = desprenderse de) y se aplica al endometrio grávido. De acuerdo al sitio de implantación la decidua presenta tres regiones:

1. La decidua basal, es la capa compacta de células grandes que se encuentra por debajo del sitio de implantación y que representa la parte materna de la placenta, que se desprende después del parto, también se llama placa decidual y está fijada a la placa coriónica.
2. La decidua capsular, es la parte superficial que rodea el conceptus.
3. Todo el endometrio restante se llama decidua parietal o verdadera.

Para el día catorce hay una proliferación de las células del citotrofoblasto que dan origen a masas celulares localizadas que se extienden hacia el interior del sincicio-trofoblasto y forman columnas celulares rodeadas por dicho tejido, esto conforma el primer estadio de desarrollo de las vellosidades coriales y se denominan vellosidades primarias.

<sup>1</sup> Maternidad La Floresta C.A. Calle Comercio #1. Urbanización La Floresta, Maracay. Aragua.

<sup>2</sup> Universidad de Carabobo. Sede Aragua. Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA).

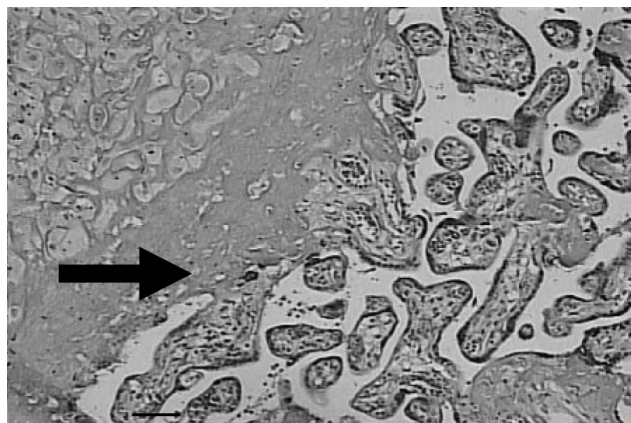
**Correspondencia:** L.A. Canache Campos

**E-mail:** lcanachec@gmail.com

**Recibido:** Septiembre 2011 **Aceptado:** Enero 2012

A partir de la tercera semana el tejido conectivo primitivo crece hacia las vellosidades primarias, en dirección de la decidua y forma un núcleo de tejido conectivo laxo en las vellosidades que ahora se llaman vellosidades secundarias, al final de la tercera semana se desarrolla un sistema capilar en las vellosidades dando lugar a la formación de las vellosidades terciarias; al mismo tiempo se diferencian vasos en el mesodermo del pedículo de fijación y la placa coriónica, los capilares de las vellosidades terciarias establecen contactos con estos vasos que a la vez se unen con la circulación intraembrionaria, por lo tanto cuando el corazón comienza a latir (día 21 del desarrollo), comienza la circulación de la sangre fetal a través de los capilares de las vellosidades (2).

Al mismo tiempo las células citotrofoblásticas de las vellosidades penetran gradualmente a través del sincitiotrofoblasto hasta el endometrio, donde se relacionan con crecimientos similares provenientes de las vellosidades circundantes para dar origen a la corteza citotrofoblástica, que fija la bolsa coriónica al tejido materno y llega a rodear por completo el resto del trofoblasto. Como consecuencia de la fijación a la corteza citotrofoblástica, las vellosidades coriónicas se denominan vellosidades de anclaje (Fig. 1), más tarde aparecen otras como ramificaciones laterales de las vellosidades de anclaje y se llaman vellosidades de ramificación o libres (2).



