

Biopsia del lecho placentario y de las vellosidades coriales en gestaciones normales y de alto riesgo

Drs. Alberto Sosa Olavarría, José F. Alonzo Flores, Aldo Reigosa Yanis

Universidad de Carabobo, Unidad de Perinatología, Valencia, Venezuela,

RESUMEN

Se estudian 309 biopsias del lecho placentario y de las vellosidades coriales provenientes de igual número de pacientes con gestaciones de 37 o más semanas, 100 de ellas sin ninguna patología sobreañadida y 209 provenientes de gestaciones complicadas, con hipertensión arterial inducida por el embarazo (42 casos) crecimiento fetal retardado (83 casos), hipertensión arterial asociada al embarazo (14 casos), insuficiencia placentaria (36 casos), óbito fetal (13 casos), diabetes (11 casos) y muerte fetal recurrente (10 casos).

Las biopsias del lecho placentario fueron tomadas inmediatamente después del parto por cesárea y fijadas en solución de formalina. Las muestras de vellosidades coriónicas fueron estudiadas mediante microscopia de contraste de fases y coloreadas, previa fijación, con hematoxilina-eosina.

Los cambios fisiológicos fueron defectuosos en el 21% de los casos sin patología, en el 87,2% de los casos con crecimiento fetal retardado, en el 61,9% de los casos con hipertensión arterial inducida por el embarazo, en el 78,6% de los que presentaron hipertensión arterial asociada al embarazo, el 81,8% de los portadores de diabetes, del 63,9% de los casos con insuficiencia placentaria, en el 60% de los casos con antecedentes de muertes fetales recurrentes y en el 100% de los casos con muerte fetal. La prueba de significancia estadística entre cada patología con el grupo control demostró que las diferencias observadas fueron significativas ($P < 0,05$).

El infiltrado linfocitario difuso fue encontrado en el grupo con cambios fisiológicos defectuosos en un 25,2% de los casos, mientras que en el grupo control fue de un 9,6% ($p < 0,05$).

El 72% de los casos con cambios fisiológicos de tipo difuso presentó un patrón vellositario normal, mientras que en el grupo con cambios defectuosos sólo en el 35,3% de dicho patrón fue considerado como normal ($p < 0,05$).

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir que los cambios fisiológicos defectuosos

en las arterias útero-placentarias repercuten sobre el patrón vellositario, no son patognomónicos de ninguna patología y que los mismos pueden ser observados además de los cuadros hipertensivos y del crecimiento fetal retardado en gestaciones complicadas con diabetes mellitus, insuficiencia placentaria de diferentes orígenes, pérdidas fetales recurrentes y muerte fetal de origen desconocido.

SUMMARY

A prospective microscopy study was performed in 309 placental bed tissue and chorionic villi sampling. These samples were taken from the same number of pregnant patients undergoing cesarean section. The pregnancies age from 37 weeks to term, 100 cases were considered normal pregnancies and the remaining 209 patients had complication pregnancies, 83 pregnancies were assessed as intrauterine growth retardation, 42 patients had gestational hypertension, 14 had associated chronic hypertension, 36 had placental insufficiency, 13 had fetal death, 11 pregnancies were aggravated by diabetes mellitus and 10 cases were recurrent fetal loss.

Biopsy of placental bed taken immediately after delivery by cesarean sections and fixed in formalin solution. The chorionic villous specimen were studied by phase contrast microscopy and hematoxylin-eosin stain.

Abnormal physiological changes were observed in 21% of normal pregnancies, in 87% of intrauterine growth retardation group, in 61.9% of pregnancy induced hypertension group, in 78.6% of pregnancies with chronic hypertension, in 88.1% of pregnancies with diabetes mellitus, in 63.9% in patients with placental insufficiency, in 60% in patients with recurrent fetal loss and 100% of cases with fetal death. The statistical analysis (x^2) showed significant differences between both complicated and non complicated pregnancy groups ($p < 0,05$).

Diffuse lymphocytic infiltration was observed in 25.2% of samples with defective physiological changes and only in 9.6% of samples from cases with diffuse physiological changes ($\chi^2 = 10.56$, $p < 0.05$).

In 28% of cases with physiological changes had abnormal chorionic villous characteristics and 64% of cases with defective physiological changes had abnormal villous pattern. The statistical analysis showed significant differences between groups ($P < 0.05$).

In conclusion, now there is good evidence that abnormal physiological changes considered as pathognomonic sign of pregnancies with hypertensive conditions or intrauterine growth retardation may be no true, since it was observed in pregnancies with diabetes mellitus, placental insufficiency from different sources, recurrent fetal loss and fetal death of unknown etiology. To obtain the best correlations between histopathologic aspects and adverse outcome perinatal predictors, it is necessary the study of the placental bed biopsies together with chorionic villous sampling.

INTRODUCCION

El interés cada vez más creciente, por profundizar el conocimiento acerca de las interrelaciones que se dan entre la madre y el feto a nivel del lecho placentario y que incluyen diversos procesos de interacción entre el trofoblasto y la decidua materna, tiene como objetivo fundamental el de intentar aclarar todas aquellas desviaciones del proceso fisiológico de la placentación, que pueden conducir a serias alteraciones en el producto de la concepción y en el peor de los casos a la pérdida irremediable del mismo.

Además de los fenómenos reológicos relacionados con el paso de los glóbulos rojos a través de los vasos y de las características de éstos, involucrados en el mantenimiento del flujo sanguíneo, resulta indispensable conocer los rasgos que le son propios a la circulación útero-placentaria.

En el útero no gestante de mujeres jóvenes, las arterias espirales constituyen las ramas terminales de las arterias radiales, ramas a su vez de las arcuatas. Las espirales se originan en el límite proximal de la unión miometrio-endometrial y como su nombre lo indica, poseen un trayecto tortuoso, característica anatómica que garantiza la adaptabilidad necesaria durante el ciclo menstrual y el embarazo.

La arteria espiral difiere en su arquitectura de acuerdo a la etapa en que se le estudie. En el útero no grávido, la misma no es diferente del resto de las

arterias del cuerpo humano, y en ellas podemos visualizar la íntima, tipo endotelio, una capa media músculo-elástica gruesa y la más externa o adventicia de tejido conectivo.

Durante el embarazo normal se observa una modificación parcial que alcanza hasta la capa músculo-elástica la cual es sustituida por "fibrinoide" y tejido conectivo. Este cambio alcanza hasta un tercio del trayecto vascular intramiometrial por debajo de la unión deciduo-miometrial.

Estas modificaciones fueron denominadas por Brosens, Robertson y Dixon en 1967 como "cambios fisiológicos" de las arterias espirales endometriales, los cuales las transforman en verdaderas arterias útero-placentarias (1).

La destrucción, tanto de la íntima como de la capa media músculo-elástica, ha sido explicada por la acción citolítica del trofoblasto, el cual desde el momento de la implantación comienza a horadar los capilares y venas de la decidua para finalmente invadir las terminaciones de las arterias espirales

Así, el trofoblasto reemplaza inicialmente el endotelio y comienza luego a infiltrar la capa músculo-elástica, proceso que culmina con la deposición de material fibrinoide en la pared vascular.

Los primeros en estudiar estos fenómenos fueron Brosens y col. (1) los cuales acuñaron los términos de "biopsia del lecho placentario", para definir a las muestras tisulares de útero grávido que les sirvieron para demostrar la acción del trofoblasto sobre las arterias miometriales y el de "cambios fisiológicos" para calificar dicha acción.

Estos autores (2) profundizaron sus estudios hasta llegar a demostrar, que los denominados cambios fisiológicos ocurrían en las arterias espirales no sólo en su trayecto decidual sino que alcanzaban el tercio superior del miometrio subyacente a la decidua.

Los estudios realizados por este grupo de investigadores los condujeron a revisar los hallazgos señalados por Hertig en 1947 (3), el cual al estudiar los vasos uterinos había reportado la existencia de necrosis fibrinoide en presencia de desórdenes hipertensivos, los cuales fueron bautizados por Zeek y Assali como "aterosis aguda" (4).

Por otra parte, estos autores (5-6) llegaron a comprobar la ausencia total o parcial de cambios fisiológicos en los vasos útero-placentarios en los casos de hipertensión arterial inducida por el embarazo (HAIE) y la existencia de aterosclerosis y de

arteriopatía hiperplásica en los casos de hipertensión asociada al embarazo (HAAE).

