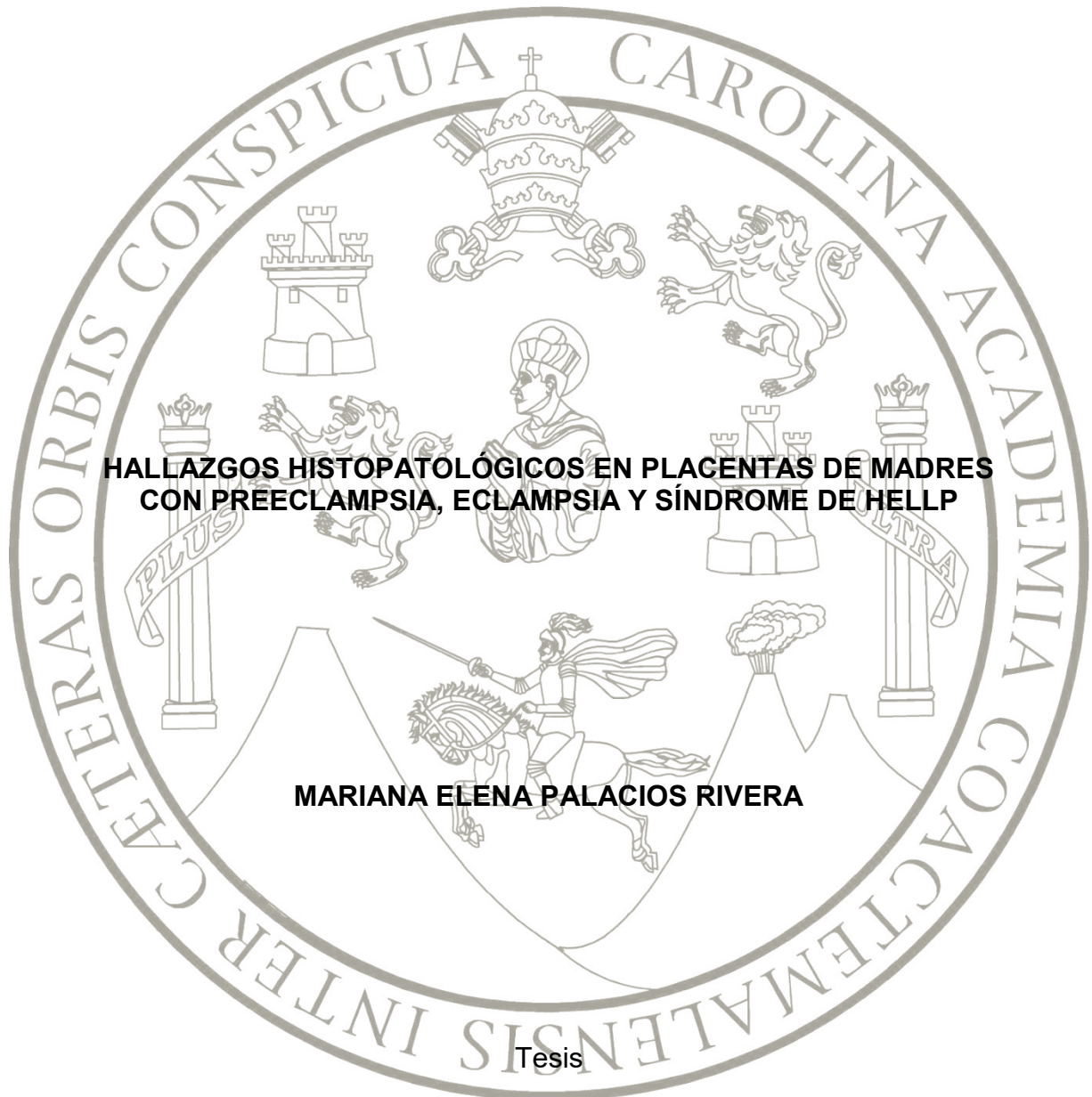
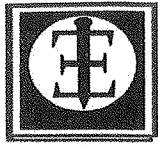


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica  
Para obtener el grado de  
Maestra en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica

Julio 2017



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.255.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Mariana Elena Palacios Rivera

Registro Académico No.: 100022830

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica, el trabajo de TESIS **HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTAS DE MADRES CON PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y SÍNDROME DE HELLP.**

Que fue asesorado: Dr. Byron Estuardo Pérez Gómez

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

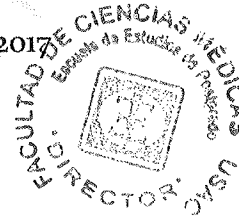
Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **julio 2017**

Guatemala, 12 de junio de 2017

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 30 de Septiembre de 2016

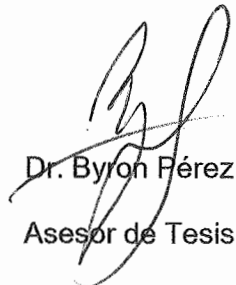
Doctor  
Orlando Rodas Pernillo MSc  
DOCENTE RESPONSABLE  
Maestría en Patología con  
Énfasis en Patología Anatómica y Clínica  
Hospital Roosevelt  
Presente,

Estimado Dr. Rodas:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Mariana Elena Palacios Rivera, Carne 100022830**, de la Carrera Maestría en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica, el cual se titula: "**HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PLACENTAS DE MADRES CON PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y SINDROME DE HELLP**".