**Fig.1** Vellosidades normales empotradas en la placa basal se observan en asociación con fibrinoide tipo matriz. Barra: 140  $\mu$ m

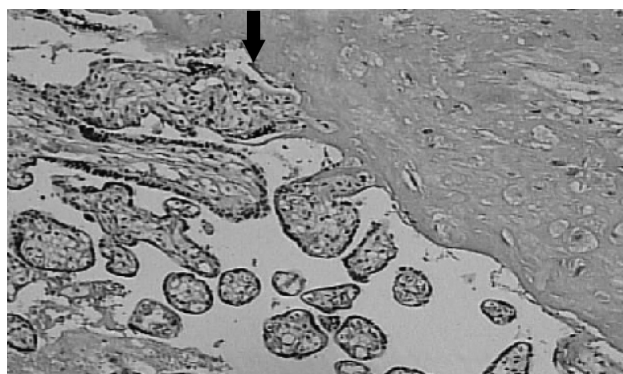
La porción fetal y materna, está unida por la placa citotrofoblástica, las vellosidades de anclaje penetran firmemente a la decidua basal; estas vellosidades fijan la placenta y las membranas fetales a la decidua basal, los vasos maternos pasan libremente a través de las uniones citotrofoblásticas y se abren en el espacio ínterveloso. El incremento en el grosor de la placenta depende de las ramificaciones de las vellosidades primarias (3).

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE), es un proceso que resulta de un incremento en la resistencia vascular periférica, en la cual hay una pérdida de la refractariedad a la angiotensina II, mediadas por prostaglandinas, lo cual conduce a una disminución de la perfusión placentaria (4).

El diagnóstico de HIE, requiere además de hipertensión arterial, la presencia de proteinuria y en ocasiones edema, a partir de las veinte semanas de gestación. La preeclampsia se caracteriza por una inadecuada respuesta vascular materna a la placentación, disfunción endotelial, vaso-espasmo generalizado, activación plaquetaria y hemostasia anormal. Estas anomalías resultan en lesiones vasculares en los vasos periféricos y en el lecho útero-placentario así como en otros órganos como el riñón, hígado, pulmones y cerebro.

Hay un subgrupo de estas preeclámpticas que pueden presentar los siguientes hallazgos: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas, esto se conoce como síndrome HELLP, lo cual aumenta las complicaciones tales como hipoglucemia, coagulación intravascular diseminada (CID) y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPN), lo cual aumenta la morbimortalidad materna y perinatal. (4)

El término de DPPN, lo introdujo A. Couvelaire en 1911, (citado por Cabero) (5), quien además describió la aparición de la apoplejía uterina (Figura 2). Se define como la separación del área de inserción de la placenta antes del tercer período del parto (6).



**Fig. 2.** La primera vellosidad en la región se nota como desprendiéndose mientras la segunda está firmemente anclada. Barra: 140  $\mu$ m.

Empleamos la clasificación de Page (7):

Grado 0: clínicamente no hay síntomas y el diagnóstico se establece al examinar la placenta.

Grado I o leve: ligera hemorragia, con hipertonía leve o ausente, aumenta mortalidad, < 30 %.

Grado II o moderado: hipertonía importante y dolorosa con hemorragia abundante, compromiso fetal importante inclusive la muerte, 30 % a 56 %.

Grado III o grave: hemorragia externa e interna abundante, con shock materno, tétano uterino, muerte fetal y serias complicaciones médicas maternas, 50 % y 100 % de desprendimiento.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

El fundamento epistemológico es el positivismo lógico según el criterio de Hungler Polit, el enfoque es empírico

analítico (8), el fin último fue determinar la maduración de las vellosidades de anclaje y el paradigma es cuantitativo. Es un trabajo prospectivo, descriptivo según el criterio de Fayad Camel (9), *ex post facto*, morfológico, transversal e inductivo según Hungler Polit (8).

Desde el punto de vista bioético, las embarazadas y puérperas, previa explicación detallada de los objetivos e importancia del mismo, firmaron un consentimiento informado. El principio de autonomía no se quebrantó al respetar la decisión de las pacientes de participar, o, no en el trabajo.