La historia natural de las células trofoblásticas relacionadas con los vasos deciduo miométriales puede resumirse, según Ramsey y col. (7) en tres fases. La fase intraluminal, donde las células citotrofoblásticas comienzan a migrar hacia la luz de los vasos maternos, conforme el blastocisto invasor encuentra y taponar la malla capilar sub-epitelial. Estas células migran a lo largo de las paredes de los capilares en láminas de células dispuestas en 1 a 4 capas que dan una apariencia típica en cortes transversales, la cual ha sido comparada con un goteo de cera derretida.

Cuando las células migratorias llegan a las arterias espirales se acumulan hasta el punto de que ocluyen la luz arterial y la invasión suele alcanzar, en condiciones normales, el segmento miométrial de dichas arterias, específicamente en aquellas que están destinadas a irrigar el espacio intervelloso.

La presencia de células citotrofoblásticas en la luz arterial se observa desde las etapas precoces de la gestación, pero el pico de mayor intensidad se encuentra hacia las doce semanas.

La fase invasiva se da con la presencia en la luz arterial de las células citotrofoblásticas que alcanzan el endotelio, siendo el siguiente paso la invasión de la pared del vaso. La túnica media se hace desorganizada y las células citotrofoblásticas se incorporan dentro de la pared vascular pudiendo llegar a constituirse en el elemento de esta estructura.

Finalmente, la fase intramural en la que las células citotrofoblásticas desaparecen de la luz arterial y el endotelio de los vasos es regenerado a partir de las zonas del mismo que no fueron alcanzadas por la acción del trofoblasto. Las paredes continúan estando preponderantemente constituidas por células del trofoblasto, las cuales se encuentran imbuidas en una abundante matriz de fibrinoide.

De acuerdo a los trabajos de Pijnenborg y col. (8-10), el trofoblasto extravelositario crece desde las columnas de citotrofoblasto hacia el interior del tejido uterino, invadiendo el tejido intersticial de la decidua basal y del miometrio.

El trofoblasto endovascular migra en dirección retrógrada, reemplazando el endotelio de los segmentos intradeciduales de las arterias espirales. Este trofoblasto endovascular invade las paredes vasculares y produce los bien conocidos cambios fisiológicos con pérdida del tejido músculo-elástico

con la deposición de una matriz fibrinoide donde se encuentran embebidas las células citotrofoblásticas. Según estos autores, estos cambios se encuentran bien establecidos en los segmentos intradeciduales de las arterias espirales a las 6 semanas de gestación, pero la cinética exacta de la proliferación e invasión trofoblástica permanece aún desconocida.

Según estos autores (10), una segunda oleada de migración trofoblástica ocurriría entre las 16-18 semanas cuando el trofoblasto endovascular se extiende hacia los segmentos miométriales de las arterias espirales, efectuando cambios estructurales similares a los observados en el trayecto decidual.

Aunque las descripciones hechas por Ramsey y col. (7) y Pijnenborg y col. (8), presentan algunos puntos divergentes, resulta de general aceptación que todo este proceso conduce, en el embarazo normal, a que el diámetro de las arterias espirales pase de 200-300 micras a 1000 micras o más, incrementando en 10 veces el flujo sanguíneo a través de las mismas y por ende, poder suplir las demandas de la unidad feto-placentaria, permitiendo que el volumen sanguíneo, de pocos mililitros por minuto (100-200) sea de 600-700 mil/min (11).

Otros tipos de arterias que pueden ser observadas en el lecho placentario, son las arterias basales o sus ramas terminales, las cuales tienen menos de 120 micras de diámetro, y que se originan de las arterias radiales. Estas arterias nutren a la decidua y no alcanzan el espacio intervelloso y por ende no son objeto de la acción del trofoblasto.

En circunstancias que se apartan de la normalidad, especialmente en los fenómenos hipertensivos del embarazo, la extensión de los cambios fisiológicos puede estar restringida y los vasos útero-placentarios ser asiento de patología.

En el caso de HAAE, especialmente en los casos más severos de pre-eclampsia y en la eclampsia, con marcada proteinuria, muchos autores aceptan que los cambios fisiológicos están restringidos a los segmentos deciduales de las arterias útero-placentarias, manteniendo los segmentos miométriales de dichos vasos, sus capas íntegras y, por ende, sensibles a efectos e influencias de sustancias vasoactivas tales como leucotrienos, 5 hidroxitriptamina, epinefrina, norepinefrina, bradiquinina, angiotensina II e histamina (12-14).

Tanto en el lecho placentario como en las vellosidades coriales se originan o reflejan innumerables patologías materno-fetales, pero lamentablemente

la inaccesibilidad al primero durante el embarazo y puerperio, unido al poco interés por parte de los obstetras en el estudio del tejido placentario, han contribuido a que la comprensión y conocimiento de las enfermedades perinatales presenten aún serias interrogantes.

El útero, durante su involución puerperal arrastra consigo la historia de los acontecimientos involucrados en la placentación, en especial la de la vasculatura encargada de perfundir el espacio intervelloso y por ende a las vellosidades coriales, y por otra parte, en los hornos crematorios de los hospitales desaparece la información contenida en la placenta, razonable indicador de las condiciones que presenta el recién nacido, así como las concernientes a su evolución futura.

Recientemente Robertson y col. han rescatado el estudio del lecho placentario de la relativa poca trascendencia que ha tenido y en una excelente revisión (15), actualizan el problema y estimulan a la búsqueda de nuevos datos que den explicación al sinnúmero de preguntas que aún permanecen sin respuesta.

De especial atractivo resultan las incógnitas sobre la resistencia de los vasos miometriales a la acción del trofoblasto en los casos de toxemias y de hipertensión crónica asociada al embarazo, así como aquellas patologías de cuya respuesta vascular ante los cambios fisiológicos, aún se desconocen (colagenosis, diabetes, nefropatías, hipertiroidismo, infecciones uterinas, etc.), y mucho más tentador resulta el campo de la terapéutica en aquellos casos donde se demuestre la ausencia de cambios fisiológicos.

La elevada morbilidad y mortalidad perinatal que se observa en nuestro medio, ocupando la mortalidad asignada al rubro de las "afecciones propias del pericelo", el tercer lugar, y el décimo, a las relacionadas con las malformaciones congénitas, ubican el tema de investigación seleccionado como de relevante prioridad, sobre todo si se toma en cuenta que en nuestro país no existen trabajos sobre la materia.

En la bibliografía consultada no hemos podido encontrar información detallada de una posible correlación entre los cambios observados en los vasos útero-placentarios, las características de las vellosidades coriales, y las condiciones materno-feto-neonatales, siendo el propósito del presente trabajo intentar despejar la hipótesis que esta inquietud involucra.

MATERIAL Y METODOS

1. Muestra: estuvo constituido por un total de 309 biopsias del lecho placentario e igual número de placentas, provenientes de idéntico número de pacientes, siendo 100 de ellas gestantes normales, sin patología sobre añadida y el resto (209) de gestaciones patológicas, todas ellas sometidas a operación cesárea por diversas indicaciones (materno-fetales o mixtas), a las cuales durante la intervención les fue tomada muestra del lecho placentario, mediante bisturí, siendo el tamaño del espécimen de 2 x 1,5 cm. El sitio para la toma de la muestra fue seleccionado mediante la localización ultrasonográfica de la placenta antes de la intervención y corroborado por el obstetra en el momento mismo de la cesárea, correspondiendo el sitio de la biopsia, al centro del lecho placentario.

La muestra de tejido fue fijada en solución formol-salina al 10%, identificada y enviada al laboratorio de la Unidad de Perinatología de la Universidad de Carabobo (UPUC) junto con la placenta fresca, sin fijar.

En el laboratorio de la UPUC, las placentas fueron utilizadas para el estudio mediante contraste de fases y de acuerdo a la técnica de Alvarez (16-18) y una muestra de la porción coriodecidual, de cuando menos tres cotiledones, fueron fijadas en solución formol-salina al 10% para estudio mediante coloración con hematoxilina-eosina (HE)

A las biopsias de lecho placentario, luego de haber sido fijadas por 24 horas o más, e incluidas en parafina les fueron practicados cortes con el microtomo, los cuales se orientaron en forma perpendicular y paralelos a la superficie decidual.

El primer tipo de corte (perpendicular al plano decidual sobrepuesto al miometrio) resulta indispensable para poder establecer la unión deciduo-miometrial y calificar la extensión de los cambios vasculares.

La coloración empleada fue la de hematoxilina-eosina y la evaluación de los cortes fue realizada por el anatomopatólogo y el perinatólogo, desconociendo ambos sus respectivas apreciaciones. Los datos obtenidos mediante el estudio de las vellosidades coriales por contraste de fases sólo fue integrado al resto de las evaluaciones al momento de analizar los resultados.

