

## Alteraciones morfológicas de las vellosidades placentarias asociadas a malformaciones fetales múltiples del sistema esquelético

### *Morphological changes in placental villi associated with multiple malformations of the skeletal system*

Ángela López <sup>1</sup>  
 Olivar Castejón <sup>2</sup>  
 Luis Pérez <sup>3</sup>  
 Aigel Salazar <sup>4</sup>  
 Gladymar Rodríguez <sup>5</sup>  
 Joyce Urdaneta <sup>6</sup>

<sup>1,2,4-6</sup> Laboratorio de Microscopía Electrónica. Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay, Edo Aragua. Venezuela. Apdo. 4944. E-mail: anjoslo75@hotmail.com  
<sup>3</sup> Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de Carabobo Sede Aragua. Venezuela. Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

#### Abstract

*Objectives: to describe and quantify morphological changes in placental villi in pregnancies with multiple fetal malformations of the skeletal system.*

*Methods: four placentas from fetuses of gestational ages 13, 16, 20 and 38 weeks, aborted for therapeutic reasons were examined. Normal placentas of the same gestational age, from cases where legal elective abortion had been recommended on medical grounds, were taken as the control. The hematoxylin-eosin stain was applied to ten slides in five regions of each placenta using a protocol with four quantitative variables: maturity of villi, fibrinoid changes, edema and stromal fibrosis and one qualitative variable: thrombosis. The quantitative results were analyzed using ANOVA in a randomized manner and the Tukey test was applied; for the qualitative variable the trend test for correlated data was used. The software used was Statistix 8.0 and SAS 9.0 for Windows.*

*Results: there were significant differences ( $p < 0.05$ ) between the placentas associated with multiple malformations of the skeletal system and control placentas in terms of the quantitative variables. No significant differences were found ( $p > 0.05$ ) in relation to the qualitative variable.*

*Conclusions: the population of placental villi associated with multiple malformations of the skeletal system exhibited a high percentage of changes which is an indication that the placenta is damaged, thereby affecting the exchange of gases, nutrients and metabolites during the development of the fetus.*

**Key words** *Morphological alterations, Chorionic villi, Multiple malformations*

#### Resumen

*Objetivos: describir y cuantificar alteraciones morfológicas en vellosidades placentarias de embarazadas cuyo feto desarrolló malformaciones esqueléticas múltiples.*

*Métodos: se analizaron cuatro placentas de abortos terapéuticos a las 13, 16, 20 y 38 semanas de gestación. Estas se compararon con placentas normales a la misma edad de gestación de abortos normales por indicación médica legal. Tinción de hematoxilina-eosina se aplicó a 10 láminas de 5 regiones de cada placenta utilizando un protocolo con 4 variables cuantitativas: madurez, cambios fibrinoides, edema y fibrosis estromal y una variable cualitativa: trombosis. Los resultados cuantitativos se analizaron utilizando el análisis de varianza (ANAVAR) según arreglo completamente aleatorizado y el test de Tukey. Para la variable cualitativa se aplicó la prueba de tendencia para datos correlacionados. Se empleó el software statistix 8.0 y SAS 9.0 para Windows.*

*Resultados: existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre las placentas asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético y las placentas control en relación a las variables cuantitativas. No se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en relación a la variable cualitativa.*

*Conclusiones: la población de vellosidades placentarias asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético presentó un alto porcentaje de alteraciones indicando que la barrera placentaria está dañada afectando el intercambio de gases, nutrientes y metabolitos durante el desarrollo del feto.*

**Palavras-chave** *Alteraciones morfológicas, Vellosidades placentarias, Malformaciones*

## Introducción

Las malformaciones congénitas se definen como un conjunto de defectos físicos, genéticos y químicos presentes al momento de nacer, cuya etiología es diversa y su manifestación simple o compleja.<sup>1</sup> Dentro de estas, se encuentran las que afectan al sistema esquelético: cráneo, cara y extremidades que si bien es cierto pueden ser diagnosticadas en su mayoría con la ultrasonografía, existen otras que no pueden ser precisadas,<sup>2</sup> en estos casos la biopsia de las vellosidades coriales y un análisis histopatológico posterior como se describe en este trabajo podrían contribuir con el diagnóstico donde se carece del análisis cromosómico.