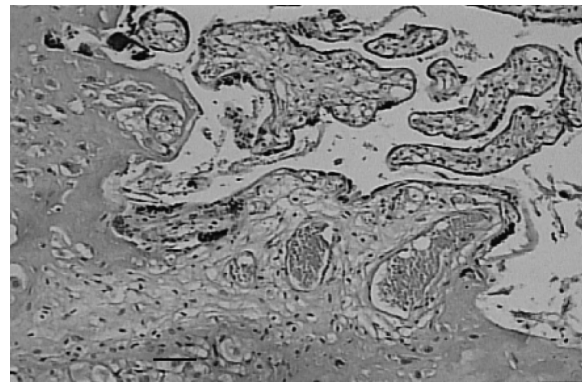
Se cumplió con el principio de beneficencia a posteriori, se demostró que los DPGPN en pacientes con desórdenes hipertensivos durante el embarazo se deben a la maduración acelerada y al envejecimiento de las vellosidades de anclaje, lo cual puede conducir a medidas preventivas antenatales con el fin de disminuir la morbimortalidad perinatal y materna, con repercusiones indiscutibles en el gasto del sector salud, cumpliéndose así con el principio de justicia social, y el de no maleficencia al no ocasionar efectos adversos maternos y fetales.

El ambiente fue constituido por las maternidades de las instituciones públicas y privadas del Estado Aragua. La población estuvo representada por todas las embarazadas que acudieron a la emergencia obstétrica del Hospital Central de Maracay, el Hospital José María Benítez de La Victoria y La Maternidad La Floresta desde el mes de diciembre de 2004, hasta el mes de mayo de 2006.

Se estudiaron 17 placentas de pacientes previo consentimiento informado, con el diagnóstico de DPGPN, con edad de 27 a 39 semanas y 3 placentas de 40 semanas sin patología. Esta muestra reunió los criterios de inclusión, específicos y sensibles para ambas patologías porque el objetivo específico fue demostrar el grado de desarrollo alcanzado por las vellosidades de anclajes y las libres cercanas a la placa basal, para buscar una mayor riqueza, profundidad y calidad de la información obtenida y no cantidad.

De tal manera que en esta investigación como los elementos muestrales son las placentas de dichas embarazadas cada una de ellas fueron seleccionadas según los criterios señalados, no teniendo cada una de ellas la misma probabilidad de ser elegida y por lo tanto la muestra fue "no probabilística", clasificada como estudio de casos, muestras dirigidas, o de sujetos (10).

Se analizaron especímenes de placentas de cuatro biopsias tomadas de la región materna basal, por delante del seno marginal y una de la región central parabasal, abarcando placa basal, con cinco cortes de 3 a 5 µm por biopsia. Se observaron 25 láminas teñidas con hematoxilina eosina (H-E) por cada placenta. A las 425 láminas se le aplicó un protocolo con las 24 características o variables a observar en las vellosidades coriónicas que definen el tipo de vellosidad que más predomina en el campo: vellosidad intermedia madura (vim); vellosidad intermedia inmadura (vii) (Fig. 3); vellosidad terminal (vt); vellosidad troncal (vtr) según edad gestacional.



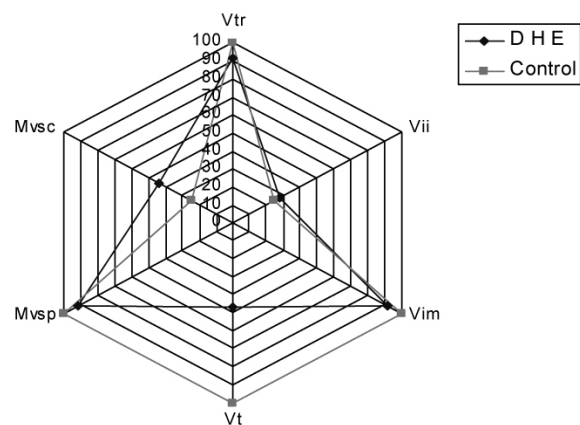
**Fig.3** Vellosidades intermedias inmaduras (vii) en el espacio intervilloso y ya ancladas a la matriz de fibrinoide tipo matriz. Barra: 140 µm

Las variables fueron: tipo de vellosidad predominante, tipos de membranas vâculosincitiales: periféricas que definen la vellosidad madura (mvsp) o centrales (mvsc) que corresponden a vellosidad inmadura, (Tabla 1 - Gráfico 1).