Criterios de interpretación

I) Para la biopsia del lecho placentario

a) Cambios fisiológicos difusos

La mayoría de las arterias útero-placentarias han perdido la capa músculo-elástica, la cual es sustituida por un material "fibrinoide" en cuyo interior es posible visualizar células trofoblásticas.

Los cambios fisiológicos involucran a las arterias tanto en su trayecto decidual como en el miometrial (tercio subyacente a la decidua) (Figura 1).

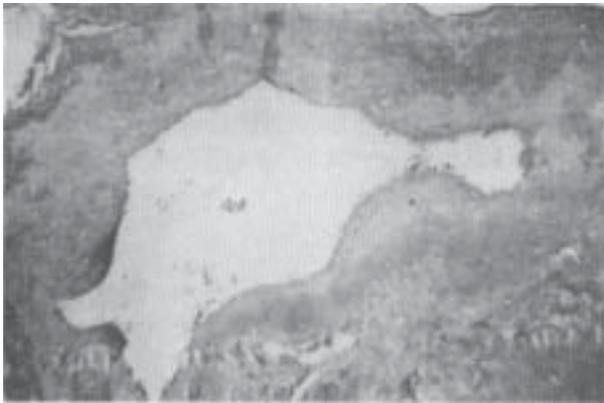


Figura 1. Arteria espiral en trayecto miometrial, seccionada transversalmente mostrando cambios fisiológicos intensos donde toda la capa músculo-elástica ha sido sustituida por una matriz fibrinoide donde están embebidas las células trofoblásticas (flecha). La existencia de estas modificaciones tanto en el trayecto decidual como miometrial de la mayoría de las arterias helicinas estudiadas en la biopsia permiten tipificar los cambios fisiológicos como difusos (HE x 50).

En estos cortes es posible encontrar pequeñas arterias, con diámetro menor a las 120 micras, que no presentan cambios fisiológicos y que pueden corresponder a las ramas basales de las arterias radiales o colaterales de las mismas espirales cuyo destino es el nutrir la decidua.

b) Cambios fisiológicos defectuosos

Las arterias útero-placentarias presentan modificaciones en su arquitectura histológica pero no satisfacen los requisitos exigidos en el aparte

anterior (Figura 2).

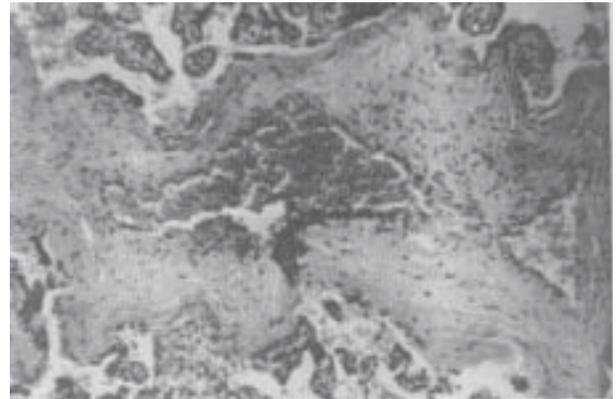


Figura 2. Arteria helicina decidual a nivel de su desembocadura, rodeada de vellosidades coriales con patrón alterado. Nótese la ausencia de cambios fisiológicos y la presencia de fibrinoide hacia las porciones más periféricas de la arteria (HE x 50).

II) Para la evaluación de las vellosidades coriales

Las vellosidades coriales fueron estudiadas mediante microscopía de contraste de fases y de acuerdo a la técnica de Alvarez (16-18), y en cortes coloreados con hematoxilina-eosina. Los parámetros evaluados fueron las características de la trama vascular vellositaria, la forma de las vellosidades, el grosor del trofoblasto, el número de brotes sinciciales, así como también la vellitis, el edema, la hialinización, la fibrosis y las calcificaciones. Con estos criterios se agruparon los casos estudiados en:

a. Patrón vellositario normal: vellosidades maduras, con trama vascular intravellositaria normal, con bucles capilares abundantes, grosor del trofoblasto menor de 5 micras, con brotes sinciciales por debajo del 8% con, membranas sinciciovasculares abundantes y escasos nódulos sinciciales, y moderada a escasa cantidad de células de Langhans. La avascularidad, fibrosis y hialinización no están presentes en más del 10% de las vellosidades estudiadas (Figuras 5 y 6).

b. Patrón vellositario alterado: trama vascular ausente, disminuida o con desaparición o ausencia de bucles capilares (rectificación vascular), brotes sinciciales en o por encima del 8%, membranas sinciciovasculares escasas, trofoblasto engrosado. Fibrosis, hialinización o degeneración fibrinoide, edema o hipertrofia de las vellosidades, vellitis y calcificaciones.



Figura 3. Arteria espiral que muestra en una de sus paredes, lesiones compatibles con una aterosclerosis aguda, pero esta patología vascular queda excluida por la presencia de células trofoblásticas en la periferia de la arteria y embebidas en el fibrinoide.

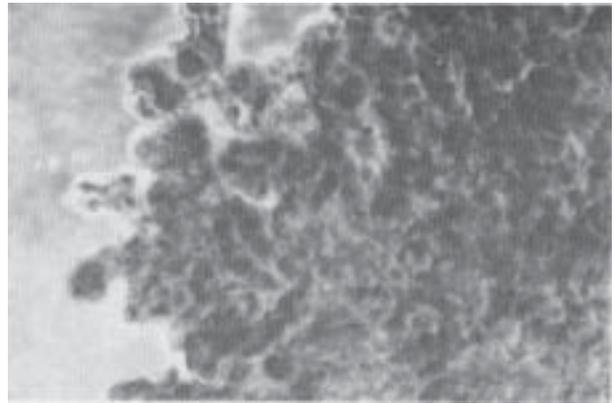


Figura 5. Muestra imágenes de vellosidades coriales normales maduras, con buen relleno vascular, ausencia de brotes sinciciales y abundantes membranas sincitio-vasculares. Microscopía de contraste de fases (aumento x 50).

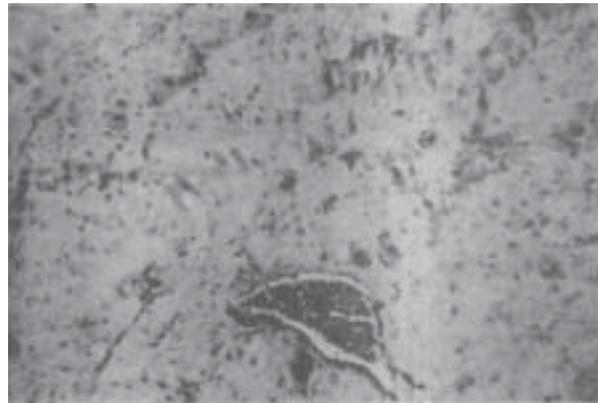


Figura 4. Abundantes células gigantes infiltrando el miometrio, en las cercanías y en el interior de la capa media del pequeño vaso que se observa hacia el borde inferior de la figura (HE X 200).

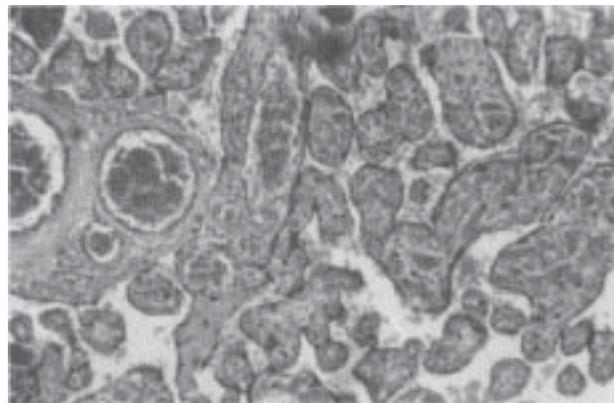


Figura 6. Aspecto de las vellosidades coriales normales en cortes histológicos coloreados con hematoxilina- eosina. El sincitiotrofoblasto es delgado, el estroma de los ejes es muy escaso y el relleno vascular intravellositario es normal. En la figura 10 hacia la parte inferior, se muestra una porción de decidua y algunos vasos en el interior de la misma (HE X50).

Variables neonatales.

Se tomaron en cuenta y con fines de determinar el grado de asociación entre los hallazgos placentarios y de su lecho, el peso del recién nacido y su evolución neonatal inmediata.

Análisis estadísticos.

Los datos relacionados con las características generales de la muestra se presentan en tablas estadísticas de carácter general, mientras que las variables sometidas a contrastación se presentan en

tablas de contingencia de doble entrada (2 x 2), aplicándose pruebas de significancia estadística (Chi cuadrado)

RESULTADOS

Características generales de la muestra.