El parénquima placentario está representado por las vellosidades coriales<sup>3</sup> las cuales durante el curso de la gestación pueden presentar cambios regresivos o degenerativos, los cuales dentro de unos límites son considerados normales.<sup>4,5</sup> No obstante, cuando estas lesiones afectan a una gran proporción de vellosidades se puede comprometer el desarrollo normal del feto provocando así malformaciones estructurales. En la literatura<sup>6</sup> se ha mencionado que la falta de desarrollo de una placenta provoca de manera directa algunos defectos congénitos describiéndose además que ciertas lesiones vellositarias tales como la necrosis trofoblástica, el edema, la inmadurez, la trombosis e inclusiones del trofoblasto son encontradas con mayor frecuencia en defectos del tubo neural<sup>7</sup> y cromosomatías<sup>8,9</sup> siendo estas últimas responsables de un gran número de anomalías congénitas.

A pesar de lo antes descrito, el análisis de la vellosidad coriónica y la cuantificación de lesiones cuando la misma está asociada a malformaciones fetales ha sido poco documentado.<sup>7</sup> Razón por la cual nos hemos planteado estudiar poblaciones de vellosidades placentarias de embarazadas de 13, 16, 20 y 38 semanas de gestación (sg), cuyos fetos cursaron con malformaciones múltiples del sistema esquelético con el propósito de determinar el grado de alteración de la vellosidad placentaria aportando datos que pudieran explicar estos tipos de malformaciones fetales, además de ampliar el conocimiento acerca de las causas que generan mal desarrollo fetal.<sup>10,11</sup> Describir y cuantificar las alteraciones morfológicas de las vellosidades placentarias que han permanecido asociadas a anomalías del desarrollo esquelético fetal es el propósito de este trabajo.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo con

muestras no probabilísticas constituida por poblaciones de vellosidades de placentas de abortos terapéuticos de 13, 16, 20 y 38 semanas, provenientes de embarazadas cuyos fetos cursaron con malformaciones múltiples del sistema esquelético o de miembros. Para el control se contó con poblaciones de vellosidades de placentas normales en las tres primeras semanas de abortos electivos ante situaciones de fuerza mayor por indicación médico legal<sup>12</sup> asociadas a fetos que no cursaron con las malformaciones.

A las embarazadas se les entregó el consentimiento informado y la aprobación del comité de ética de la institución hospitalaria para la realización de la investigación.

En la serie analizada se encontraron los siguientes datos ultrasonográficos: Caso 1 (13 sg) - retardo del crecimiento en extremidades superiores del feto obtenido en aborto incompleto; Caso 2 (16 sg) - dilatación de ventrículos laterales, fosa craneana posterior ocupada por imagen quística, malformación de Dandy-Walker, ventriculomegalia severa, encefalocele, gastroquisis, desarrollo retardado de miembros superiores e inferiores y polidramnios; Caso 3 (20 sg) - calota craneal con exposición de masa encefálica, anencefalia y retardo del crecimiento de las extremidades; Caso 4 (38 sg) - nacido muerto, malformación de mano con ausencia del pulgar y múltiples malformaciones congénitas con antecedentes familiares.

Para conocer las lesiones histopatológicas que presentaron tanto las vellosidades del grupo control como las asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético se analizaron láminas histológicas teñidas con la técnica de hematoxilina-eosina. En cada grupo se examinaron cinco biopsias por cada placenta, de la región tanto marginal como central abarcando ambas placas coriónica y basal. De cada biopsia se obtuvieron dos láminas, para un total de diez láminas por placenta. En las láminas obtenidas se midieron las variables expresadas en el protocolo a saber: vellosidades mesenquimáticas (*vm*), vellosidades intermedias inmaduras (*vii*), vellosidades intermedias maduras (*vim*), vellosidades terminales (*vt*), vellosidades troncales (*vtr*) fibrosis estromal, edema y trombosis, siguiendo los criterios morfológicos señalados en la literatura sobre estas alteraciones.<sup>3,13</sup>