**Tabla 1.** Tipo de vellosidad

Vellosidad troncal
Vellosidad intermedia inmadura
Vellosidad intermedia inmadura
Vellosidad terminal
Membrana vâculo sincital periférica
Membrana vâculo sincital central v

**Gráfico 1.** Tipo de vellosidad



**Vtr:** vellosidad troncal

**Vii:** vellosidad intermedia inmadura

**Vim:** vellosidad intermedia madura

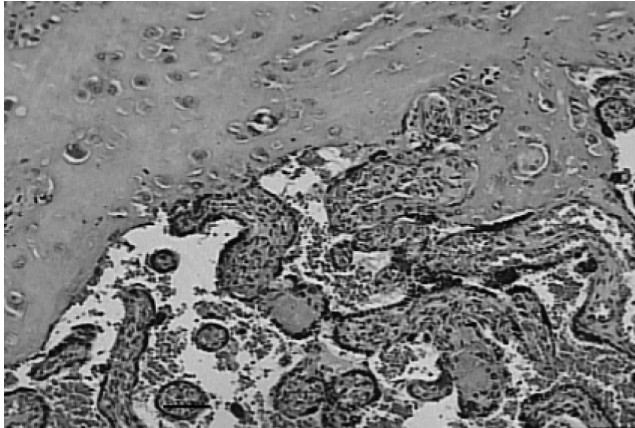
**Vt:** vellosidad terminal

**Mvsp:** membrana vâculo sincital periférica

**DHE:** Desórdenes hipertensivos durante el embarazo



Presencia de citotrofoblastos, nódulos sincitiales, cambios fibrinoides, necrosis del trofoblasto, inflamación, hemorragia, edema, calcificación y fibrosis estromal, (Figura 4, Tabla 2 - Gráfico 2).

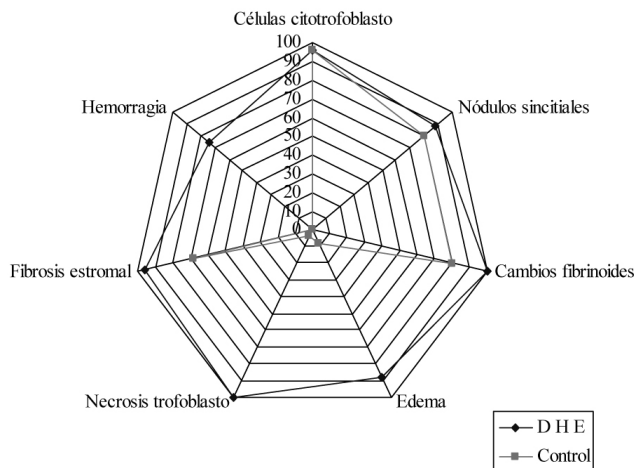


**Fig. 4.** Vellosidades fibróticas cercanas a la placa basal. Barra: 140 µm

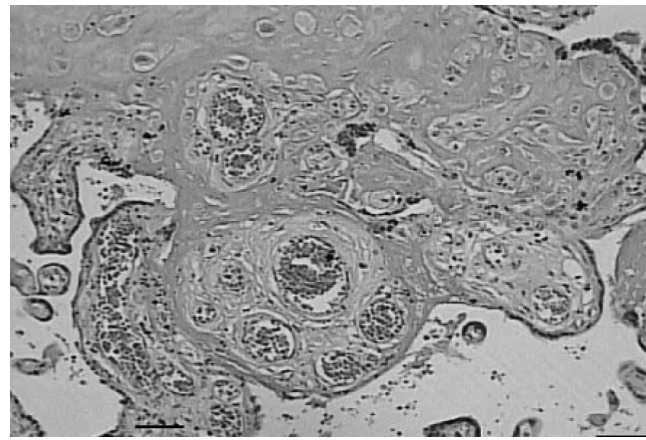
**Tabla 2.** Rasgos de la vellosidad

DHE	CONTROL
Células citotrofoblasto	96
Nódulos sincitiales	88
Cambios fibrinoides	100
Edema	88
Necrosis trofoblasto	100
Fibrosis estromal	96
Hemorragia muscular	74

**Gráfico 2** Rasgos de DHE



El protocolo además presentó las variables observadas en los vasos como trombosis, inflamación de la pared del vaso, calcificación intraluminal, número de vasos y cambios en la pared muscular del vaso, (Figura 5, Tabla 3, Gráfico 3).