La distribución de la muestra según la patología materna y fetal, se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Biopsia del lecho placentario y de las vellosidades coriales en embarazos normales y patológicos. Distribución de la muestra según la patología materna y fetal

Patología	Número	Porcentaje
Crecimiento fetal retardado (CFR)	83	39,7
Hipertensión arterial inducida por el embarazo (HAIE).	42	20,1
Insuficiencia placentaria asociada al embarazo (HAAE).	36	17,2
Obito fetal	14	6,7
Diabetes	13	6,2
Muerte fetal recurrente	11	5,3
	10	4,8
Total	209	

Grupo con crecimiento fetal retardado (CFR).

En relación a los cambios fisiológicos y los resultados obtenidos en cuanto a peso neonatal, los datos se muestran en el Cuadro 2

Cuadro 2

Relación entre la presencia o no de cambios fisiológicos y la existencia o no de crecimiento fetal retardado (CFR)

Cambios fisiológicos	CFR		Total
	Si	No	
Defectuosos	83	90	173
Difusos	10	126	136
Total	93	216	309

Chi² = 59,47
P < 0,05

En el Cuadro 2 podemos observar que de los 93 casos con crecimiento fetal retardado, 83 (89,2%) presentaron cambios fisiológicos defectuosos en sus respectivas biopsias del lecho, mientras que en 10 casos (10,8%) fueron de tipo difuso.

En el grupo con peso adecuado a la edad gestacional el 41,66% (90 casos) tuvo cambios fisiológicos defectuosos y el 58,34% restante (126 casos) presentó dichos cambios fisiológicos de manera difusa.

Las diferencias observadas resultaron ser estadísticamente significativas con un valor chi cuadrado de 59,47 y una p menor de 0,05.

Grupo con hipertensión arterial inducida por el embarazo (HAIE).

En este grupo fueron incluidos 42 casos, siendo la mayoría de ellos (37 casos) cuadros hipertensivos severos con cifras de presión arterial diastólica superiores a los 100 mm de H, edema y proteinuria de 3 o más cruces.

La distribución de los casos en relación con el tipo de cambios en las arterias espirales del lecho placentario, se observa en el Cuadro 3.

Cuadro 3

Relación entre la presencia o no de cambios fisiológicos entre los casos con hipertensión arterial inducida por el embarazo (HAIE) y el grupo sin patología

Cambios fisiológicos	HAIE		Total
	Si	No	
Defectuosos	26	21	47
Difusos	16	79	95
Total	42	100	142

Chi² = 22,4
P < 0,05

En el Cuadro 3 podemos observar que de los 42 casos afectados por la hipertensión arterial inducida por el embarazo (HAIE), 26 de ellos (61,9%) presentaron cambios fisiológicos defectuosos y en los restantes 16 (38,1%) dichos cambios fueron difusos. Esto contrasta con lo observado en el grupo exento de patología, donde el 21% tuvo cambios defectuosos y el 79% los presentó de manera difusa.

La diferencia observada entre ambos grupos fue significativa desde el punto de vista estadístico con un valor de chi cuadrado de 22,34 y con una p menor de 0,05.

En los casos afectados por la patología hipertensiva gravídica se detectaron 15 casos (35,7%) con crecimiento fetal retardado estando ubicados la mayoría de ellos (13 casos) en los que los cambios fisiológicos estuvieron ausentes.

Grupo portador de insuficiencia placentaria

En relación a la presencia o no de cambios fisiológicos en este grupo y en comparación con el que no tuvo ninguna patología, los resultados

obtenidos se muestran en el Cuadro 4.

Cuadro 4

Relación entre los cambios fisiológicos en los casos portadores de insuficiencia placentaria y los casos sin patología

Cambios fisiológicos	Insuf. placentaria		Total
	Si	No	
Defectuosos	23	21	44
Difusos	13	79	92
Total	36	100	136

Chi² = 22,24
P < 0,05

En el Cuadro 4 podemos observar que en el grupo portador de insuficiencia placentaria, los cambios fisiológicos fueron difusos en 13 casos, lo que representa un 36,1% y fueron defectuosos en 23 casos (63,9%).

En el grupo sin patología hubo 21 casos con cambios defectuosos y 79 casos con cambios difusos.

La diferencia observada demostró ser significativa desde el punto de vista estadístico siendo el valor para el chi cuadrado de 22,24 con una p menor de 0,05.

Grupo con hipertensión arterial asociada al embarazo (HAAE).

En este grupo fueron incluidos 14 casos y la comparación entre éstos y los casos sin patología, tomando en cuenta el tipo de cambios fisiológicos, se muestra en el Cuadro 5.

Cuadro 5

Distribución de los casos con hipertensión arterial asociada al embarazo (HAAE) y de los casos sin patología de acuerdo al tipo de cambios fisiológicos

Cambios fisiológicos	HAAE		Total
	Si	No	
Defectuosos	11	21	32
Difusos	3	79	82
Total	14	100	114

Chi² = 17,41
P < 0,05

En el Cuadro 5 podemos observar que de los 14 casos con HTAE, once casos (78,6%) presentaron cambios defectuosos y 3 (21,4%) cambios difusos, mientras que en el grupo sin patología, el 21% presentó cambios defectuosos y el 79% restante los tuvieron de carácter difuso. La diferencia observada fue estadísticamente significativa (Chi cuadrado de 17,4 y p menor de 0,05). Cabe destacar que el desplegamiento de la trama vascular intravellositaria se observó en 5 casos con HAAE (Figura 7).



Figura 7. Trama vascular vellositaria desplegada o rectificada. Nótese la disposición alrededor de una microcalcificación. Caso con HAAE de tipo grave. Contraste de fases X 50.

Grupo de obito fetal.

Este grupo estuvo integrado por 13 casos, los cuales presentaron como características histopatológicas más importantes las siguientes:

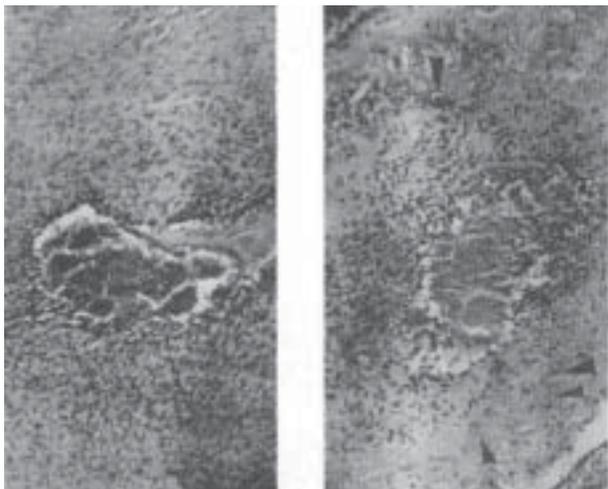
Hallazgos en el lecho placentario: los cambios fisiológicos difusos no estuvieron presentes en ningún caso siendo defectuosos en todos; mostrando éstos la variante ausente en 7 casos, focales en 0 casos, ausentes en áreas focales en 2 casos, en áreas focales y en áreas marcadas en 2 casos y ausentes, focales y marcadas en 2 casos.

Las células multinucleadas fueron reportadas como escasas en 9 casos y como abundantes en 4 casos.

En cuanto a la patología vascular debemos apuntar que la hipertrofia de la capa media fue detectada en 2 casos, la hipertrofia de la íntima fue detectada en 2 casos, la aterosclerosis fue encontrada en 3 casos, las células vacuoladas en la pared arterial fue reportada en 4 casos, mientras que la vacuolización

del endotelio no fue descrita en ningún caso.

El infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario perivascular fue detectado en 5 casos, siendo de tipo focal en 3 casos y de tipo difuso en 2 casos (Figuras 8 y 9).



Figuras 8 y 9. Arterias helicinas en su trayecto intramiometrial con infiltrado mononuclear intenso intra y perivascular. En las paredes de uno de ellos es posible observar células trofoblásticas (puntas de flechas) rodeadas de material fibrinoide. El cuadro vascular privativo es el de una vasculitis intensa (HE. x 50).

La existencia del infiltrado inflamatorio decidual fue reportado en 7 casos, el miometrial en 2 casos y en ambos en 2 casos, siendo de carácter focal en 4 casos y difuso en 5 casos. El tipo celular predominante en dicho infiltrado fue el linfocitario.

Hallazgos en las vellosidades coriales: el patrón vellositario fue descrito como alterado en los 13 casos. La avascularidad fue encontrada en 9 casos, siendo focal en 2 y difusa en 7 casos. La congestión vascular fue difusa en 1 caso, los brotes sinciciales fueron reportados como abundantes en 6 casos y escasos en 5 casos.

La trama vascular se mostró desplegada en 5 casos y a manera de bucles en 1 caso.

