**Morfovirtual 2022**

**VI Congreso virtual de Ciencias Morfológicas. Sexta Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.**

**CARACTERIZACIÓN MORFOMÉTRICA DEL CRECIMIENTO PLACENTARIO EN GESTANTES CON PREECLAMPSIA. HOLGUÍN, 2018 A 2020**

Oleydis, Clemente Ricardo1,Yolanda Cecilia, Cruz Suárez2, Pedro Augusto, Díaz Rojas3, Yisel, De la Cruz Brocard4.

1 Especialista de Primer Grado en Embriología. Departamento de Ciencias Básicas, 2 Especialista de Primer Grado en Embriología. Master en ciencias de la educación médica, Departamento de Ciencias Básicas, 3 Especialista de Segundo Grado en Histología. Doctor en Ciencias de la Educación Médica, Departamento de Ciencias Básicas, 4 Licenciada en Lengua Inglesa, Departamento de Inglés.

Facultad de ciencias médicas“Mariana Grajales Coello”. Universidad de ciencias médicas de Holguín, provincia Holguín, municipio Holguín, Cuba.

email: oleydishlg@infomed.sld.cu

**RESUMEN**

**Introducción**: La cuantificación del desarrollo placentario en la preeclampsia es trascendental para el estudio de esta patología de la gestación. **Objetivo**: Caracterizar morfométricamente el crecimiento placentario en gestantes con preeclampsia. **Método**: Estudio de serie de casos que responde a un proyecto de investigación con enfoque mixto. El universo incluyó las placentas de gestantes con preeclampsia y parto por cesárea entre 2018 y 2020 en el hospital Vladimir Ilich Lenin. La muestra intencionada quedó constituida por 16 placentas. Se realizó morfometría macroscópica, procesamiento por el método de inclusión en parafina y digitalización de los cortes. Se cuantificaron las variables microscópicas utilizando el sistema morfométrico ImageJ. Se usaron métodos de estadística descriptiva, análisis de varianza y el Test de Newman Keuls. **Resultados:** Se obtuvo el peso, grosor y diámetro placentario, así como el área vellositaria y densidad óptica de fibrina en la superficie de las vellosidades**. Conclusiones:** Las mensuraciones macroscópicas mostraron valores normales con una tendencia al límite inferior en el peso y el diámetro placentario. El área de la vellosidad y la densidad óptica de fibrina en la superficie de la vellosidad a nivel peri cordón; a 4 cm del cordón y en la periferia del disco placentario mostraron diferencias significativas.

**Palabras clave:** Placenta, Preeclampsia, desarrollo placentario

**INTRODUCCIÓN**

La placenta es un órgano fundamental para el desarrollo embrionario y fetal. Su participación en el intercambio de nutrientes, su metabolismo y la producción de hormonas son funciones que garantizan el éxito de la gestación humana. 1 Sin embargo, el desarrollo placentario temprano crea un microambiente celular, molecular y bioquímico que es susceptible a diversos factores ambientales de su entorno celular, de tipo maternos,fetales, inmunológicos, genéticos y epigenéticos, que son capaces de ocasionar significativos cambios fisiopatológicos en la medida que la gestación avanza. 2

Dentro de las anomalías causadas por defectos en la placentación se destaca la dilatación deficiente de las arterias espirales y su obstrucción por aterosclerosis aguda. Esta alteración, descrita en el curso de la preeclampsia o enfermedad hipertensiva de la gestación (EHG), se caracteriza por la alteración en la diferenciación del trofoblasto, debido a una exposición a estrés oxidativo ante el inadecuado flujo sanguíneo placentario, por lo que también ha sido denominada como enfermedad trofoblástica. 3

Las teorías que incluyen a la placenta en la patogenia de la preeclampsia comenzaron a principios del siglo XX, ante el descubrimiento de la deportación trofoblástica al interior de la circulación materna y más tarde al comprobarse la presencia de insuficiencia útero-placentaria como fenómeno distintivo en la preeclampsia. 2,3 Desde entonces son relevantes las investigaciones donde se estudian los cambios macro y microscópicos de la morfologia placentaria y sus vellosidades y en este sentido sobresalen los estudios donde se cuantifica el desarrollo placentario mediante el uso del método morfométrico y el estereológico. 4,5