Luego de la asesoría, hago constar que la **Dra. Mariana Elena Palacios Rivera**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el Dictamen Positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revision de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente

  
Dr. Byron Pérez  
Asesor de Tesis

DR. BYRON ESTUARDO PÉREZ GÓMEZ  
MEDICO PATOLOGO  
COL.: 12916

Guatemala, 30 de Septiembre de 2016

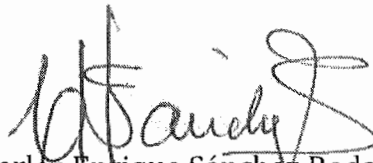
Doctor  
Orlando Rodas Pernillo MSc  
DOCENTE RESPONSABLE  
**Maestría en Patología con énfasis en Patología Anatómica y Clínica**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Rodas:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Mariana Elena Palacios Rivera Carne 100022830**, de la carrera Maestría en Patología con énfasis en Patología Anatómica y Clínica, el cual se titula: **"HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PLACENTAS DE MADRES CON PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y SINDROME DE HELLP"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Mariana Elena Palacios Rivera**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc  
**Revisor de Tesis**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS:** Por sus múltiples bendiciones, guías y por darme fuerzas en los momentos más importantes de mi vida.

**A MIS PADRES:** Por enseñarme a no flaquear ante las adversidades de la vida. Por los sacrificios que han realizado durante toda su vida para poderme sacar adelante. Gracias por su apoyo en mis desvelos, tristezas y felicidades. Espero poder hacerlos sentir orgullosos y ser su mano derecha siempre.

**A MI ESPOSO:** Wilson Zacarías, por ser mi luz y refugio. Gracias por apoyarme en cada paso que di, en las buenas y malas. Por ser una persona especial cada día y hacerme sonreír y verle el lado bueno a las cosas.

**A MIS FAMILIARES:** Por su apoyo incondicional a lo largo del camino recorrido de mi vida.

**A MIS AMIGOS:** Aunque pocos, pero son personas especiales que han formado parte de mi carrera y cada uno dejó una marca en mi vida y no cambiaría nada de lo que he vivido con ustedes.

**A MIS MAESTROS, AL HOSPITAL ROOSEVELT Y A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA:** Por guiar mi camino y ser la luz del aprendizaje durante este sendero de vida que he recorrido y recorreré.

# INDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b>	<b>i</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
<b>IV. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>18</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>23</b>
<b>VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS</b>	<b>31</b>
<b>6.1 CONCLUSIONES</b>	<b>32</b>
<b>6.2 RECOMENDACIONES</b>	<b>33</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>34</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	<b>38</b>

## **INDICE DE TABLAS**

**TABLA No.1 CARACTERISTICAS DE LAS PLACENTAS DE  
LAS MADRES CON DIAGNOSTICO DE PRECLAMPSIA  
ECLAMPSIA Y SINDROME DE HELLP**

**25**

## INDICE DE GRÁFICAS

GRAFICA No.1 INDICACIONES DE ENFERMEDAD SEGÚN GRUPO ETAREO	28
GRAFICA No.2 HALLAZGOS MACROSCOPICOS	28
GRAFICA No.3 ALTERACIONES VASCULARES PLACENTARIAS	29
GRAFICA No.4 ALTEACIONESRELACIONADAS A LA COAGULACION	29
GRAFICA No. 5 ALTERACIONES EN VELLOSIDADES CORIONICAS	30



## **RESUMEN**

**INTRODUCCION:** Las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo (preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP), entidades que se producen a partir de la 20ª semana de gestación, asociadas a proteinuria, edema e incluso afección hepática, trombocitopenia y hemolisis causando morbimortalidad materno-fetal.

**OBJETIVO:** Describir las alteraciones histopatológicas encontradas en placentas y la relación con el grado de severidad de: Preeclampsia, Eclampsia y Síndrome de HELLP.

**RESULTADOS:** 150 placentas, con Preeclampsia leve (47), moderada (44), severa (42), Eclampsia (2) y Síndrome de HELLP (15). Edad media de 26 años, 6.7% son menores de edad. Macroscópicamente se encontró en placentas mayor incidencia de calcificaciones (32%) e infartos (44%) en la preeclampsia severa. Microscópicamente con alteraciones vasculares placentarias, se observan más casos de necrosis fibrinoide, alteraciones endoteliales y aterosclerosis; no así en Síndrome de Hellp y Eclampsia, ya que dichas enfermedades no son muy frecuentes, sin embargo en estas entidades, los hallazgos que predominan son microcalcificaciones y aterosclerosis. Las alteraciones relacionadas con la coagulación también se observan según el estadio de la enfermedad, en Preeclampsia Leve es frecuente observar trombosis, edema, fibrosis de vellosidades terminales así como infiltrado inflamatorio, en Preeclampsia Moderada, el 33% tiene vellosidades avasculares, 28% trombosis, 27% infartos, en Síndrome de Hellp y Eclampsia la trombosis, fibrosis, necrosis e infiltrado inflamatorio es la patología microscópica más encontrada.

**CONCLUSIONES:** El 87% de las placentas de pacientes al estudio tienen Preeclampsia siendo más frecuente la Preeclampsia Leve, seguida de la moderada y severa. En menor frecuencia se presenta la eclampsia con 2 casos. Microscópicamente los hallazgos son dependientes de la frecuencia de los casos, así como la severidad de la enfermedad, observando hiperplasia del sincitotrofoblasto, edema de vellosidades, trombosis y microcalcificaciones.