El edema vellositario fue detectado en 8 casos, siendo focal en 7 casos y difuso en 1 caso. La celularidad en los ejes vellositarios fue reportada como normal en 7 casos y como aumentada en 6 casos.

La vellitis fue detectada en 6 casos, siendo focal en 1 caso y de carácter difuso en 5 casos.

Las calcificaciones fueron reportadas como escasas en 3 casos y como abundantes en 8 casos.

La fibrohialinosis fue focal en 6 casos y difusa en 2 casos.

La hipertrofia vellositaria fue reportada en 3 casos, mientras que la hipertrofia de la capa media de los vasos de troncos vellositarios fue reportada en 4 casos.

Se reportaron 4 casos con infarto placentario, siendo éste focal en 3 casos y difuso de todo el piso placentario en 1 caso.

El infiltrado perivellositario fue detectado en 7 casos correspondiendo a linfocitos en 6 casos y a neutrófilos en 1 caso.

Grupo con diabetes.

De los 11 casos portadores de diabetes incluidos en la muestra, 8 fueron del tipo insulino dependiente y 3 del denominado como diabetes gestacional. Diez de los neonatos evolucionaron satisfactoriamente y hubo una muerte neonatal precoz (a la hora de nacido).

La relación entre la existencia o no de cambios fisiológicos en este grupo en comparación con los casos normales o de control, se muestra en el Cuadro 6.

Cuadro 6

Relación entre la existencia de cambios fisiológicos del grupo de pacientes diabéticas en comparación con el grupo sin patología

Cambios fisiológicos	Diabetes		Total
	Si	No	
Defectuosos	9	21	30
Difusos	2	79	81
Total	11	100	111

$$\text{Chi}^2 = 18,58$$

$$P < 0,05$$

En el Cuadro 6 podemos observar que de los 11 casos portadores de diabetes 9 (81,8%) tuvieron cambios fisiológicos defectuosos y 2 (18,2%) lo presentaron de carácter difuso; mientras que en el grupo control, 21% presentó cambios defectuosos y 79% lo tuvo de tipo difuso.

Las diferencias observadas resultaron ser estadísticamente significativas con valor para el chi cuadrado de 18,58 y p menor de 0,05.

Grupo con muerte fetal recurrente.

Este grupo estuvo integrado por 10 casos y la distribución de los mismos en relación con el tipo de cambios fisiológicos que presentaron, en comparación con el grupo sin patología se muestra en el Cuadro 7.

Cuadro 7

Distribución de los casos con antecedentes de muerte fetal recurrente (MFR) y de los casos sin patología tomando en cuenta el tipo de cambios fisiológicos

Cambios fisiológicos	MFR		Total
	Si	No	
Defectuosos	6	21	27
Difusos	4	79	83
Total	10	100	110

Chi² = 5,50
P < 0,05

En el Cuadro 7 podemos observar que de los 10 casos con antecedentes de muertes fetales recurrentes, seis casos mostraron cambios fisiológicos defectuosos y cuatro fueron difusos, mientras que en el grupo sin patología 21 casos tuvieron cambios defectuosos y 79 casos cambios difusos. Las diferencias observadas demostraron ser significativas desde el punto de vista estadístico con chi cuadrado de 5,50 y p menor de 0,05. En la Figura 10, se resumen los hallazgos encontrados en uno de los casos de este grupo.

Presencia de células gigantes y de infiltrado.

En relación a la presencia de células trofoblásticas gigantes y la existencia o no de patologías, los resultados obtenidos se muestran en el Cuadro 8

En el Cuadro 8 podemos observar que en el 64% de los casos sin patología las células gigantes fueron abundantes y en un 36% fueron escasas.

En el grupo portador de patología las células gigantes fueron abundantes en el 54,5% (114 casos) y escasas en el 45,5% (95 casos) restantes. La diferencia observada no fue significativa desde el punto de vista estadístico, mostrando el chi cuadrado un valor de 2,48 con p mayor de 0,05.

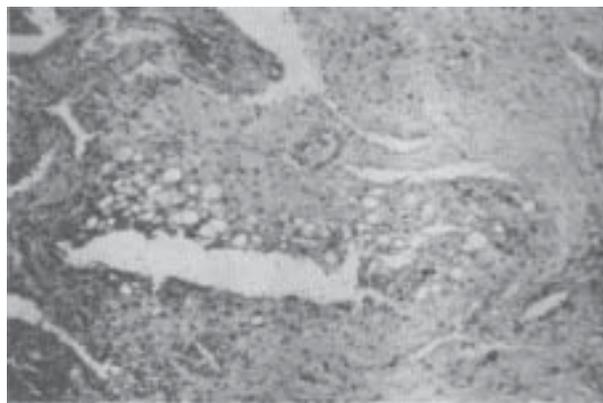


Figura 10. Caso 89-31. I gesta. Embarazo de 42 semanas. Feto muerto. Vasos sin cambios fisiológicos. En la decidua se observan numerosas células vacuoladas dispersas e infiltrando las paredes vasculares. Presencia de siderófagos. Placenta con focos de hialinización, necrosis y microcalcificaciones. En el estudio por contraste de fases las vellosidades se mostraron avasculares, con rectificación de vasos en algunas, predominando la fibrosis y hialinización (HE. X50).

Cuadro 8

Relación entre la presencia de células trofoblásticas gigantes y la existencia o no de patología

Células gigantes	Patología		Total
	Si	No	
Escasas	95	36	131
Abundantes	114	64	178
Total	209	100	30

Chi² = 2,48
p < 0,05

En cuanto a la presencia o no de infiltrado mononuclear y su relación con la existencia o no de patología, los resultados obtenidos se muestran en el Cuadro 9.

En el Cuadro 9 podemos observar que de los 100 casos exentos de patología, 18 presentaron infiltrado mononuclear y 82 casos no lo presentaron, mientras que en el grupo portador de patología 91 casos (43,5%) presentaron infiltrado inflamatorio y 118 (56,5%) no presentaron dicho infiltrado.

BIOPSIA DEL LECHO PLACENTARIO

Cuadro 9

Relación entre la presencia o no de infiltrado mononuclear y la existencia de patología

Infiltrado	Patología		Total
	Si	No	
Si	91	18	109
No	118	82	200
Total	209	100	309

Chi² = 17,94
P < 0,05

Las diferencias observadas en la distribución de estos datos resultaron significativas desde el punto de vista estadístico con un valor de chi cuadrado de 17,94 con p menor de 0,05.

Cabe señalar que el tipo de infiltrado predominante fue el linfocitario en todos los 109 casos, siendo de carácter focal en 70 casos y difuso en 39 casos.

En relación a la presencia o no de infiltrado difuso de tipo linfocitario y la existencia de cambios fisiológicos difusos o defectuosos, los resultados obtenidos se muestran en el Cuadro 10.

Cuadro 10

Distribución de los casos de acuerdo al infiltrado linfocitario difuso y según los cambios fisiológicos detectados en la biopsia del lecho placentario

Cambios fisiológicos	Infiltrado		Total
	Si	No	
Defectuosos	26	77	103
Difusos	13	123	136
Total	39	200	239

Chi² = 10,56
P < 0,05

En el Cuadro 10 podemos observar que de 103 casos que presentaron cambios defectuosos 26 (25,2%) mostraron un infiltrado linfocitario difuso y los restantes 77 (74,8%) no mostraron dicho infiltrado. De los casos que mostraron cambios fisiológicos difusos 13 (9,6%) mostraron el infiltrado linfocitario y 123 (90,4%) no lo presentaron.

Las diferencias observadas demostraron ser estadísticamente significativas con chi cuadrado de 10,56 y p menor de 0,05.

Cambios fisiológicos y patrón vellositario.

Cuando estudiamos la relación existente entre la presencia o no de cambios fisiológicos y la existencia de un patrón vellositario normal o anormal, obtuvimos los resultados que se observan en el Cuadro 11.

Cuadro 11

Relación entre la presencia o no de cambios fisiológicos y el tipo de patrón vellositario

Cambios fisiológicos	Patrón vellositario anormal		
	Si	No	Total
Defectuosos	112	61	173
Difusos	38	98	136
Total	150	159	309

Chi² = 41,27
P < 0,05

En el Cuadro 11 podemos observar que de los 173 casos en los que hubo cambios fisiológicos defectuosos el patrón vellositario fue anormal en 112 casos (64,7%) y normal en 61 casos (35,3%).

En los 136 casos en los que los cambios fisiológicos fueron difusos, 38 casos (27,9%) mostraron un patrón vellositario anormal y 98 casos (72,1%) lo mostraron normal.

La diferencia observada fue estadísticamente significativa con un chi cuadrado de 41,27 y un p menor de 0,05.