Se recogen importantes antecedentes en las investigaciones realizadas por Charnock-Jones et al y Kauffmann et al, ambos citados por Prieto Gómez R. 6 Este último autor realizó un estudio donde se cuantificaron las áreas de las vellosidades y las áreas de los vasos sanguíneos en placentas de recién nacidos con bajo peso al nacer en comparación con las placentas de neonatos con peso adecuado.

En países donde la EHG cobra un importante número de vidas maternas anualmente, son numerosas las publicaciones sobre el estudio morfométrico de la placenta preeclámptica; sobresalen investigaciones realizados en Malasia, la India, Chile y España. De manera similar, y con la utilización de la técnica de inclusión en parafina, estudios realizados en Cuba en 2016 permitieron determinar el diámetro y grosor placentario en gestantes con EHG. Los resultados mostraron que la mayoría tenía valores por debajo de los normales establecidos, así como un número de vellosidades y área vellositaria inferior a lo normal.7

En Cuba, la EHG está entre las cinco primeras causas de muerte materna. Los estudios en el ámbito nacional destacan que esta entidad provoca complicaciones en el embarazo en un 2 a un 15 % en su forma aguda y entre un 15 a un 30 % en las formas crónicas. 7 Estas estadísticas justifican la realización de investigaciones en este campo.

La demostración de las características morfométricas que provoca la hipertensión arterial en las placentas y su repercusión negativa en el producto de la concepción constituye un nuevo aporte científico que posibilita, además, incrementar los conocimientos necesarios para el profesional de salud. Sin embargo, las investigaciones sobre morfometría placentaria en la EHG son aún insuficientes en el contexto nacional y local, e igualmente son escasas las publicaciones al respecto.

Profundizar en los conocimientos acerca de las características morfométricas de la placenta en gestantes hipertensas permite establecer pautas para un mejor manejo de las mismas y consecuentemente modificar los pronósticos y resultados. Desde el punto de vista práctico el presente estudio aporta información de utilidad que facilita los estudios comparativos y hace énfasis, con una perspectiva morfométrica, en aspectos relacionados con el desarrollo de la placenta y sus desviaciones ante enfermedades como la preeclampsia.

Los argumentos anteriores permiten definir como **objetivo** de esta investigación: Caracterizar morfométricamente el crecimiento placentario en gestantes con preeclampsia, atendidas en el hospital Vladimir Ilich Lenin durante el período mayo de 2018 a mayo de 2020.

**Materiales y métodos**

Se realizó un estudio de serie de casos que responde a un proyecto de investigación con enfoque mixto, en la Facultad de medicina Mariana Grajales Coello de Holguín, durante el período comprendido entre mayo de 2018 a mayo de 2020. Se consideró un universo de 102 placentas procedentes de gestantes con diagnóstico de preeclampsia que tuvieron parto por cesárea durante los meses señalados, en el servicio de ginecobstetricia del hospital Vladimir Ilich Lenin de esta provincia.

La muestra se obtuvo por muestreo no probabilístico y fue de tipo intencionada. La misma quedó constituida por 16 placentas con integridad morfológica en su aspecto externo y ausencia de malformaciones; procedentes todas de gestantes a término con embarazo único, que brindaron su consentimiento para participar en el estudio y con ausencia de antecedentes maternos de hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, corioamnioitis y otras infecciones placentarias demostradas.

Se excluyeron del estudio aquellas donde se produjeron errores en el procesamiento técnico dando como resultado mala calidad de la imagen en el examen microscópico de la serie histológica obtenida.

El procesamiento técnico, así como los estudios morfométricos macro y microscópico, fueron realizados por los autores, en los laboratorios de procesamiento tisular y tratamiento de imágenes, pertenecientes a la universidad de ciencias médicas de Holguín. Para evitar posibles sesgos en la investigación se trabajó con una temperatura estable, a 20 grados Celsius.