Para evaluar la existencia de inmadurez vellosa, cambios fibrinoides, edema y fibrosis estromal, fueron analizadas 100 vellosidades por cada variable con objetivo de 40X y de 10X. Los porcentajes obtenidos se analizaron utilizando el análisis de varianza (ANAVAR), según un arreglo de 2x5x4, dos

condiciones (placentas control y asociadas a malformaciones), 5 regiones de la placenta, cuatro semanas de gestación (13, 16, 20 y 38) y con dos muestreos bajo un diseño completamente aleatorizado. Para las comparaciones de medias se utilizó la prueba de Tukey. Para visualizar la trombosis, se analizaron los vasos sanguíneos de las vellosidades troncales las cuales poseen un número aproximado de seis a diez vasos. La variable en estudio se reportó como positiva cuando la misma afectaba a más del 50% de los vasos estromales. Una vez calculados los porcentajes de positividad, los mismos se analizaron utilizando una prueba de tendencia para datos correlacionados.<sup>14</sup> Para el análisis se utilizó el *software* StatistixR 8.0 para Windows y SAS<sup>R</sup> versión 9.0 para Windows.<sup>15</sup> Las vellosidades fueron vistas con un fotomicroscopio MC63A Zeiss, Standard Clínico (Carl Zeiss, Oberkochen, West Germany) y para realizar el conteo de las vellosidades afectadas con cada variable se utilizó un contador de células (K Gemmy, ind. Corp. USA).

## Resultados

Con respecto a los porcentajes de vellosidades mesenquimáticas, intermedias inmaduras, intermedias maduras y terminales tanto en placentas control

como en las asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético, el ANAVAR demostró que existen diferencias significativas entre ambos grupos. En la Tabla 1 se expresan los porcentajes de vellosidades o grupos de medias formados a partir de la prueba de Tukey. En relación a las placentas control se puede evidenciar que las proporciones de *vm* están disminuidas con respecto a las asociadas a malformaciones desde la 13 sg hasta la 20 sg. El porcentaje de *vii* está incrementado desde la 13 sg hasta la 20 sg tanto en las placentas control como en las asociadas a malformaciones fetales. No obstante, en las placentas control este porcentaje de *vii* se reduce significativamente en la 38 sg mientras que en las asociadas a malformaciones persiste. Las proporciones de *vim* y de *vt* están significativamente reducidas en las asociadas a malformaciones en la 38 sg (14.9% y 54.2%) con respecto al control (23.8% y 71.2%) mientras que en la 13, 16 y 20 sg estas vellosidades no fueron observadas en las placentas analizadas (0%).

En relación a los cambios fibrinoides el ANAVAR mostró que existen diferencias significativas entre las placentas asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético y las placentas control.

Tabla 1

Porcentaje de vellosidades en placentas control y asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético.

Tipo de vellosidad	Semanas de gestación	F(gl) y p-valor	Placentas Control	Grupo de Tukey	Placentas asociadas a malformaciones	Grupo de Tukey
<i>vm</i> (%)	13		28.6	D	78.7	A
	16	F(7,72) = 141,1 p<0,001	43.2	C	57.0	B
	20		6.8	EF	14.7	F
	38		0	F	0.0	F
<i>vii</i> (%)	13			69.2	B	20
	16	F(7,72) = 140,7 p<0,001	54.7	C	42	D
	20		91.4	A	83	A
	38		3.9	F	30.3	E
<i>vim</i> (%)	13			0.0	C	0.0
	16	F(7,72) = 218,9 p<0,001	0.0	C	0.0	C
	20		0.0	C	0.0	C
	38		23.8	A	14.9	B
<i>vt</i> (%)	13			0.0	C	0.0
	16	F(7,72) = 1069,2 p<0,001	0.0	C	0.0	C
	20		0.0	C	0.0	C
	38		71.2	A	54.2	B

Grupos con igual letra (en las columnas) no presentan diferencias significativas (prueba de Tukey); *vm*= vellosidades mesenquimáticas; *vii*= vellosidades intermedias inmaduras; *vim*= vellosidades intermedias maduras; *vt*= vellosidades terminales; gl = grados de libertad.

En la Tabla 2 se muestran los grupos de media formados a partir de la prueba de Tukey, los cuales indican que las placentas asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético presentaron un mayor porcentaje de vellosidades afectadas con

cambios fibrinoides en comparación con las placentas control. De igual manera se puede observar que el porcentaje de esta variable disminuye al avanzar la gestación.