**Palabras Clave:** Preeclampsia, Eclampsia, Síndrome de Hellp, Placenta, Alteraciones Histológicas

## I. INTRODUCCIÓN

La placenta es crucial para el crecimiento fetal y su supervivencia ya que realiza la mayoría las funciones de los órganos somáticos antes del nacimiento. Sin embargo hay patologías que pueden interferir con su función promoviendo anomalías del desarrollo y crecimiento fetal, así como malformaciones.

Una de las enfermedades que pueden afectar las placentas son las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo (Preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP), esto se debe a un defecto de la invasión normal de las células del trofoblasto, lo cual lleva a una mala adaptación de las arteriolas espirales maternas y puede existir una hiperplatación e incluso una insuficiencia placentaria<sup>(1)</sup>, siendo la mayor complicación materna el Síndrome de HELLP y está definido como asociación de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.<sup>(2)</sup> En Guatemala no hay datos confiables para dicha entidad, pero según el MSPAS "el 6% de los embarazos cursan con Preeclampsia; para el 2000 la eclampsia era el segundo lugar entre las causas de morbilidad materna con el 15.79%" <sup>(3)</sup>. Para el 2007 es la novena causa de morbilidad y la segunda causa de mortalidad (17.42%) seguido del cáncer de cérvix <sup>(4)</sup>. La tasa de mortalidad materna era de 10.64, la razón de mortalidad materna era de 149.58. En el 2014 la tasa de mortalidad materna (por 10,000 habitantes) fue de 8.50, la razón de mortalidad materna era de 114.12 <sup>(5)</sup>.

Al Hospital Roosevelt ingresan pacientes embarazadas con distintas etiologías, de las cuales para el 2011 hubo una morbilidad de 132 casos de Preeclampsia, eclampsia y Síndrome de HELLP, de los cuales no todos fueron resueltos dentro del hospital, por ser de referencia. Al Departamento de Patología llegaron 53 placentas en el año 2011 de las cuales el 9% fueron placentas de madres preeclámpicas y eclámpicas.

Este tema es poco investigado histológicamente en Guatemala, teniendo datos de solamente 2 tesis realizadas una en el año 1984 "Hallazgos anatomopatológicos placentarios en pacientes toxémicas" <sup>(6)</sup> y en 1990 "Placenta de recién nacidos con retardo de crecimiento intrauterino y su asociación con Preeclampsia" <sup>(7)</sup>. Las cuales llegaron a la conclusión que la placenta es afectada por aterosclerosis, infartos y corangiosis, correlacionándose con la severidad de la enfermedad.

Teniendo como objetivo describir las alteraciones histopatológicas, en placentas, encontradas frecuentemente y la relación con el grado de severidad de Preeclampsia eclampsia y síndrome de HELLP, se realizó un estudio descriptivo transversal prospectivo a todas las placentas viables enviadas al Departamento de Patología del Hospital Roosevelt, con el diagnóstico de Preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP, durante el año 2013 y 2014. Se evaluaron 150 placentas, edad promedio 26 años. El 29.33% tiene Preeclampsia leve y el 1.33% eclampsia, las alteraciones macroscópicas están asociadas con la severidad de la enfermedad evaluándose calcificaciones e infartos. Microscópicamente los hallazgos se dividieron en alteraciones vasculares (microcalcificaciones, su incidencia se correlaciona con los diagnósticos previos), de coagulación (trombosis es la más frecuente) y vellosidades coriónicas (asiduamente se encontró edema, infiltrado inflamatorio crónico, necrosis y fibrosis).

## II. ANTECEDENTES

- TERMINOLOGIA

### PREECLAMPSIA:

Es una de las mayores causas de morbilidad materno-fetal. Según una estimación de la OMS más de 200.000 muertes maternas ocurren cada año en el mundo como consecuencia de las complicaciones derivadas de la preeclampsia-eclampsia (Duckett 2001, Hayman 2004, Soydemir 2006), en su mayor parte prevenibles (Anthony 2002). Mayor morbilidad materna y perinatal fue referida en aquellas enfermas que desarrollan la enfermedad antes de la 33ª semana de gestación, en quienes padecen enfermedades previas, y en poblaciones pertenecientes a naciones subdesarrolladas (Sibai 2005). <sup>(8)</sup>

En países desarrollados la mortalidad actual vinculada con la enfermedad hipertensiva en el embarazo es 1,4 por cada 100.000 nacimientos y a nivel mundial representa el 16,1% de las muertes maternas (Han 2011). La afección se presenta en el 6% a 8% de las gestantes (Baldwin 2001, Zhang 2003, Kuklina 2009). Sin embargo la incidencia es muy variable dependiendo de las características poblacionales. Suecia registra uno de los índices más bajos: 0,5% de las embarazadas, mientras que en algunos países africanos supera el 10% (Zareian 2004). <sup>(8)</sup>

Está basada en la presencia de hipertensión y proteinuria. Sintomatología que puede presentarse a partir de las 20 semanas de gestación.

- CLASIFICACIONES:

Hay distintas clasificaciones.