Los procedimientos generales y procesamiento de la muestra se describen a continuación:

Inmediatamente después de cada alumbramiento se procedió a recoger cada placenta en una bandeja luego de seccionar el cordón umbilical a 2 centímetros de su inserción. Posteriormente las muestras fueron trasladadas al laboratorio de procesamiento tisular de la universidad de ciencias médicas de Holguín donde se comprimieron suavemente y se lavaron con abundante agua corriente para eliminar el exceso de sangre. Por último, se dejaron escurrir durante 30 minutos y se realizó el examen macroscópico de las mismas.

Evaluación externa: Cada placenta fue examinada cuidadosamente por sus dos caras para establecer criterios de normalidad morfológica, a continuación, se colocaron en una superficie plana y se mensuraron el diámetro, el grosor placentario y el peso; utilizando respectivamente cinta métrica, aguja milimetrada y balanza digital.

Disección y toma de muestra para procesamiento: Para el análisis de las variables microscópicas se realizó una incisión en la cara materna del disco coriónico, a las 6 del reloj, abarcando todo el espesor de la placenta. Luego se cortaron bloques de tejidos en tres zonas diferentes: en la periferia del disco placentario, a 4 cm de la inserción del cordón y pericordón. Para ello se empleó material de disección, fuente de luz y lentes de aumento.

Procesamiento de la muestra:

Fijación con formol neutro a los 10 % de cada muestra de tejido, sumergidos en frascos independientes durante 48 horas. Deshidratación en alcoholes de concentraciones crecientes. Aclaración en Xilol. Inclusión en parafina fundida a 56 grados Celsius. Cortes seriados en micrótomo vertical con micraje de 10 micras, en plano transversal. Colocación de los cortes en láminas y tinción con Hematoxilina y Eosina o Hematoxilina fosfotúnsgtica según la variable a estudiar.

Digitalización de imágenes: Para ello se utilizó cámara digital Motic acoplada a microscopio estereoscópico Panoramic (objetivos 4x, 10x y 40x). Se obtuvo un total de 1355 imágenes.

Estudio morfométrico: Las mediciones se realizaron utilizando los sistemas morfométricos ImageJ y Motic Images plus 3.0. Para el estudio se utilizaron las variables: densidad óptica de fibrina en la superficie de la vellosidad y área vellositaria. Se realizaron 10 lecturas de cada variable morfométrica en cada una de las imágenes y se obtuvo el promedio de las mismas por imagen.

**Operacionalización de las variables**

La evaluación morfométrica macroscópica incluyó las siguientes variables:

1. Diámetro placentario: Variable cuantitativa continua, definida como la distancia máxima entre los extremos opuestos de los bordes de la placenta en su cara materna. Se expresó en centímetros (cm).
2. Grosor placentario: Variable cuantitativa continua, definida como la distancia máxima entre la cara materna y la cara fetal, medida en el centro del disco coriónico y expresada en cm.
3. Peso placentario: Magnitud obtenida en gramos con la utilización de balanza digital.

La morfometría microscópica se realizó en las variables que a continuación se realcionan:

1. Área vellositaria (Anexo I): Área ocupada por la vellosidad libre en la superficie observada. Se obtuvo mediante la opción a mano alzada en la barra de herramientas del software ImageJ. Se expresó en micras cuadradas (µc) 2.
2. Densidad óptica de fibrina en la superficie de la vellosidad (Anexo II): Variable cuantitativa discreta. Cantidad de tejido fibrinoide depositado en la superficie de la vellosidad con capacidad para la absorción luminosa que se determina indirectamente, llevando la imagen a tonos de grises de 8bit; Mediante el software densidad se realizó la calibración con el uso de la función y= a+b\*Ln(x\_c), luego de lo cual se midió utilizando la opción rectangular de la barra de herramientas del software ImageJ.