**Tabla 2**

Porcentaje de vellosidades placentarias con cambios fibrinoides por semanas de gestación en placentas control y asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético.

Semanas de gestación	F(gl) y <i>p</i> -valor	% de vellosidades con cambios fibrinoides en placentas control	Grupo de Tukey	% de vellosidades con cambios fibrinoides en placentas asociadas a malformaciones	Grupo de Tukey
13	F(7,72) = 306,2 <i>p</i> <0,001	4.3	E	44.7	B
16		4.8	E	55.7	A
20		5.6	E	39.1	C
38		4.5	E	16.5	D

gl = grados de libertad.

Con respecto al edema, el ANAVAR demostró diferencias significativas entre las placentas control y las asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético. En la Tabla 3 se muestran los porcentajes de vellosidades placentarias con signos de edema en placentas control y en las placentas

asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético. La prueba de comparaciones múltiples de Tukey demostró que las placentas asociadas a malformaciones presentan un alto porcentaje de vellosidades edematizadas.

**Tabla 3**

Porcentaje de vellosidades placentarias con edema por semanas de gestación en placentas control y asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético.

Semanas de gestación	F(gl) y <i>p</i> -valor	% de vellosidades edematizadas en	Grupo de Tukey	% de vellosidades edematizadas en placentas asociadas a malformaciones	Grupo de Tukey
13	F(7,72) = 40,35 <i>p</i> <0,001	0.0	C	4.6	B
16		0.0	C	9.2	A
20		0.0	C	6.6	AB
38		0.0	C	8.0	A

Grupos con igual letra (en las columnas) no presentan diferencias significativas (prueba de Tukey); gl = grados de libertad.

En relación a la fibrosis estromal (Tabla 4), el ANAVAR demostró diferencias significativas entre las placentas control y las placentas asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético. En la Tabla 4 se observan los grupos de medias

formados a partir de la prueba de Tukey, los cuales indican que las placentas control presentaron menor porcentaje de vellosidades terminales fibróticas que las placentas asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético.

**Tabla 4**

Porcentaje de vellosidades placentarias con fibrosis estromal por semanas de gestación en placentas control y asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético.

Semanas de gestación	F(gl) y p-valor	% de vellosidades con fibrosis en Placentas control	Grupo de Tukey	% de vellosidades con fibrosis en placentas asociadas a malformaciones	Grupo de Tukey
13	F(7,72) = 80,79	2.8	D	11.2	C
16	p<0,001	3.7	D	14.3	B
20		2.9	D	17.5	A
38		2.6	D	10.1	C

gl = grados de libertad.

Con respecto a la variable trombosis, la prueba de tendencia para datos correlacionados demostró que no existen diferencias significativas ( $p>0,05$ ) entre las placentas control y las asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético. En la

Tabla 5 se muestran los porcentajes de trombosis en los vasos de las vellosidades troncales de las placentas control y las asociadas a malformaciones fetales.

**Tabla 5**

Porcentaje de trombosis en los vasos de las vellosidades troncales de placentas control y asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético.

Alteración morfológica en los vasos sanguíneos	% Placentas control	% Placentas asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético
Trombosis	7.5	22.5

Grupos con igual letra (en las columnas) no presentan diferencias significativas (prueba de Tukey); gl = grados de libertad.

## Discusión

Una de las primeras variables cuantificada en el árbol veloso fue la madurez o inmadurez de la placenta, tomando en consideración la proporción de cada una de las vellosidades.<sup>16,17</sup> Los resultados expuestos evidenciaron que las placentas control de las semanas 13, 16 y 20 presentaron un menor porcentaje de vellosidades mesenquimáticas y una mayor proporción de vellosidades intermedias inmaduras al comparar con las placentas asociadas a malformaciones. Este hecho hace suponer que en las placentas asociadas a malformaciones se detuvo el proceso de maduración vellosa, lo cual se evidencia

en los altos porcentajes de vellosidades mesenquimáticas. Además hay persistencia de inmadurez en las placentas del último trimestre asociadas a malformaciones lo que indica un disfuncionalismo placentario al existir poca transformación de *vii* en *vim* o *vi* lo que pudiera ser causa en parte de las anomalías fetales.<sup>18</sup> No obstante, un ambiente hipóxico debido a la trombosis intervellosa y los infartos, dos alteraciones muy frecuentes en placentas de fetos anómalos<sup>17</sup> o que presentan displasias esqueléticas<sup>18</sup> podrían contribuir con la condición antes mencionada.