La Sociedad para el Estudio de Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) define la Preeclampsia como la hipertensión de novo con proteinuria en el embarazo. La Sociedad Australiana para el Estudio de la Hipertensión (ASSHP) clasifica toda hipertensión arterial de novo en el embarazo como preeclampsia distinguiendo el grado moderado si solo presenta hipertensión y severa si hay manifestación de compromiso multisistémico en la madre. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecólogos (ACOG) utiliza en su boletín, de 1996, el término hipertensión inducida por el embarazo, clasificándola en moderada y severa, de la misma

manera que la sociedad australiana para el estudio de la hipertensión (ASSHP). La Sociedad Canadiense de Hipertensión (CHS) clasifica la hipertensión como preexistente, hipertensión gestacional con o sin proteinuria, hipotensión preexistente con hipertensión gestacional con proteinuria sobreagregada y no clasificable anteparto, con clasificación final a los 42 días posparto. <sup>(9)</sup>

Una vez definida que la paciente tiene Preeclampsia, con presión arterial sistólica de 140mmHg o diastólica de 90mmHg o mayor en dos parámetros, entre 6 horas, proteinuria definida como excreción de 0.3gramos de proteínas durante 24 horas. <sup>(9)</sup>

Una vez definida que la paciente presenta Preeclampsia se debe evaluar si es Preeclampsia leve, moderada o severa, se clasifica como leve si presenta presión arterial sistólica  $\geq$  140 mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq$  90 mm Hg en una mujer previamente normotensa. Se requieren por lo menos dos tomas con diferencia de seis horas entre cada una, con la paciente en reposo en un lapso no mayor de siete días. Proteinuria  $\geq$  300 mg en una recolección de orina de 24 horas o en tira reactiva de por lo menos 30 mg/dL (+) en dos muestras de orina tomadas al azar con diferencia de seis horas entre cada una, pero en un lapso no mayor de siete días, sin evidencia de infección de vías urinarias. <sup>(9,10)</sup>

Se clasifica como moderada si los niveles de PA sistólica y diastólica son menores a 160 y 110 mmHg, respectivamente, y/o la proteinuria en orina de 24 horas es menor a 5 gramos. <sup>(9,10)</sup>

Preeclampsia severa 1. Presión arterial  $\geq$  160/110 mm Hg en al menos dos determinaciones con por lo menos seis horas de diferencia. Con proteinuria de 5 g o más en una colección de orina de 24 horas (por tira reactiva +++ o más en dos muestras con al menos cuatro horas de diferencia). 2. Otras características: oliguria (menos de 500 mL de orina en 24 horas, alteraciones visuales, edema pulmonar, cianosis, dolor epigástrico o en hipocondrio derecho, pruebas de función hepática alteradas (DHL mayor de 600 UI, elevación al doble de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa), creatinina sérica mayor de 1.2 mg/dL, trombocitopenia (plaquetas menos de 150 000/mm<sup>3</sup>), restricción del crecimiento intrauterino. <sup>(9,17)</sup>

## ECLAMPSIA

Se define como la presencia de convulsiones tipo tónico clónicas de gran mal de reciente aparición en mujeres con Preeclampsia o bien convulsiones. De acuerdo con el periodo en que aparece la enfermedad se la clasifica en eclampsia anteparto, anteparto temprana si ocurre antes de la semana 28ª, eclampsia intraparto y eclampsia postparto precoz o tardía según se manifieste antes o después de las primeras 48 horas del puerperio <sup>(8,10)</sup> Esta es una complicación que se presenta en menos de 1% de las mujeres. <sup>(11)</sup> La mitad de los casos de eclampsia aparecen antes del parto, un veinticinco por ciento lo hace en el trabajo de parto y el resto en el posparto. <sup>(12)</sup>

## SINDROME DE HELLP

El Síndrome de Hemólisis, Disfunción Hepática y Trombocitopenia ha sido reconocido por muchos años como complicación de la preeclampsia severa. Westein introdujo el término Síndrome HELLP en 1982. En 1993 Sibai elaboró los criterios diagnósticos de esta entidad, definidos de acuerdo a exámenes de laboratorios. Asimismo definió el término HELLP, parcial en los casos en que se presentan por lo menos una característica de las ya mencionadas. Martin clasificó esta entidad en tres clases, de acuerdo al número de plaquetas (Ante menor cantidad de plaquetas, la severidad del cuadro clínico y las complicaciones obstétricas son mayores).<sup>(12,13)</sup>

Esta entidad se describe en un 10-20% de pacientes con preeclapsia.<sup>(9,10,11)</sup> Es el acrónimo de hemolisis, elevación de enzimas hepáticas, bajas plaquetas. En adición de hipertensión y proteinuria. Se debe sospechar en el tercer trimestre con síntomas de malestar general dolor en epigastrio, hipocondrio derecho con o sin nausea e hipotensión. Los laboratorios clínicos demuestran la presencia de esquistocitos en frotis sanguíneo periférico, así como bajos niveles de haptoglobina para definir la presencia de hemolisis y anemia hemolítica microangiopática. Incremento de bilirrubina > 1.2 mg/dL, alanina aminotransferasa (ALAT) y aspartato aminotransferasas (ASAT) (> 70UI/L) sobre los 2-3 desviaciones estándar, trombocitopenia con plaquetas < 100,000/ $\mu$ L, LDH > 600 UI/L, sobre las 2 desviaciones estándar. <sup>(1,9,10,12,14,15,16,17)</sup>

La proteinuria y la hipertensión pueden estar o no presente en un 10-15% de las mujeres con síndrome de HELLP. <sup>(1,10,16)</sup>