Estas variables se cuantificaron en las tres zonas morfológicas de corte, descritas anteriormente, por lo que quedaron operacionalizadas en las siguientes dimensiones: Placenta en la región periférica del disco placentario (PP); Placenta a 4 cm del cordón umbilical (P4C); Placenta en la región peri cordón (PPC)

**Procedimientos estadísticos**

Los datos primarios fueron procesados en una computadora Pentium 4 con ambiente Windows XP profesional. Se creó un fichero de datos utilizando la aplicación Microsoft Excel que posteriormente fue importado al paquete de programas estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

Se realizó análisis descriptivo de las variables mensuradas tanto macroscópica como microscópicamente. Se calculó la media (X), desviación estándar (ST), máximo (Max), mínimo (Min) y coeficiente de variación (CV); con un intervalo de confianza del 95 % en cada caso.

El análisis de varianza facilitó la comparación entre las medias obtenidas en cada una de las tres dimensiones de la variable y se aplicó el test de Newman Keuls para identificar entre cuales dimensiones se encontraban las diferencias significativas. Fue utilizado el programa estadístico MyStat. El informe final fue redactado con la ayuda de la aplicación Microsoft Office. Los resultados fueron representados en tablas. En todos los casos se fijaron los niveles de significación con un margen de error de 1% (p≤ 0,01) altamente significativo

**Aspectos éticos:** Se obtuvo la autorización legal del servicio de Ginecobstetricia del Hospital Vladimir Ilich Lenin y el consentimiento informado de las gestantes cuyas placentas fueron incluidas en el estudio. El estudio contó con el aval del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de ciencias médicas de Holguín y la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de esta propia Universidad.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Tabla 1. Características macroscópicas de la placenta en gestantes con preeclampsia.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables | Estadística descriptiva | | | | | |
| X±ST | MAX | MIN | CV | IC + | IC- |
| Diámetro (cm) | 17,8 ± 2,3 | 22 | 15 | 1,5 | 19 | 16 |
| Grosor (cm) | 2,6 ± 0,6 | 3,2 | 2,4 | 0,5 | 27,1 | 24,6 |
| Peso (g) | 489,9 ± 68,7 | 690 | 400 | 4,1 | 526 | 453 |

Fuente: Base de datos N=16

Los resultados mostrados en la tabla 1 reflejan la cuantificación macroscópica del crecimiento placentario con un intervalo de confianza del 95%. Se aprecia un valor medio de 17,8 cm para el diámetro placentario, con una desviación estándar de 2,3 cm y un rango entre 15 cm y 22 cm. El coeficiente de variación calculado fue de 1,5; demostrándose dispersión ligera alrededor de la media. El grosor muestra un promedio de 2,6 cm con una desviación estándar de 0,6 cm. El valor máximo en este parámetro fue de 3,2 cm y el mínimo de 2,4 cm, con un coeficiente de variación de 0,5. El valor promedio del peso fue de 489,9 g con una desviación estándar de 68,7 cm que refleja la variabilidad encontrada en este parámetro y confirma los valores extremos de 690 g y 400 g. Un coeficiente de variación de 4,1 justifica la dispersión en la media.

De forma general puede observarse que los promedios en las mensuraciones obtenidas se mantienen dentro de los límites de normalidad definidos por la literatura, pero con una tendencia al límite inferior. Este hallazgo está en correspondencia con diferencias de la muestra en relación al inicio de la preeclampsia y su repercusión en el desarrollo placentario, así como su asociación a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Los autores destacan que en la investigación realizada la mayor parte de las placentas estudiadas proceden de gestantes con inicio precoz de la enfermedad.

Estos resultados son consistentes con la investigación de Prieto Gómez R, 8 este autor obtuvo promedios de diámetro y peso cercanos a los mostrados, en placentas con similares características a la muestra estudiada. De igual manera, en su estudio se comprobó, que de forma general el tamaño de la placenta se modifica en relación directa al tiempo de iniciada la hipertensión.