La deposición de sustancia fibrinoide es un fenómeno que suele ocurrir en cualquier placenta, y este

material eosinófilo es considerado un producto de secreción de las células citotrofoblásticas o bien un derivado del plasma materno.<sup>3</sup> En el presente estudio tanto las placentas control como las asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético presentaron vellosidades afectadas con deposición de sustancia fibrinoide. Estos resultados coinciden con los reportados por Castejón *et al.*<sup>7</sup> quienes encontraron cambios fibrinoides en vellosidades placentarias asociadas con defectos del tubo neural así como en las normales. La deposición excesiva de dicha sustancia en las vellosidades asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético pudo originar que las mismas se encontraran en un ambiente de hipoxia, lo cual puede provocar inhibición de la proteína antiapoptóticas *bcl-2*, y de esta manera se incrementaría la muerte del sincitiotrofoblasto<sup>19</sup> con la reducción del grosor del mismo y la subsecuente deposición de dicha sustancia.

No obstante, algunos investigadores<sup>20</sup> han propuesto que estos cambios fibrinoides también pueden ser consecuencia de una reacción inmunológica como ha sido descrito en la enfermedad trofoblástica gestacional. Desconocemos si en los casos de un feto malformado en la placenta hay una reacción de esta naturaleza.

El edema es una alteración que puede afectar a cualquier tipo de vellosidad.<sup>21</sup> Afecta a la placenta durante el curso de un desarrollo normal,<sup>22</sup> a procesos infecciosos como la corioamnionitis<sup>23</sup> y también ha sido relacionado con placentas de fetos malformados.<sup>7</sup> En el presente estudio se encontró que en las placentas control, las vellosidades coriales no fueron afectadas con dicha entidad lo cual coincide con lo descrito por Castejón *et al.*<sup>5</sup> Sin embargo, en las placentas asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético el porcentaje de vellosidades edematizadas supera lo descrito en la literatura, encontrándose una mayor proporción de vellosidades afectadas, sobre todo en las semanas 16 y 38 de la gestación. Estos resultados coinciden con los expuestos por Castejón *et al.*<sup>7</sup> quienes reportaron en placentas asociadas a defectos del tubo neural, un alto porcentaje de vellosidades con signos de edema que supera al control.

Este edema descrito podría originarse por: a) El paso de agua a través de una vía extracelular, que la conforman regiones de coágulos de fibrina localizados en zonas de necrosis por degeneración o envejecimiento del sincitio. Dichos coágulos permitirían el paso de macromoléculas desde el espacio intervelloso hacia el estroma<sup>3</sup>; b) La presencia de trombos en las vellosidades troncales, lo cual puede generar salida del agua plasmática hacia el estroma

de la vellosidad<sup>20</sup> provocando la desorganización de la misma; c) Las malformaciones fetales cursan con edema generalizado y polihidramnios, el cual generaría una mayor corriente de fluidos vía transamniótica incrementándose así el edema vellositario.<sup>20</sup> En la literatura<sup>24,25</sup> se ha postulado que esta acumulación de fluido en el estroma, independientemente del mecanismo que la origine, puede ejercer presión sobre los capilares sanguíneos y colapsarlos lo cual contribuye a la hipoxia y fibrosis de la vellosidad placentaria.

Con respecto a la fibrosis estromal, se encontró que tanto en las placentas control como en las asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético se presentaron vellosidades terminales fibróticas. Estos resultados coinciden con los expuestos por Castejón *et al.*<sup>7</sup> quienes reportaron dicha alteración tanto en las placentas normales como en las relacionadas a defectos del tubo neural.