- HISTORIA

En la Grecia Antigua entre los siglos 5to y 4to A.C., Hipócrates compartió la teoría de los cuatro humores para describir las causas de la enfermedad. Él creía que el cuerpo estaba hecho de cuatro humores los cuales incluían la sangre, flema, bilis amarilla y negra. La salud dependía del balance de estos humores y si hay desbalance esto se traduce en enfermedad. Otra postulación (Trotula de Solerno, 1544/1940) indica que las mujeres son consideradas como húmedas y los hombres eran considerados secos, por lo que el hecho de la humedad puede causar una sobreabundancia de humores o fluidos y esta enfermedad. Hablando de los genitales femeninos, el útero era capaz de arrancarse de la pelvis y viajar a cualquier lugar dentro del cuerpo de una mujer en busca de satisfacción. Mientras que Hipócrates cree que el útero busca la humedad. Platón vio que el útero era como un animal que deambulaba por que sexualmente era insatisfecho y desea hacer hijos. Independientemente de la razón, ya que el útero vagó por el cuerpo, que era capaz de causar estragos en el hígado, estomago, bazo, pulmones y cabeza conllevando esto a la enfermedad. Desde esos tiempos indicaban que un dolor de cabeza acompañado de pesadez y convulsiones durante el embarazo se consideraba malo (Hipócrates, 400 A.C.). <sup>(18)</sup>

alrededor del año 2000 A.C. habían encontrado papiros de Kahun donde describen desordenes ginecológicos y contraceptivos, los cuales son los primeros documentos sobre eclampsia, descrita como un sufrimiento de los dientes y la inhabilidad de abrir la boca y su afección en la region púbica como una enfermedad incurable. <sup>(18)</sup>

En la Edad Media y el Renacimiento los progresos científicos llegaron a un punto muerto. Entre 400 D.C. y 700 D.C., el cristianismo influyo en estos avances, los cristianos estaban en contra de la ciencia y prohibió la disección humana, cerraron las escuelas de medicina en Atenas y Alejandría, en el siglo 6to ralentizó la progresión de la medicina. Durante el renacimiento inició el avance de la medicina con la libertad del intelecto. En 1537 el papa Clemente VIII concedió el permiso para enseñar anatomía mediante la disección humana esto fue fundamental en la descripción más clara y precisa del tracto reproductivo femenino y la placenta la cual indicaron que solo se encontraba en el útero durante el embarazo. En el siglo XVII, la medicina siguió cobrando impulso y los hombres comenzaron a entrar en el campo de la obstetricia. La clasificación de la enfermedad progreso, Gabelchowerus distingue entre cuatro tipos de epilepsia en 1596, que incluía la epilepsia resultante de la cabeza, estomago, útero durante el embarazo y las extremidades frías. En 1637 nació el

francés François Mauriceau fue el primero en describir sistemáticamente la eclampsia y tomó nota que las primigrávidas estaban en mayor riesgo de convulsiones en comparación con la multigrávidas. En cuanto a las causas de las convulsiones, se atribuían a las anomalías en el flujo loquial o la muerte fetal intrauterina. En el caso de disminución del flujo loquial, inflamación, podrían surgir dolores de la cabeza, convulsiones, asfixia y muerte. En el caso de la muerte fetal intrauterina, el feto muerto retenido despedía olor fétido y cadavérico. Humores en el útero, lo que predispone a una mujer a convulsiones.<sup>(18)</sup> E indicó en la edición de 1694 de su tratado que las primigestas tenían mucho más riesgo de convulsiones que las multíparas y las convulsiones son más peligrosas si el feto está muerto que si está vivo. <sup>(20)</sup>Mauriceau recomendó dos a tres flebotomías durante el embarazo. No fue hasta 1619 que la palabra "eclampsia" apareció en Tratado de Varandaeu en Ginecología.<sup>(18)</sup>

Fedrik Dekkers (1664) realizó el descubrimiento de la proteinuria, quien dijo "he encontrado que esta orina, cuando se pone al fuego, pronto se vuelve lechosa, realmente huele a leche y tiene el sabor de leche dulce... se puede concluir que esta orina es un tipo de quilo claro y muy delgado, o un fluido nutritivo", esto correspondía a la albumina. Casteili en 1682, definió la palabra griega "eklampsia" como "un fulgor o resplandor que es como un vistazo destellante", este término hace referencia a los fenómenos visuales también llamados fosfenos, que puede llegar a percibir la mujer embarazada antes de una convulsión ecláptica.<sup>(20)</sup>

En el siglo 18, el Dr. Thomas Benman en 1821, se centró mucha atención en los trabajos afectados por convulsiones, aunque él atribuía a las convulsiones a ciertos usos y costumbres asociados a la vida en las grandes ciudades y pueblos, señaló que el mayor riesgo de convulsiones venía del útero. El cual se expandía con el embarazo mayor presión se coloca sobre los vasos sanguíneos descendente. Tal aumento en la derivación de presión a la regurgitación de la sangre en la cabeza y el resultado en una sobrecarga de los vasos cerebrales y posteriores convulsiones. En 1849 el Dr. William Tyler desafió a la teoría de la congestión cerebral, ya que creía que el embarazo era un estado de mayor plenitud en la circulación. Dado que las contracciones durante la segunda etapa del parto normalmente interfieren con la circulación de la sangre, y se observaban más casos de convulsiones si tal congestión es causada por convulsiones. Por el contrario Smith atribuye convulsiones puerperales a varias causas: cualquier estímulo mecánico o emocional aplicada en exceso al centro de la columna vertebral, - derramamiento de sangre, - variaciones en el viento, temperatura y otros cambios atmosféricos, - la



irritación del útero, conductos uterinos, canal intestinal y el estómago, y - los elementos tóxicos los cuales al no eliminarlos se acumulan en la sangre causando irritación en el centro nervioso. El tratamiento de las sangrías siguió siendo un elemento básico en la prevención y tratamiento de la Preeclampsia-eclampsia durante la década de 1800. La cantidad y frecuencia de la sangría dependían de la fuerza de la gravedad de los pacientes y de los síntomas. Se intentó sangrías del brazo pero continuaban con las convulsiones. Algunos casos se disecaban las venas yugulares o la arteria temporal. El uso de opiáceos (para disminuir la irritabilidad), baños calientes, salpicaduras de la cara con agua fría y la resolución del embarazo también fueron recomendados por Denman. Esto aumento la mortalidad materna.<sup>(18,20)</sup>

Con el reconocimiento del estado de pre-eclampsia, las mujeres con dolores de cabeza y edema de las extremidades superiores eran ingresadas al hospital.