En consonancia con lo analizado, Salafi C y colaboradores 9 obtuvieron diámetros que oscilaron entre 19 y 21 cm en un estudio que consideró placentas de gestantes diagnosticadas después de las 34 semanas y dimensiones muy inferiores con un promedio de 14 cm en aquellas gestantes con preeclampsia de instalación temprana.

En relación al grosor placentario y los resultados presentados, llama la atención que es la dimensión con menor variabilidad y dispersión alrededor de su valor promedio. En este caso no existen diferencias con otros estudios publicados, aunque al compararse con el grosor de placentas de gestaciones normales resultan ligeramente superiores. Así lo confirma la investigación de Cardoso V y colaboradores, 4 en esta se demuestra que el grosor placentario en gestaciones normales oscila entre 2,2 cm y 2,3 cm, presentando la mayor correlación con el peso al nacer en comparación con otras mensuraciones.

La capacidad de la placenta para la transferencia de nutrientes desde la madre se ve reflejada en su tamaño, que es a su vez la suma de muchas dimensiones del crecimiento, como la superficie y su espesor. Por lo que las alteraciones y adaptaciones de estas dimensiones ante diferentes situaciones patológicas constituyen una medida de como éste órgano determina el crecimiento y desarrollo fetal.

Tabla 2. Área de la vellosidad placentaria en la preeclampsia según regiones topográficas.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Regiones topográficas | Estadística descriptiva | | |
| X±ST | CV | N |
| PPC | 34936,7± 24042,6 | 0,77 | 328 |
| P4C | 38073,4± 20885,7 | 0,54 | 230 |
| PP | 51900,8± 36214,2 | 0,23 | 511 |

Fuente: Base de datos N: número de imágenes digitalizadas UM: micras al cuadrado (µc)2 F= 6,94 p≤0,01

En la Tabla 2 puede observarse que el área vellositaria se incrementa desde el centro de la placenta hacia la periferia, aunque no proporcionalmente. En la región periférica al cordón umbilical (CU) el promedio del área cuantificada fue de 34936,7 (µc)2 con una desviación estándar de 24042,6 (µc)2. Se constató un CV de 0,77 que muestra baja dispersión y fueron analizadas 328 imágenes digitalizadas.

Con valores cercanos a los anteriores se aprecia el área de las vellosidades mensuradas a 4cm del CU; en esta región el promedio fue de 38073,4 (µc)2 y la desviación estándar de 20885,7 (µc)2. El CV muestra un valor de 0,54 en un total de 230 imágenes digitalizadas.

Con un resultado que se aleja considerablemente de los ya expuestos, puede observarse el área de las vellosidades más periféricas, su promedio muestra un valor de 51900,8 (µc)2. El coeficiente de variación en 0,23 fue el menor de todos, a pesar de que la muestra fue ostensiblemente mayor con 511 imágenes, sin embargo, la variabilidad es acentuada al mostrar una desviación estándar de 36214,2 (µc)2

El análisis de varianza identificó diferencias significativas entre las regiones en estudio al mostrar un valor de p≤ 0,01 para F= 29,56. De forma complementaria el test de Student Newman Keuls arrojó que las diferencias fueron altamente significativas solo entre el área de la vellosidad en la periferia del disco placentario y el resto de las regiones, las otras dos regiones entre sí, no presentaron diferencias con significación estadística.

Al realizar un análisis de estos resultados tomando en cuenta las características de la fisiología placentaria, los autores consideran que la diferencia encontrada en el área de la vellosidad periférica en relación al resto, se explica a partir de los mecanismos adaptativos en la morfología de las vellosidades terminales, las cuales tienden a hacerse hiperplásicas para mejorar la circulación ante la isquemia útero placentaria que caracteriza a la preeclampsia. Un incremento del sincitiotrofoblasto constituye una modificación que no solo aumenta el área de la vellosidad, sino que también favorece el intercambio entre la sangre materna y el capilar fetal de la vellosidad.