Estos resultados nos permiten inferir que la presencia de cambios fisiológicos defectuosos se asocia de manera significativa a la existencia de un patrón vellositario anormal.

En relación a las características de la trama vascular intra vellositaria (desplegada o normal) y la existencia o no de patología, los resultados obtenidos se muestran en el Cuadro 12.

En el Cuadro 12 podemos observar que de los 209 casos portadores de patología, 151 casos (72,2%) presentaron una trama vascular desplegada y en 58 casos (27,8%) la trama vascular vellositaria fue calificada como normal.

Cuadro 12

Relación entre la trama vascular vellositaria y la existencia o no de patología

Trama vascular	Patología		Total
	Si	No	
Desplegada	151	2	153
Normal	58	98	156
Total	209	100	309

Chi² = 130,7

P < 0,05

En los 100 casos sin patología sólo 2 presentaron trama vascular desplegada y 98 la presentaron normal.

DISCUSION

La secuencia típica de eventos que ocurre en las arterias que discurren a través del miometrio y la decidua, destinadas a perfundir a la placenta, conducen a la desaparición de la capa músculo-elástica y a la sustitución de ésta por una matriz "fibrinoide" donde se encuentran embebidas las células trofoblásticas. Este proceso tiene como objetivo fundamental el de transformar a las arterias helicinas en vasos muy distensibles, de gran capacidad y refractarios al efecto de sustancias vaso-activas (13).

De acuerdo a los trabajos de Pijnenborg y col. (8) la invasión trofoblástica en la decidua humana se inicia en etapas tempranas de la gestación cuando parte del citotrofoblasto invade los segmentos distales de las arterias espirales hasta hacerse, en contra de la corriente, endovascular, mientras que el resto infiltra difusamente el intersticio y dará origen a las células gigantes.

Tanto el trofoblasto endovascular como el intersticial serían los responsables de los cambios arteriales que se observan en la decidua superficial, mientras que las modificaciones observadas en el trayecto vascular hacia las profundidades de la unión deciduomiometrial y en el mismo tejido muscular adyacentes a dicha unión, serían responsabilidad exclusiva del trofoblasto endovascular, el cual arribaría a las mismas alrededor de las 15 semanas de gestación.

Los análisis morfométricos cuantitativos realizados por Pijnenborg y col. (8), revelan que la actividad invasiva es más intensa hacia el centro y

disminuye a medida que se extiende hacia la periferia del lecho, es por ello que estos autores consideran que la densidad y volumen del citotrofoblasto en el miometrio, y particularmente la proximidad del mismo a las arterias espirales, se correlacionan significativamente con los denominados cambios fisiológicos que experimentan estos vasos.

Wells y Bulmer (19) en reciente revisión sobre el tema resumen el proceso de la manera siguiente: el trofoblasto extravellositario crece de la columna de citotrofoblasto y se enconcha en el tejido intersticial de la decidua y el miometrio, mientras que el trofoblasto endovascular migra en dirección retrógrada al flujo, reemplazando el endotelio de los segmentos intradeciduales de las arterias espirales. Este trofoblasto endovascular sería el responsable de los cambios fisiológicos, los cuales se encuentran bien establecidos en los segmentos intradeciduales de las arterias espirales a las 6 semanas de gestación.

La segunda oleada de migración trofoblástica ocurre a las 16-18 semanas cuando el trofoblasto endovascular se extiende hacia los segmentos miometriales de las arterias espirales, efectuando cambios similares a los observados en el trayecto decidual.

Como el sitio de inserción de la placenta sufre una distensión a medida que avanza el embarazo, el trayecto serpentino de las arterias helicinas se acentúa por lo que en sus curvaturas pueden aparecer nuevas bocas o puertas hacia el espacio intervelloso, siendo este reajuste posicional el responsable de modificaciones en el suministro de sangre al espacio intervelloso y puede causar obturación de segmentos vasculares con la subsecuente necrosis decidual focal superficial y de sangrado (10).

Todo el proceso de instauración de los cambios fisiológicos, cuyo cinetismo exacto no ha sido aún determinado, conducen, en el embarazo normal, a que el diámetro de las arterias espirales se incremente de 200-300 micras hasta las 1000 o más, hecho que permite un aumento en 10 o más veces del flujo sanguíneo que circula por ellas, permitiendo así que se produzcan los intercambios metabólicos que garanticen el crecimiento y desarrollo no sólo del feto sino de la placenta misma.

Por circunstancias de muy variada índole, la invasión trofoblástica hacia el vaso puede ser defectuosa o inadecuada limitándose la aparición de los cambios fisiológicos al trayecto decidual de las arterias o bien adoptando variantes que no son

capaces de garantizar adecuadamente las demandas feto-placentarias.

Los trabajos de Brosens y col. (1,5,6) y Robertson y col. (15,20,21) constituyen el punto de partida del estudio y la comprensión de los cambios que ocurren en las arterias útero-placentarias, así como también a estos autores corresponde el mérito de haber alertado acerca de las desviaciones de este proceso en pacientes toxémicas e hipertensas. Así, ellos encontraron en estos casos que los cambios fisiológicos se encontraban limitados a los segmentos deciduales de las arterias espirales.

Por otra parte, en gestantes portadoras de hipertensión crónica severa, la arterioesclerosis hiperplásica de los segmentos miometriales constituye un hallazgo frecuente, mostrando dichas arterias marcada hiperplasia de la media y de la íntima con estenosis de su luz (21).

En cuanto al crecimiento fetal retardado, Brosens y col. (5) encontraron que el 55% de los casos en los que se detectó esta patología, aun sin hipertensión materna, no mostró la presencia de cambios fisiológicos en los segmentos miometriales de las arterias espirales, en contraste con el 80% de las pacientes normotensas que tuvieron hijos con peso adecuado y que sí presentaron cambios fisiológicos, y los trabajos de Wolf, Brosens y Renaer, de Wolf y col. (22-24) y otros (25,26) confirman que los cambios fisiológicos defectuosos en las arterias espirales del lecho placentario se observan más frecuentemente en la toxemia y crecimiento fetal retardado y piensan que la alteración en el proceso radique en una falla en la segunda oleada de invasión trofoblástica hacia los vasos miometriales, siendo una consecuencia de esta situación el mantenimiento por parte de los vasos de una respuesta casi intacta a los agentes vasomotores.

El polimorfismo en los cambios fisiológicos y la coexistencia de éstos con patología vascular (arterioesclerosis hiperplásica, aterosclerosis, vacuolización endotelial, hipertrofia de la íntima, etc.) resultan más acentuados y más frecuentes en los casos de gestaciones afectadas por diversas patologías, lo cual pone en evidencia un fallo en la instauración de los cambios fisiológicos, y cuya presencia en el caso de los embarazos normales, se ha pretendido explicar como la natural imperfección de los procesos biológicos (27).

Nuestro hallazgos vienen a confirmar los reportados por Khong y col. (26) quienes demostraron que algunas arterias espirales permanecen intactas

en toda su extensión indicando fallas tanto de la primera como de la segunda oleada invasora de trofoblasto endovascular, esto nos permite formular la hipótesis de que la explicación para la falla es mucho más compleja, ya que hemos detectado la presencia de material fibrinoide hacia la periferia del vaso donde son evidentes las células trofoblásticas de origen invasor del estroma. Ello implicaría que el fallo total en la instauración de los cambios fisiológicos con el mantenimiento íntegro de la arquitectura vascular podría ser el fallo no sólo de la invasión endovascular sino también de la invasión del estroma.

El crecimiento fetal retardado diagnosticado según el peso del recién nacido estuvo presente en el 89,2% de los casos donde los cambios fisiológicos fueron defectuosos, mientras que el grupo con cambios fisiológicos difusos la frecuencia de CFR fue de 7,5%. Las diferencias observadas fueron significativas desde el punto de vista estadístico con un valor de chi cuadrado de 59,47 y p menor de 0,05.

En el grupo de hipertensión arterial inducida por el embarazo (HAIE) integrado por 42 casos, 26 de ellos (61,9%) presentaron cambios fisiológicos defectuosos y 16 (38,1%) los presentaron de carácter difuso; la contrastación con el grupo exento de patología demostró que la diferencia observada fue significativa desde el punto de vista estadístico con chi cuadrado de 22,4 y p menor de 0,05.

Del grupo tipificado como insuficiencia placentaria, se encontró que el 63,9% de los mismos presentó cambios defectuosos y el resto (36,1%) los tuvo de carácter difuso.

Estos resultados al ser comparados con los obtenidos en el grupo sin patología, resultaron ser estadísticamente significativos, con un valor de chi cuadrado de 22,24 y p menor de 0,05.