En el siglo 19 la clasificación de preeclapsia-eclampsia se identificó con los signos y síntomas clásicos los cuales se volvieron más reconocidos. En 1797 Demanet noto una conexión entre mujeres edematosas y eclampsia, mientras John Lever descubrió albumina en la orina de las mujeres eclámpticas en 1843 siguiendo los métodos similares a los que utilizó Fredik Dekkers. La conexión entre los signos premonitorios durante los siguientes meses de embarazo y las convulsiones puerperales fueron reconocidas por el Dr. Robert Johns. Estos signos premonitorios incluían cefalea, pérdida temporal de la visión, dolor severo del estómago, y edema de las manos, brazos, cuello y cara.<sup>(18)</sup> 1853, Vierordt invento el primer aparato para medir rudimentariamente la presión arterial. Consistía en un esfigmomanómetro al que se incorporaron unas pesas que bloqueaban el flujo en la arteria radial del antebrazo, se medía el peso necesario para alterar el trazo del pulso en el papel del esfigmomanómetro.<sup>(20)</sup> En 1897 Vaquez y Nobecourt les dieron crédito por el descubrimiento de la hipertensión eclámptica. Como resultado de estas contribuciones, el concepto del estado pre eclámptico fue reconocido.<sup>(18)</sup>

Se ha progresado en el entendimiento de los cambios fisiopatológicos. En 1960 muchos grupos describieron diferencias dramáticas en la fisiología placentaria entre placentas de embarazos afectados por Preeclampsia versus placentas normales. Se descubrió que las células del trofoblasto pierden la invasión adecuada de las arterias espirales y convierten las arterias pequeñas de la muscular en vasos grandes pero con poca Resistencia en la preeclampsia. Con la perdida de la conversión de las arterias espirales, el diámetro del lumen arterial y la distensibilidad es limitada, resultando en la restricción del flujo sanguíneo

a la placenta en el crecimiento del feto. La hipótesis era que la isquemia de la placenta libera factores que dañan la circulación materna. No se identificaron factores, los factores circulantes pueden causar disfunción endotelial y llevaran a la activación de la cascada de coagulación, anomalías de la presión y la pérdida del fluido del espacio intravascular. <sup>(18)</sup>

En el tratamiento se incluyó el uso del sulfato de magnesio a partir de 1906 por Horn<sup>(18)</sup> y en 1925 Lazard observó que con el uso del sulfato de magnesio hubo una reducción marcada de la mortalidad materna.<sup>(20)</sup>

A través del tiempo en el siglo 20 se realizó una clasificación en el año 1966 por Eastman y Hellman como una Toxemia del Embarazo, toxemia en el embarazo aguda (Preeclampsia y eclampsia), enfermedades crónicas hipertensivas con el embarazo, toxemia sin clasificar, con los criterios de hipertensión, edema o proteinuria después de las 24 semanas de gestación. En 1976 Pritchard y McDonald clasificaron los desórdenes hipertensivos en el embarazo como toxemias del embarazo las cuales fueron sustituidas por desórdenes hipertensivos del embarazo, con los criterios de hipertensión con proteinuria, edema o ambas después de las 20 semanas de gestación. En 1988 Hibbard propuso la hipertensión inducida en el embarazo como una clasificación de desórdenes hipertensivos del embarazo, y la Preeclampsia fue agrupada en hipertensión inducida por el embarazo que incluía la hipertensión que se desarrollaba durante el embarazo. Con los criterios de Preeclampsia de leve a moderada con presencia de hipertensión y edema, la severa con presencia de hipertensión y proteinuria con o sin edema o cambios cerebrales o vitreales después de las 20-24 semanas de gestación. <sup>(18)</sup>

En el siglo 21 inician las teorías de las causas de esta enfermedad, las teorías son múltiples y diversas. Estas teorías están relacionadas a mecanismos de estrés oxidativo, intolerancia inmunológica entre la unidad feto placentaria y el tejido materno y el desbalance angiognóstico. <sup>(18)</sup>

## LA PLACENTA

### EMBRIOLOGIA

El desarrollo embriológico inicia cuando el oocito y el espermatozoides se fusionan y forman el cigoto, este viaja a la cavidad uterina mientras inicia la división celular. Para el cuarto día el cigoto se vuelve una masa de 32 células, llamándose mórula, esta llega a la cavidad uterina al sexto día y ahora es llamado blastocisto, el cual llega a implantarse en la pared uterina, en este momento las arterias de la pared uterina llevan un mes de crecimiento estas son transformadas en el momento de la implantación de lo contrario colapsan y producen la menstruación. <sup>(21,22,23,24,25)</sup>

La transformación del blastocisto consiste en células del trofoblasto que formaran el lado fetal de la placenta y las células del embrioblasto formarán al feto. El blastocisto se adhiere a la pared uterina y algunos de los trofoblastos inician la proliferación, estos forman el sincitiotrofoblasto que se expande y envuelve el embrión. <sup>(21,22,23,24,25)</sup>