De forma coincidente, investigadores como Prieto GR 6 y Cindrova Daviesa T 10 cuantificaron el área de las vellosidades más periféricas en gestantes hipertensas, con valores muy cercanos a los expuestos en la tabla. Estos autores demostraron que no solo se aprecian valores superiores en el área de las vellosidades más periféricas en la enfermedad hipertensiva del embarazo, sino que además esta medición también resulta superior a la de placentas normales en esta misma región topográfica.

Según Alpaza Valencia J 2 la superficie de la vellosidad en esta región depende del área que ocupan los vasos y del área del sinciciotrofoblasto. En este mismo sentido Roberts RM y colaboradores, 1 en un estudio similar, señalaron que un tercio del área de la vellosidad corresponde en promedio al área del sinciciotrofoblasto y describieron por área libre de la vellosidad, el tejido donde el sinciciotrofoblasto y los vasos sanguíneos están ausentes.

Aunque la descripción cualitativa de la vellosidad no constituyó objetivo de esta investigación, la autora considera oportuno señalar que en la mayor parte de los casos la morfología de la vellosidad se caracterizó por poseer un estroma más indiferenciado que el que se describe en la literatura para placentas normales. Un estudio realizado por Motawea KB 11 en placentas de neonatos con bajo peso al nacer también mostró esta característica.

Tabla 3. Densidad óptica de fibrina en la superficie de las vellosidades placentarias en la preeclampsia según regiones topográficas.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Regiones topográficas | Estadística descriptiva | | |
| X±ST | CV | N |
| PPC | 1,125 ± 0,09 | 0,08 | 70 |
| P4C | 1,091±0,263 | 0,11 | 50 |
| PP | 0,986 ± 0,11 | 0,24 | 30 |

Fuente: Base de datos N: número de imágenes digitalizadas F= 6,94 p≤ 0,01

La tabla 3 es exponente de la cuantificación de fibrina en la superficie de la vellosidad placentaria también representada en la figura 2 (Anexo II). Como puede apreciarse en la investigación realizada el total de las placentas presentó lesiones fibrinoides y estas se hicieron evidentes en cada una de las regiones estudiadas. Es válido señalar que en el análisis de los resultados que se exponen, se hace necesario el reconocimiento de la relación inversa entre la densidad óptica y la concentración de fibrina, por lo que se reconoce que el depósito de fibrina se incrementó desde el centro a la periferia en la misma medida en que fue decreciendo la densidad calculada.

También resulta apreciable que el promedio obtenido en cada región presentó diferencias significativas con un valor de p ≤ 0,01. El test de Newman Keuls identificó la significación estadística entre la región periférica de la placenta con las otras dos zonas de estudio, pero no entre estas dos últimas entre sí.

En consonancia con los resultados representados, González Torres E 12 y Than NG 13 observaron mayores concentraciones de fibrina hacia las vellosidades terminales cuya localización preferencial fue la periferia placentaria.

En la revisión de la literatura no se encontraron otros estudios morfométricos que favorezcan la comparación de los resultados obtenidos, a pesar de que el depósito de fibrina alrededor de la vellosidad ha sido ampliamente estudiado en placentas normales y patológicas. La localización e intensidad de este tipo de lesión resulta útil en la caracterización histopatológica de la placenta y ofrece pautas importantes en el estudio de enfermedades de la gestación como la preeclampsia.

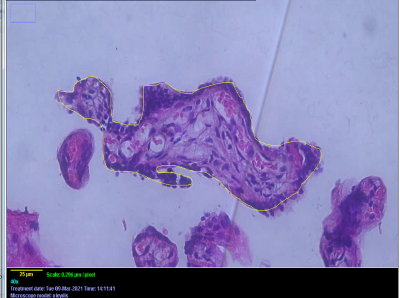
**CONCLUSIONES**

Las mensuraciones macroscópicas mostraron valores normales con una tendencia al límite inferior en el peso y el diámetro placentario. El área de la vellosidad y la densidad óptica de fibrina alrededor de la vellosidad a nivel peri cordón; a 4 cm del cordón y en la periferia del disco placentario mostraron diferencias significativas.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