En el grupo con hipertensión arterial asociada al embarazo (HAAE) los cambios fueron difusos en 3 casos y defectuosos en 11 casos, contrastando estos resultados con los del grupo sin patología donde los cambios difusos se presentaron en el 79% y fueron defectuosos en el 21% restante. Las diferencias observadas fueron significativas desde el punto de vista estadístico con un chi cuadrado de 17,4 y p menor de 0,05.

En el grupo de 13 casos donde el feto murió en el útero, en ninguno de ellos las biopsias del lecho mostraron cambios fisiológicos, habiendo sido clasificados los cambios defectuosos detectados

como ausentes en 7 casos, ausentes en áreas focales en 2 casos en áreas focales y en áreas marcadas en dos casos y dentro de la variante ausentes, focales y marcadas en 2 casos.

De los 11 casos portadores de diabetes, 9 presentaron cambios defectuosos y 2 lo presentaron de manera difusa, circunstancia que al ser comparada con el grupo sin patología demostró ser estadísticamente diferente con un chi cuadrado de 18,58 y p menor de 0,05.

En el grupo con muerte fetal recurrente (10 casos), hubo 6 con cambios defectuosos y 4 donde los cambios fueron difusos, mientras que en el grupo sin patología los cambios fisiológicos fueron defectuosos y difusos en 21 y 79 casos, respectivamente. Las diferencias observadas fueron significativas desde el punto de vista estadístico con un chi cuadrado de 5,5 y p menor de 0,05.

En el caso de la hipertensión arterial asociada al embarazo (HAAE), aparte de la arterioesclerosis hiperplásica en los segmentos miometriales de las arterias espirales, las cuales muestran marcado engrosamiento de la media y de la íntima y estenosis luminal, es posible encontrar necrosis fibrinoide aguda en las paredes vasculares, con infiltración de las mismas por lipófagos e infiltrado celular mononuclear dentro y alrededor del vaso afectado (aterosis aguda) (25).

Según Brosens y col. (6) los cambios observados en los vasos dependerán del grado de severidad de la hipertensión, del tiempo de evolución de la misma y de la patología concomitante, aunque la arterioesclerosis hiperplásica está presente aun cuando la hipertensión sea de relativa corta duración, la hipertensión de carácter leve y la paciente joven.

En la preeclampsia grave y en la eclampsia, la aterosclerosis aguda se encuentra característicamente en los vasos deciduales y miometriales, incluyendo las arterias basales que no están sujetas a cambios fisiológicos, mientras que en aquéllos donde la hipertensión es de origen nefrovascular o esencial, las arterias útero-placentarias pueden mostrar cambios hiperplásicos unidos a los fisiológicos. Este tipo de lesión ha sido encontrada por Brosens (6) sólo en biopsias provenientes de pacientes que presentaban hipertensión arterial inducida por el embarazo con albuminuria, mientras que la arterioesclerosis hipertrófica fue encontrada en hipertensión arterial asociada al embarazo y con toxemia sobrepuesta.

En casos donde a la preeclampsia se le añade una

hipertensión crónica, es posible encontrar lesiones arterioescleróticas de un sorprendente grado de severidad, detectándose hiperplasia con cambios fisiológicos y a los cuales puede añadirse la aterosclerosis aguda. Con este panorama vasculopático no resulta sorprendente encontrar trombosis o ruptura vascular con la subsecuente elevada incidencia de infartos placentarios, desprendimiento prematuro de placenta, hematomas retroplacentarios y muerte fetal, que con frecuencia se asocian a los trastornos hipertensivos del embarazo.

Las lesiones arteriales en sus formas hiperplásica y necrosante, pueden estudiarse mejor en la biopsias provenientes de la decidua parietal que se encuentra por fuera del borde de inserción placentaria, ya que las mismas no son objeto de los cambios funcionales (20).

Khong, Pearce y Robertson (28) detectaron la arteriosclerosis aguda en pacientes portadoras de preeclampsia y crecimiento fetal retardado; Labarrere y col. (29) la han detectado en gestaciones complicadas con hipertensión crónica, Kitzmiller y Benirschke (30) en la diabetes y Abramowsky y col. (31) en enfermedades maternas autoinmunes.

El origen inmunopatológico de esta lesión es sustentado por Labarrere y col. (29,32) al encontrar evidencias sustanciales constituidas por depósitos granulares de IgM en las arterias espirales afectadas por aterosclerosis aguda.

El patólogo puede encontrar cierto grado de dificultad al evaluar imágenes de arterias con cambios fisiológicos que, en su pared, presentan células trofoblásticas senescentes y que acumulan lípidos en su interior, con la subsecuente semejanza al cuadro de aterosclerosis. Ante estas circunstancias pueden ayudar a aclarar el diagnóstico la presencia de células gigantes en las cercanías del vaso lo cual apuntaría hacia los cambios fisiológicos.

Podemos señalar con Robertson y col. (15) que el espectro de vasculopatías que pueden ser observadas en el lecho placentario de gestaciones patológicas es variable, de ninguna manera patognomónicas y que indudablemente deben estar relacionadas con el infarto placentario, el desprendimiento prematuro de la placenta; el sangrado retroplacentario crónico, el crecimiento fetal retardado y la insuficiencia placentaria.

En relación a las células gigantes multinucleadas, éstas fueron calificadas como escasas en el 36% de los casos sin patología y como abundantes en el 64%

restante, mientras que en el grupo de gestaciones con patología el 45,5% (95 casos) fue calificado como portador de escasas células gigantes y el 54,5% (114 casos) fue tipificado como de abundantes células gigantes. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas (chi cuadrado con p mayor de 0,05).

El significado de estas células gigantes es hasta ahora desconocido y es muy probable que las mismas representen una diferenciación de las células trofoblásticas mononucleares intersticiales o intramurales, señalando algunos autores (8) que su origen estaría en una fusión simplásmica de las células invasoras, mientras que Gerretsen y col. (27) sugieren que una perturbación en la migración del estroma podría ser la explicación a este fenómeno, donde los factores inherentes al propio trofoblasto o a los relacionados al entorno por este invadido, pudieran estar involucrados de manera aislada o actuando conjuntamente.

Estos autores describieron una aparente asociación entre el incremento de dichas células y la ausencia de cambios fisiológicos en gestaciones de menos de 36 semanas, pero no así en aquéllas con 37 o más semanas.

El infiltrado mononuclear de tipo linfocitario se presentó en el 18% de los casos normales y en el 43,5% de los portadores de gestación con patología, siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas (chi cuadrado de 17,94 y p menor de 0,05). Estos hallazgos permiten concluir que a pesar de que el infiltrado es un fenómeno relativamente frecuente en pacientes sin patología aparente asociada al embarazo, el fenómeno es mucho más frecuente en aquellas portadoras de gestaciones complicadas.

Estos hallazgos nos permiten formular la hipótesis de que, la presencia de cambios fisiológicos defectuosos pudiera estar relacionada, al menos en embarazos de término, con la existencia de un infiltrado inflamatorio del estroma, peri e intravascular de carácter difuso.

A este respecto Labarrere y col. (29,32) señalan que la frecuente asociación de infiltrado de células mononucleares (linfocitos T y macrófagos) alrededor de las arterias espirales y glándulas endometriales, constituye evidencia suficiente de que, tanto el proceso de migración del trofoblasto como el de inducción de cambios fisiológicos, pueden tener una regulación inmunológica mediada por células,

la cual en el caso de ser exagerada, impediría ambos procesos.

Por otra parte, la decidua que está en contacto directo con el trofoblasto fetal contiene una cantidad relativamente grande de macrófagos y linfocitos, lo cual ha sido confirmado por el trabajo de Bulmer y col. (33-35) siendo estos tipos de células capaces de interactuar inmunológicamente de manera muy compleja, tal como lo constituye la respuesta de reconocimiento al aloinjerto fetal.

Este reconocimiento estaría mediado en parte por varias citoquinas (11) y por el denominado complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el cual incluye los antígenos de superficie de las células (19).

En consecuencia, la regulación en la producción de citoquinas (11) y la expresión de los antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA) en la interfase materno-fetal, pueden jugar un importante papel en el reconocimiento del feto y de su subsecuente sobrevivencia (19).