Como una respuesta de la implantación el blastocisto, el estroma endometrial inicia a adelgazarse y a vascularizarse. El endometrio se convierte en decidua el cual formara la cara materna de la placenta. Los capilares de las arterias espirales de la cara materna se convierten en sinusoides maternos que se anastomosan con las lagunas trofoblasticas y se llenan de sangre materna. Iniciando así la circulación uteroplacentaria. <sup>(21,22,23,24,25)</sup>

Los trofoblastos que no se convirtieron en sincitiotrofoblastos son llamados citotrofoblastos, los cuales cubiertos por sincitiotrofoblastos formaran las "vellosidades" los cuales formaran los vasos sanguíneos fetales. La capa de citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos entre los vasos sanguíneos fetales en las vellosidades y la sangre materna en el espacio intervelloso hacen la barrera placentaria. <sup>(21,22,23,24,25)</sup>

En un embarazo normal las arterias espirales se transforman. El endotelio vasoreactivo y las células de musculo liso de las paredes arteriales son cambiadas por células del trofoblasto y no responden a vasoconstricción estas arterias están constantemente dilatadas y llenan el espacio intervelloso con sangre materna. El oxígeno y nutrientes pasan a través de la barrera placentaria y son transportados por las venas fetales que están localizadas en las vellosidades que formaran el cordón umbilical. <sup>(21,22,23,24,25)</sup>

## ANATOMIA

### Cara materna

Varias vellosidades coriales se unen formando lóbulos placentarios mejor conocido como cotiledones estos son separados por estructuras derivadas de la decidua basal (tabiques placentarios), normalmente las placentas tienen alrededor de 15 a 20 cotiledones. Al final del embarazo mide alrededor de 15 a 20 centímetros de diámetro, de 2 a 3 centímetros de grosor, pesa 500 a 600 gramos y presenta una forma discoide. Esta está cubierta por una capa delgada de decidua basal. <sup>(23,24,25,26,27)</sup>

Presenta una cara fetal con superficie lisa, aspecto brillante. Cubierta completamente por la lámina coriónica. Se observan arterias y venas de grueso calibre, los vasos coriónicos que convergen hacia el cordón umbilical. A su vez el corion está cubierto por el amnios.

El cordón umbilical formado por una vena (transporte de oxígeno y nutrientes) que se continúa con el feto y en dirección contraria (transporte de sangre poco oxigenada fetal) existen dos arterias umbilicales. El cual está recubierto por gelatina de Wharton, el cual es rico en proteoglicanos, funciona como una capa protectora para los vasos sanguíneos. Las paredes de las arterias son musculares y contienen abundantes fibras elásticas, las cuales contribuyen a la rápida constricción y contracción de los vasos umbilicales. <sup>(21,23,24)</sup>

El cordón tiene un diámetro de 2cms, entre 50 a 60 cms de longitud, de aspecto tortuoso. La inserción del cordón suele ser excéntrica y a veces incluso marginal. Sin embargo es raro que se inserte en la membrana coriónica por fuera de la placenta (inserción velamentosa) <sup>(22,23,25,27)</sup>

## PATOFISIOLOGIA DE LA PLACENTA EN LA PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y SINDROME DE HELLP

### TEORIAS DE LA ENFERMEDAD

Hay múltiples especulaciones, una de las teorías es la respuesta inmunológica materna al estímulo del sistema inmune fetal, resultando en una transformación de las arterias espirales anormal, esto produce una alta resistencia en el flujo de la sangre a la placenta. La turbulencia del flujo de la sangre y la hipoxia en la placenta conllevan a la destrucción del

tejido placentario y la liberación de factores como el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular soluble, macropartículas de la membrana del sincitiotrofoblasto ácido ribonucleico fetal y desoxirribonucleico, que pueden lesionar el endotelio materno y ser los responsables de los síntomas maternos. <sup>(1,28,29)</sup>

El aumento de los factores prooxidantes, la disminución de los antioxidantes endógenos y la formación de radicales libres, que en conjunto ocasionan el estrés oxidativo también afecta a esta patología, lo cual puede precederla provocada por la hiperlipidemia la cual estimula la peroxidación lipídica que a su vez resulta en estrés oxidativo, disfunción endotelial y por último Preeclampsia, pero también los requerimientos de oxígeno durante el embarazo son altos lo que puede dar periodos de isquemia, reoxigenación placentaria provocando una disfunción endotelial perdiendo así la capacidad del trofoblasto para convertirse en arterias espirales lo que ocasiona una implantación superficial y ausencia de amplificación de los vasos sanguíneos y la falla de la reestructuración vascular placentaria durante el segundo trimestre el embarazo y en las etapas tempranas del tercero. <sup>(28,29,30,31,32,33)</sup>

Sin olvidar la lesión en la barrera placentaria, secundario a la necrosis laminar de las membranas placentarias y coagulativa que se da en la interfase coriodecidual. <sup>(34)</sup>

Estos cambios producen una placenta más pequeña de lo normal y tiene mayor número de infartos, más grandes y casi siempre se localizan centralmente. Los infartos pueden ser antiguos o recientes, estos últimos pueden ser difíciles de ver a grosso modo pero son muy fáciles de palpar, ya que inician a tornar el área firme. La extensión del infarto es directamente proporcional a la severidad de la preeclampsia. Aunque un infarto extenso es un signo cardinal de preeclampsia, no es específico. Aun los pequeños infartos están asociados con compromiso fetal como retardo del crecimiento o incluso muerte intrauterina, reflejando así una isquemia uteroplacentaria crónica y disminución de la capacidad de reserva. El hematoma retroplacentario también se identifica con frecuencia. <sup>(32,35,36)</sup>