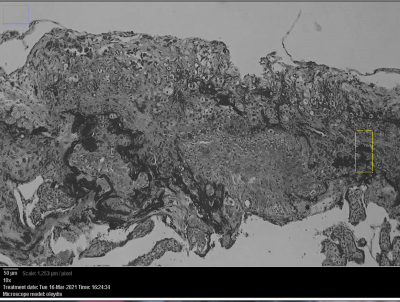
1. Roberts RM, Green JA, Schulz LC. The evolution of the placenta. Reproduction. [internet] 2016 [citado 2 feb 2020]; 152(5):179-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5033709/>
2. Alpaza Valencia J. Desarrollo placentario temprano: Aspectos fisiopatológicos. Rev Per Ginecol y obstret. [internet] 2018 [citado 2 feb 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322014000200006&script=sci_arttext&tlng=en>
3. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. Scientific World Journal. [internet] 2018 [citado 2 feb 2020]; 2018:6268276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304478/>
4. Cardoso V, Mazzitelli N, Veiga MA, Furlán R, Grandi C. Medidas del crecimiento placentario y su relación con el peso de nacimiento y la edad gestacional.Revisión bibliográfica. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. [internet] 2012 [citado 3 abr 2020];31 (2): 69-74. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91224139006
5. Gamage TKJB, Schierding W, Hurley D, Tsai P, Ludgate JL, et al. The role of DNA methylation in human trophoblast differentiation. Epigenetics. [internet] 2018 [citado 2 feb 2020];13(12):1154-1173. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986789/
6. Prieto GR, Ottone NE, Sandoval VC, Saavedra S A, Bianchi H F. Aspectos morfocuantitativos de las vellosidades coriales libres en gestas normales, con diabetes, hipertensión arterial y restricción del crecimiento intrauterino. Int. J. Morphol. 2018; 36(2):551-556.
7. Ortega Hernández M, Rojas Guerra J, Mora Herrera M, Arévalo Nueva L, Garcés Olivé LM. Morfoesterología en placentas de gestantes hipertensas con embarazo simple. Hospital Materno Infantil Fe del Valle Ramos. Marzo 2015-Marzo2016. Morfovirtual 2016: Tercer congreso virtual de ciencias morfológicas; Nov 2016. La Habana: CENCOMED; 2016. Disponible en: https/www.morfovirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovirtual/2016/paper/view/143
8. Prieto GR, Matamla F, Rojas M. Características morfológicas y morfométricas de la placenta de término, en recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) en la ciudad de Temuco-Chile. Int. J. Morphol. 2008; 26(3):615-621.
9. Salafi C, Zhang J, Charles A, Bresnahan M, Shrout P, Sun W, et al. Placental characteristics and birthweight. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2008;22:229-239.
10. Cindrova Daviesa T, Fogartya N, Jonesc C, Kingdomd J, Burton G. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. Placenta [internet] 2018 [citado 2 feb 2020];68: 15-22. Disponible en: [www.elsevier.com/locate/placenta](http://www.elsevier.com/locate/placenta)
11. Motawea HKB, Chotani MA, Ali M, Ackerman W, Zhao G, Ahmed AAE, Buhimschi CS, Buhimschi IA. Human Placenta Expresses α2-Adrenergic Receptors and May Be Implicated in Pathogenesis of Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. Am J Pathol. [internet] 2018 [citado 2 feb 2020] ;188(12):2774-2785. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6284550/
12. González Torres E. Apoptosis y necrosis sincitial placentaria: correlación con preeclampsia leve y severa y resultados perinatales adversos en el hospital general de Atizapan del 1 de enero al 30 de diciembre de 2013. [Tesis]. Toluca, Méjico. 2014
13. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, et al. Integrated Systems Biology Approach Identifis Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. Front. Immunol. 2018; 9:1661.

**Anexo I.**

****

**Figura 1. Área de la vellocidad placentaria (Hematoxilina y Eosina)**

**Anexo II.**

****

**Figura 2. Densidad óptica de fibrina en la superficie de la vellosidad placentaria (Hematoxilina ácida fosfotúnsgtica)**

**A**