El mecanismo mediante el cual podría explicarse la ausencia del proceso de cambios en los vasos uterinos, sería el de un bloqueo de tipo inmunológico hacia el trofoblasto que, por oleadas, intenta modificar la estructura vascular, lo cual conduce a que las características histológicas preconcepcionales de los mismos persistan, circunstancias que obviamente comprometen a la perfusión placentaria e inducen alteraciones en las vellosidades donde además de la respuesta hipóxico-isquémica es posible encontrar un crecimiento de las vellosidades y de la celularidad en los ejes del mesénquima, los fenómenos de trombosis vascular tanto del lecho placentario como de las vellosidades, la producción de sustancias vasoactivas derivadas del proceso de destrucción vellositaria y la avascularización de las mismas unidas a la degeneración fibrohialina, conducirían a un fallo progresivo del órgano útero-placentario con la subsecuente muerte del feto o la merma en su crecimiento y desarrollo.

La hipótesis central del presente trabajo señala que la presencia de cambios fisiológicos defectuosos en las arterias espirales podría conducir a serias modificaciones del flujo sanguíneo que llega a la microcirculación perivellositaria, alterándose entonces los intercambios materno-fetales, lesionando a las vellosidades coriales o induciendo en las mismas, cambios que intentan resolver el problema de la hipoperfusión o provocando en ellas lesiones

definitivas.

Para tratar de despejar dicha incógnita fueron evaluados parámetros histopatológicos de las vellosidades coriales con el objeto de tipificar el patrón vellositario, el cual fue luego contrastado con la presencia o no de cambios fisiológicos.

De los resultados obtenidos, podemos señalar que el 72% de los casos en los que fueron detectados cambios fisiológicos difusos, el patrón vellositario fue tipificado como normal y el resto (28%) presentó un patrón vellositario alterado, mientras que en el grupo con cambios defectuosos, el 64% presentó un patrón vellositario anormal y en el 35,3% dicho patrón fue considerado como normal. La diferencia observada fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico, siendo el valor de chi cuadrado de 41,27 con p menor de 0,05.

La trama vascular intravellositaria desplegada fue detectada en el 72,2% de los casos portadores de patología, presentándose este fenómeno sólo en el 2% de los casos del grupo sin patología. Las diferencias observadas fueron altamente significativas desde el punto de vista estadístico con un chi cuadrado de 133 y un valor de p menor de 0,05.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir que los cambios fisiológicos defectuosos en las arterias útero-placentarias no son patognomónicos de ninguna patología, pudiéndose observar en la HAIE, HAAE, CFR, diabetes, insuficiencia placentaria, óbito fetal y antecedentes de muertes fetales recurrentes; lo cual indica que su origen pudiera estar en una falla en la interrelación de los tejidos materno-fetales.

La presencia de cambios fisiológicos defectuosos se asoció significativamente con el hallazgo de patrón vellositario alterado, comprobándose de esta manera la existencia de una correlación entre la calidad de los cambios fisiológicos de los vasos del lecho placentario y la respuesta de la placenta como órgano perfundido adecuada o inadecuadamente.

En vista de los hallazgos obtenidos por los diferentes autores que se han ocupado del tema y los encontrados en el presente estudio, cobra más fuerza la hipótesis de que no todas las arterias espirales que se encuentran en el lecho placentario son blanco de los cambios fisiológicos, y que éstos son más factibles de encontrarse de manera difusa hacia el centro del lecho y de manera defectuosa a medida que nos alejamos del mismo, haciendo más resaltante el lecho de que en un momento dado la muestra que se

esté estudiando no sea representativa del real acontecer vascular del cual depende la perfusión del órgano placentario.

Esta limitante dificulta el estudio de correlación entre el tipo de cambios observados, las alteraciones vellositarias y las consecuencias sobre el feto o neonato, y ello podría explicar el número de casos que ocuparon, en el presente estudio, las casillas de los cuadros de contingencia destinadas a los positivos y negativos inciertos.

Se concluye señalando que el estudio de la biopsia del lecho placentario constituye un elemento valioso en el diagnóstico de la evolución y consecuencias del embarazo, que debe ser complementado con el estudio de las vellosidades coriales a fin de establecer una mejor correlación entre las variables histopatológicas y los indicadores perinatales.

REFERENCIAS

1. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *Pathol Bacteriol* 1967; 93: 569-579.
2. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessel of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 19967;93:582-592.
3. Herting AT. Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxæmic of pregnancy. *Clinics* 1945;4: 602-614.
4. Zeek PM, Assali NS. Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am Clin Pathol* 1950;20:1099-1109.
5. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:656-663.
6. Brosens I. A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol Cwllth* 1964;71:222-226.
7. Ramsey EM, Houston ML, Harris JW. Interaction of the trophoblast and maternal tissues in three closely related primate species. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124:647-652.
8. Pijnenborg R, Bland JJ, Robertson WB, Dixon G, Brosens I. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* 1981;2:303-316.
9. Pijnenborg R, Antony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, Van Assche A. Diacentral bed spiral arteries in the hypertensive disorders pregnancy. *Br J*

BIOPSIA DEL LECHO PLACENTARIO

- Obstet Gynaecol 1991;98:648-655.
10. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasions of the human decidua from 8 to 10 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980;1:3-19.
 11. Romero R, WU YK, Brody Dt, Oyarzun E, Duff GW, Durum SK. Human decidua: a source of interleukin- 1. *Obstet Gynecol* 1989;73:31-34.
 12. Allen J, Forman A, Maigaard S, Fespersen L T, Andersson K E. Effect of endogenous vasoconstrictors on maternal intramiometrial and fetal stem villous arteries in pre-eclampsia. *J Hypertension* 1989;7:529-536.
 13. Maigaard S, Forman A, Andersson KE. Relaxant and contractile effects of some amines and prostanoids in miometrial and vascular smooth muscle within the human utero placental unit. *Acta Physiol Scandinavica* 1986;128:33-40.
 14. Thorp J, Walsh S, Brath B. Comparison of the vasoactive effects of leukotrienes with tromboxane mimic in the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1373-1384.
 15. Robertson WB, Khong TY, Bronsens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three european centers. *Am Obstet Gynecol* 1986;115:401-412.
 16. Alvarez H. La biopsia placentaria. *Arch Ginecol Obstet Uruguay* 1961;19:3-11.
 17. Alvarez H. Evolución morfológica de las vellosidades coriales en el curso del embarazo. *Obstet Ginecol Lat Amer* 1962;20:1-2.
 18. Alvarez H. Morphology and physiopathology of the human placenta. *Obstet Ginecol* 1964;23:813-818.
 19. Wells M, Bulmer JN. The human placental bed: histology, immunochemistry and pathology. *Histopathol* 1988;13:483-498.
 20. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *Pathol Bacteriol* 1967;93: 581-592.
 21. Robertson WB, Brosens IA, Dixon HG. The pathology of feto-placental insufficiency in hypertensive pregnancy. En : Salvadori B, editor. *Therapy of feto-placental insufficiency*. New York: Spring-Verlag, 1975:83-97.
 22. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I. Ultrastructure of spiral arteries in the human placental bed at the end of normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973; 117:833-848.
 23. De Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:678-685.
 24. De Wolf F, Carrerar LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and lupus anticoagulant. *Obstet Gynecol* 1982;142:829-834.
 25. Frusca T, Morassi L, Pecorelli S, Gricolato P, Gastaldi A. Histological features of utero-placental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birth weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:835-839.
 26. Khong T Y, Wolf De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre- eclampsia and small- for- gestational infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;9:1049-1059.
 27. Gerretsen G, Huisjes HJ, Hardonik MJ, Elena JD. Trophoblast alterations in the placental bed in relation to physiological changes in spiral arteries. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:34-39.
 28. Khong TY, Pearce JM, Robertson WB. Acute atherosclerosis in pre-eclampsia: maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. *Obstet Gynecol* 1987;157:360-363.
 29. Labarrere C, Alonso J, Manni J, Domenichini E, Althabe O. Immuno-histochemical findings in acute atherosclerosis associated to intrauterine growth retardation. *Am Reprod Immunol* 1985;7:149-155.
 30. Kitzmiller JI, Benirschke K. Immunofluorescent study of placental bed vessels in preclampsia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:248-251.
 31. Abramowsky CR, Vegas ME, Sinehart G, Gyves MT. Decidual vasculopathy of the placenta in lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1980;303:668-672.
 32. Labarrere C, Catoggio L, Mullen EG, Althabe O. Placental lesions in maternal autoimmune diseases. *Am Reprod Immunol* 1986;12:78-86.
 33. Bulmer JN, Johnson PM. Immunohistological infiltrate related to endometrial gland epithelium in early human pregnancy. *Immunol* 1985;55:35-44.
 34. Bulmer JN, Billington WA, Johnson PM. Immunohistological identification of trophoblastic populations in early human pregnancy with the use of monoclonal antibodies. *Obstet Gynecol* 1984;148:19-26.
 35. Bulmer JN, Sunderland CA. Immunohistological characterisation of lymphoid cell populations in the early human placental bed. *Immunol* 1984;52:349-357.