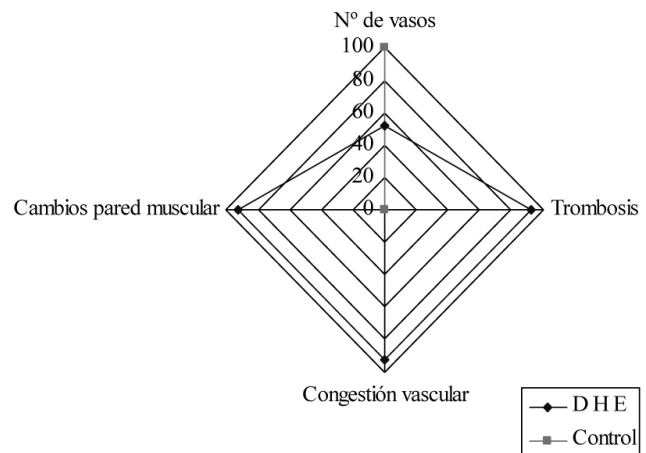


**Fig. 5.** Se aprecian cambios degenerativos en los vasos de las vellosidades y se observan, vellosidades fantasmales. Barra: 140 µm.

**Tabla 3.** Alteraciones de los vasos

	DHE	CONTROL
Nº de vasos	52	100
Trombosis	92	0
Congestión vascular	92	0

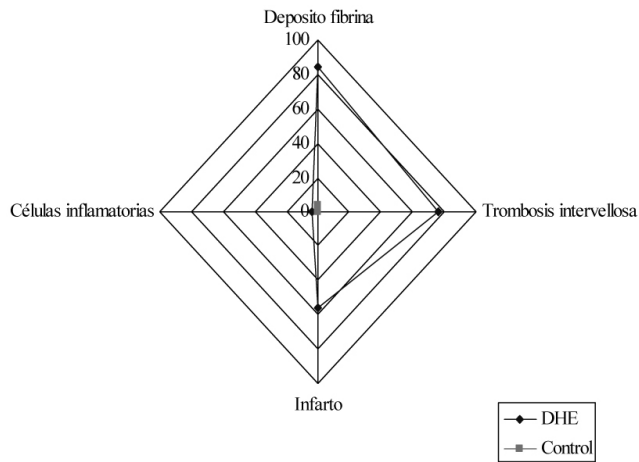
**Gráfico 3** Cambios en los vasos



Finalmente en el espacio intervelloso se describen hallazgos como depósitos de fibrina, trombosis intervellosa, células inflamatorias o infartos (Tabla 4 - Gráfico 4)

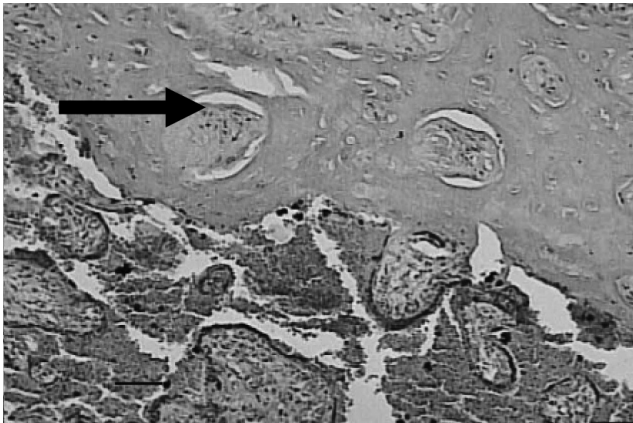
**Tabla 4.** Espacio intervelloso

Deposito fibrina
Trombosis intervellosa
Infarto
Células inflamatorias



**Gráfico 4.** Espacio intervelloso

De estas 24 variables se tomaron las correspondientes al tipo de vellosidad encontrada, tipo de membrana vasculo sincitial, presencia de citotrofoblastos, nódulos sinciciales, matriz fibrinoide, edema, necrosis del trofoblasto y fibrosis (Figura 6), para ser representados en los diagramas circulares polares que permiten una simultánea visión de los cambios con la enfermedad vascular materna y los del control en el mismo periodo de gestación.