Sobre esta variable en estudio se ha mencionado que un incremento de la misma, puede ser observado en situaciones de hipoxia en las cuales al disminuir las tensiones de oxígeno aumenta la producción de citoquinas<sup>26</sup> como *TNF- $\alpha$*  y la *IL-1* que promueven la muerte celular del trofoblasto, no teniendo la vellosidad el tejido para nutrirse, la desaparición de los vasos es inminente y el factor de crecimiento transformador Beta-1 (*TGF $\beta$ -1*) promueve el aumento en la producción de fibronectina, colágeno tipo I y colágeno tipo III por los fibroblastos del estroma. Este incremento en la producción de matriz es lo que contribuye a la formación de estas vellosidades fibróticas.

Con respecto a la variable evaluada en los vasos sanguíneos de las vellosidades troncales, se pudo observar que tanto en las placentas control como en las asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético se encontraron signos de trombosis. Estos resultados coinciden con los reportados por Castejón *et al.*<sup>7</sup> y Zalel *et al.*<sup>18</sup> En relación a esta lesión vascular algunos investigadores<sup>27,28</sup> han descrito que los fetos con malformaciones del tubo neural presentan otras anomalías asociadas tales como: hendiduras faciales, defectos cardíacos y defectos reductivos de miembros. Estos fetos con problemas cardíacos o circulatorios no tienen la fuerza suficiente para hacer circular la sangre a través de las vellosidades placentarias, los eritrocitos sufren estasis a nivel endotelial provocando la trombosis aquí indicada; contribuyendo así con la hipoxemia fetal.<sup>7</sup>

En la presente investigación se han dado a conocer una variedad de alteraciones que afectan a las vellosidades coriales, contradiciendo así lo

descrito por Cortés y Muñoz<sup>29</sup> quienes han mencionado que las placentas asociadas a malformaciones fetales carecen de hallazgos importantes. No obstante, las placentas analizadas en este estudio no sólo estarían asociadas a malformaciones múltiples del sistema esquelético sino también a otras anomalías fetales ya que como ha sido descrito en la literatura<sup>30</sup> toda malformación se acompaña de defectos que pueden ser menos o más significativos; un feto con una anomalía menor tiene una probabilidad de presentar otra malformación importante. Por lo tanto estas anomalías de menor importancia deben representar indicios para el diagnóstico de defectos subyacentes más graves. De esta manera se explica las dificultades para encontrar una placenta que sólo esté asociada con una anomalía estructural. La persistencia de vellosidades intermedias inmaduras, la reducción de vellosidades intermedias maduras y de las terminales así como la formación de vellosidades fibróticas todo esto originado probablemente por la presencia de edema, la deposición de fibrinoide o trombosis han transformado el árbol velloso

de la placenta asociada a fetos con anomalías en una entidad que está lesionada e inadecuada para un desarrollo normal.

En conclusión la presencia de una incrementada proporción de lesiones en el árbol velloso placentario que está asociado al desarrollo de un feto malformado puede interferir con el intercambio de nutrientes y gases entre la madre y el feto, generando mal desarrollo fetal o anomalías estructurales.

### Agradecimientos

A la Histotecnóloga Dolores Martínez del Hospital Central de Maracay por facilitar la preparación de las láminas histológicas. A la Coordinación Administrativa de la Facultad de Ciencias de la Salud del Núcleo Aragua por el fondo fijo institucional para el CIADANA. Al personal médico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "José A Vargas" del IVSS en Palo Negro, Maracay; Edo Aragua- Venezuela por la obtención del material placentario.