**Fig. 6.** Hacia la derecha la vellosidad asociada se nota en correspondencia con el espacio intervelloso. Edema del estroma es notable (flecha). Barra: 140  $\mu$ m.

Las restantes variables recolectadas son empleadas al igual que los diagramas para la interpretación de los hallazgos que hacen referencia al proceso de maduración de la vellosidad.

Todos estos caracteres se recolectaron en una base de datos considerando (+) si el carácter o variable está presente y (-) si es ausente. Así por ejemplo, para el número de vasos, si en 10 láminas, cinco láminas no presentaron vasos se contabiliza como 50% de ausencia de vasos.

Los porcentajes fueron expresados en un sistema de coordenadas cuyas posiciones en el plano y en el espacio están cuantitativamente definidas (11) y la expresión gráfica

se conocen como diagrama circular polar o diagrama de Daetz que se utiliza para comparar dos o más ítems que evolucionan en el tiempo (12).

Para la construcción de éste se marcaron los porcentajes de las variables obtenidas en los radios a una distancia del centro polar proporcional a la magnitud de la variable en estudio, para ello se utilizó el procedimiento computarizado en el software Microsoft Excel-diagrama radial.

Daño vellosa hipóxico extenso fue diagnosticado cuando uno a más de las siguientes lesiones estuvieron presentes en más del 30% de la vellosidad terminal: nódulos sinciciales hipertrofiados, proliferación de células X, hipovascularidad vellosa, fibrosis vellosa y engrosamiento de la membrana basal trofoblástica. Diez campos a una magnificación de 10 X, de una lámina teñida de H-E, fueron vistos en cada una de las láminas en estudio para este propósito (14).

Se diagnosticó corangiosis (Figuras 7,8) cuando más de 10 cortes de vellosidades tienen más de 10 secciones de vasos transversales vistos en su estroma con el objetivo de 10X y se define como hiper-capilarización de vt y vtr terciaria con más de 10 capilares por sección transversal vellosa (13).

**Técnica e instrumentos de recolección para el análisis estadístico de datos.** Para los datos del estudio morfológico de la placenta se utilizó como base el protocolo usado en la Maternidad Concepción Palacios (MCP), con las modificaciones de acuerdo a los objetivos.

Se emplearon las técnicas de procesamiento de muestras para microscopía de luz, siguiendo la técnica respectiva. Los datos fueron recogidos y cuantificados en un diseño no pareado (15), se elaboraron los cuadros con los porcentajes y los gráficos según se indicó anteriormente.

Para demostrar si había diferencias significativas entre las 24 variables observadas tanto en los desprendimientos como en los controles se utilizó la "Q" de Cochran aplicable a datos de tipo categórico en escala nominal como los aquí encontrados.

## RESULTADOS

Se analizaron en 17 casos de DPGPN, la naturaleza histológica indicativa de inmadurez o madurez observada en las vellosidades de anclaje en láminas teñidas con HE y correlacionadas con desórdenes hipertensivos de las embarazadas estudiadas y 3 placentas de embarazo normal. De las 24 variables, cuatro de ellas, las referidas a mvsp, vtr, vt y presencia de calcificaciones en la luz de los vasos en la vellosidad coriónica con los grados de libertad indicados en las tablas (ver tablas anexas) correspondientes reportaron no tener diferencias significativas ( $p >$  de 0,05) entre el grupo con desórdenes hipertensivos y grupo control. Las restantes 20 variables cuando se observan una por una, indican diferencias significativas entre ambos grupos, según la "Q" de Cochran.

Se encontró 91% de vellosidad troncal, 92% de intermedia madura, 28% de intermedia inmadura, 47% de terminales, 92% con membrana vasculosincitial periférica y 44% de membrana vasculosincitial central y notables cambios

degenerativos como cambios fibrinoides en el 100%, igual la necrosis del trofoblasto, 96% de fibrosis estromal, 88% de edema y 74% de hemorragia; además 92% de trombosis, congestión vascular y cambios de la pared del vaso y más de seis vasos en las vellosidades en 52%. El espacio intervilloso tiene importantes cambios como los depósitos de fibrina en 84%, la trombosis intervillosa en 76% y los infartos en 56%. Estos cambios degenerativos son estadísticamente significativos.