### Referencias

1. Struck A, Struck-Vidal M, Chávez Y. Estudio del significado de las malformaciones congénitas y sus implicaciones en los problemas de salud. *Rev Venez Est Mujer*. 2008; 13:193-208.
2. Hagop P, Delgado M, Berdasquera D. Clasificación de las anomalías congénitas. *Rev Electrón Portales Médicos.com* 2004; 3: 254-62.
3. Benirschke K y Kaufmann P. *Pathology of the human placenta*. 4 ed. New York: Springer-Verlag; 2000.
4. Rodríguez A, López J, Sánchez F, González R, Galera H. Degeneración vacuolar de la placenta. *Clin Invest Ginecol Obst*. 1985; 12: 190-2.
5. Castejón OC, López A, Castejón O, Pérez L. Presencia de alteraciones histopatológicas en vellosidades de placentas normales en Maracay-Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Colomb*. 2009; 60: 237246.
6. Craven CM, Ward K. Placental causes of fetal malformations. *Clin Obstet Gynecol*. 1996; 175: 902.
7. Castejón OC, López A, Castejón O, Pérez-Ybarra LM, Quiroz D, Castejón OA. Cambios degenerativos coriónicos asociados a malformaciones fetales del tubo neural durante el tercer trimestre del embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009; 69: 20-7.
8. Ovalle A, Kakarietka E, Correa A, Vial MT y Aspigalla C. Estudio anatómico-clínico de las causas de muerte fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005; 70: 303-12.
9. Kliman H y Segel L. The placenta may predict the baby. *J Theor Biol*. 2003; 225: 143-5.
10. Novak R, Agamanoli SD, Dasu S, Igel H, Platt M, Robinson H, Shehata B. Histologic analysis of placental tissue in first trimester abortions. *Pediatr Pathol*. 1988; 8: 477-82.
11. Horn LC, Rosenkranz M, Bilek K. The value of placental histology for detection of genetically-induced abortions. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1991; 2: 47-53.
12. Rodríguez H, Berro G. Pautas para la práctica institucional del aborto por indicación médico-legal. *Rev Med Urug*. 2006; 22: 157-61.
13. Lewis SH y Perrin E. *Pathology of the placenta*. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 16-22.
14. Corcoran C, Ryan L, Senchandhuri P, Mehta C, Patel N y Molenberghs G. An exact trend test for correlated binary data. *Biometrics*. 2001; 57: 941-8.
15. Cytel. *Statxact 8. User manual*. Cambridge: Cytel Software 2007; 1303.
16. Sen D, Kaufmann P, Schweikart G. Classification of human placental villi. *Cell Tissue Res*. 1979; 200: 425-34.
17. Castejón OC, Canache L, Rivas E, Santiago M, Lugo J, Sifontes C. Madurez de las vellosidades coriales en relación con malformaciones del tubo neural durante el tercer trimestre del embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2006; 66: 241-9.
18. Zalel Y, Lehavi O, Schiff E, Shalmon B, Cohen S, Schulman A, Achiron R. Shortened fetal long bones: a possible in utero manifestation of placenta function. *Prenat Diagn*. 2002; 22: 553-7.

19. Thiet MP, Suwanvanichkij V, Hasselblatt K, Yeh J. Apoptosis in human term placenta. A morphological and gene expression study. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50: 88-91.
20. Rice LW, Genest DR, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Redline RW. Pathologic features of sharp curettings in complete Hydatidiforme mole. Predictors of persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1991; 36:17-20.
21. Castejón OC, Alí S, Canache L. El edema de la vellosidad placentaria en los casos de muerte fetal. *Gac Med Caracas.* 2006; 114: 291-9.
22. Aladjem S, Perrin E, Fanaroff A. Placental score and neonatal outcome: a clinical and pathologic study. *Obstet Gynecol.* 1972; 39: 591-602.
23. Sánchez JC. Acuaporinas: proteínas mediadoras del transporte de agua. *Rev Colomb Med.* 2003; 34: 220-7.
24. Naeye RL, Maisels J, Lorenz RP, Botti J. The clinical significance of placental villous edema. *Pediatrics.* 1983; 71: 588-94.
25. Shen S, Ruchelli E, Brown D. Villous edema of the placenta: a clinicopathological study. *Placenta.* 1989; 10: 297-307.
26. Wang X, Atthayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 1445-51.
27. Stevenson RE, Seaver LH, Collins JS, Dean JH. Neural tube defects and associated anomalies in South Carolina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70: 554-8.
28. Joó JG, Beke A, Papp C, Tóth Pál E, Csaba A, Szigeti Z, Papp Z. Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn.* 2007; 27: 912-21.
29. Cortes H, Muñoz H. Utilidad clínica del estudio anatómopatológico de la placenta en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl. *Rev Obstet Ginecol Colomb.* 2007; 58: 60-4.
30. Viscardi RM, Sun CC. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Early Hum Dev.* 2001; 62: 1-10.

---

Recebido em 19 de novembro de 2012

Versão final apresentada em 31 de maio de 2013

Aprovado em 28 de junho de 2013