### DISCUSIÓN

Lo realmente nuevo de los resultados estuvo en haber demostrados la prematura maduración de las vellosidades placentarias en esta patología y nos permite entender que la vellosidad avascular, fibrótica, con rasgos de necrosis del trofoblasto y en un medio hipóxico no está en las mejores condiciones para soportar las expansiones o estironamientos bajo el influjo de las contracciones uterinas normales. Un accidente decidual-vascular provocado por un brusco aumento de la presión arterial puede desorganizar de inmediato su estructura porque realmente no contiene vasos ni glucosaminoglucanos en su estroma capaz de amortiguar las fuerzas que se ejercen sobre ella. Por otro lado, la presencia de vii en estos estados hipertensivos nos indica que las vellosidades presentan una menor proporción de fibras colágenas que las ya maduras y vellosidades, como éstas tampoco son las más adecuadas para anclar y soportar a la placenta. Hemos visto en los rasgos de las vellosidades cómo hay una mayor proporción de nódulos sincitiales desprendiéndose, fibrinoide estromal, edema y de necrosis trofoblástica en las del grupo con desórdenes hipertensivos cuando se comparan con los del control lo que significa que las vellosidades en este ambiente de hipoxia van camino a una fibrosis. Los DPGPN en pacientes con desórdenes hipertensivos durante el embarazo se deben a la maduración acelerada y al envejecimiento de las vellosidades de anclaje, lo cual puede conducir a medidas preventivas antenatales con el fin de disminuir la morbimortalidad perinatal y materna, con repercusiones indiscutibles en el gasto del sector salud.

**AGRADECIMIENTOS.** Al Profesor Olivar Castejón, a las Profesora Laura Real de Piñero y Scarlet J Canache H,M y a los Residentes de los Departamentos de Ginecología y Obstetricia de los Servicios Autónomos Hospital Central de Maracay y José María Benítez de la ciudad de La Victoria y a la Maternidad La Floresta C.A.

### REFERENCIAS

- Hamilton W J, Boyd J D, Mossman H W. Embriología humana. Tercera Edición en Español Buenos Aires: Inter.-Médica editorial; 1964.
- Geneser F. Histología sobre base biomoleculares. Tercera Edición. Montevideo: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- Moore K L, Persaud T V N, Shiota K. Atlas de embriología clínica. Philadelphia: Editorial Médica Panamericana; 1996.
- Duque F, Lorenzo C, Diz E, Suárez N, Merchán N, Carrillo L. Hallazgos anatomopatológicos en la hipertensión inducida por el embarazo 1981 a 1994. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas. Rev Obstet Ginecol Venez. 2000; 60:179-184.
- Cabero R LL, Riesgo elevado obstétrico. Barcelona. Masson; 1996.
- Castejón S OC. La superficie de separación placentaria Rev Obstet Ginecol Venez. 2001; 61: 95-100.
- Page EW, King EB Merrill IA. Abruptio placentae. Dangers of delay in delivery. Obstet Gynecol. 1954; 3: 385 - 393.
- Polít DF, Hungler BP. Investigación científica en ciencias de la salud. Principios y métodos. Sexta edición. Ciudad de México. Editorial Mc Graw Hill Interamericana; 2000.
- Camel F. Estadística médica y planificación de la salud Tomo I. Mérida, Venezuela. Consejo de publicaciones de la Universidad de Los Andes; 1991.
- Hernández SR, Fernández CC, Baptista LP. Metodología de la investigación. 2ª edición. México, Mc Graw Hill, 1998.
- Deshelly HR. La estadística aplicada a las ciencias biológicas. Caracas: Talleres de la editora Grafos CA, 1959. p. 194-198.
- Sierra BR. Diccionario practico de estadística. Madrid: Editorial Paraninfo SA; 1991. p. 180.
- Lewis SH, Perrin E. Pathology of the placenta New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 16-22.
- Ferrazi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Ghidine A, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxicischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine grow restriction. Placenta. 1999; 20: 384-394.
- Greemberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Bering JR, Wilham EJ. Epidemiología Médica. 3ª edición. México. Manual Moderno, 2002.