Las vellosidades con cambios por isquemia presentan maduración acelerada y son anormalmente pequeñas, con nudos sincitiales. Los nudos sincitiales ocurren como parte de una maduración vellosa normal. Hay cambios similares en las vellosidades con tensión de oxígeno bajo como en las placentas con toxemia, estos cambios son focales. Este patrón se da porque hay algunas vellosidades que tienen falta o bajo flujo y otras tienen un flujo uteroplacentario normal. <sup>(32,36)</sup>

Las arterias espirales afectadas por el bajo flujo placentarios difieren de las normales por la adaptación ya que hay un remodelamiento fisiológico que ocurre en los vasos placentarios. También hay un arteriopatía necrotizante (aterosis), la cual presenta necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, acumulación dentro de las células de lípidos e infiltrado mononuclear perivascular. Esto puede causar trombosis, infartos y hematomas retroplacentarios, los cuales son comunes en las pacientes preeclámpicas. <sup>(32,36)</sup>

## ENFERMEDADES DE LA PLACENTA

### DESORDENES CIRCULATORIOS

La placenta es un órgano vascular con suministro de sangre bilateral, la integridad del feto y de la madre depende de esta.

### CIRCULACION MATERNA

Cuando la fisiología normal de las arterias espirales cambia, disminuye el riego uteroplacentario, provocando preeclampsia y toxemia del embarazo. Las arterias espirales contribuyen a una aterosclerosis la cual se caracteriza por necrosis con eosinofilia densa en las paredes de los vasos y una capa de células llenas de lípidos. Los lúmenes pueden convertirse en oclusión parcial o total. Por lo tanto hay isquemia placentaria crónica que causa la reducción del rango de crecimiento de ambos. En casos severos los vasos se forman anormales, vasos delgados, ramas reducidas y en vasos terminales muy pequeños.

<sup>(32,36,37)</sup>

### INFARTOS

Corresponde a un área de necrosis e isquemia, resultado de una obstrucción del flujo de sangre, las arterias espirales disminuyen el lumen por el trombo, o se bloquean completamente por un hematoma retroplacentario.

Los infartos son usualmente pequeños y la mayoría se encuentran en el margen placentario. Los infartos recientes son muy difíciles de observar que difieren poco en color pero son un

foco más firme y seco que el resto de la placenta. Se aprecian con el tacto. La placenta cambia conforme la edad, y los infartos crecen progresivamente, se tornan firmes y cambian de color de rojizo a café y luego amarillo o blanquecino. <sup>(32,36)</sup>

Histológicamente se observa estrecho o que oblitera el espacio intervelloso. En algunos se puede acumular pequeñas cantidades de fibrina en el espacio intervelloso. Los vasos de las vellosidades se dilatan y congestionan formando nudos trofoblasticos. El sinsitiotrofoblasto, endotelio vascular y estroma velloso se adhiere a la necrosis hasta que se necrosan los vasos. Las ramas de las arterias fetales tratan de suplir el área infartada. Puede haber inflamación en el margen del infarto. Los remanentes momificados de los vasos infartados no son removidos por macrófagos ni fibrosados, no se reorganizan. <sup>(32)</sup>

25% de las placentas a término normales presentan infartos. Pero infartos múltiples o grandes en el primer o segundo trimestre es un signo de enfermedad materna vascular como hipertensión, si estos son extensos puede coexistir hipoxia fetal, retardo del crecimiento intrauterina y muerte intrauterino. <sup>(32)</sup>

## TROMBOSIS DE LAS ARTERIAS ESPIRALES

Perdidas a repetición de embarazos se relacionan con aterosclerosis, isquemia placentario e infartos, así como esclerodermia, lupus, síndrome antifosfolípidos, desordenes de coagulación materna como la deficiencia de proteína C, S y antitrombina III, factor V de Leiden y la mutación del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa. En estas condiciones los infartos o trombos son comunes. <sup>(32)</sup>

## INFARTO DEL LECHO MATERNO PLACENTARIO Y DEPOSITOS DE FIBRINA PERIVELLOSOS

Ambas lesiones tienen características similares, difiriendo en la distribución y tamaño. El infarto del lecho materno placentario presenta depósitos de fibrina en la region basal vellosa adherida a la decidua. La fibrina se extiende en el espacio intervelloso donde envuelve los vasos basales, que se convierten en áreas avasculares y escleróticas. Solo afectan las vellosidades y las separa fibrina, a diferencia de los infartos vellosos que se unen y se

acumulan juntos. La cara materna se adelgaza y se torna firme y amarillenta. Afecta el 0.09% al 5% de las placentas, con una alta tasa de mortalidad fetal (17-40%) y retardo del crecimiento intrauterino. <sup>(32)</sup>

Los depósitos de fibrina perivellosos son hallazgos en placentas normales a término. Hay presencia de grandes acumulaciones de fibrina perivellosa que parece dura y pastosa, pálida o grisácea. De etiología desconocida, pero se observa estasis localizada y trombosis de la sangre materna en el espacio intervelloso. Los depósitos de fibrina bloquean el flujo sanguíneo materno y se convierte monofuncional. <sup>(32,38)</sup>

## TROMBOS INTERVELLOSOS

Redondos u ovals, ocurren en cualquier parte pero frecuentes en área coriónica basal, inician como rojos, fluidos o semifluidos, se convierten en laminados y despigmentados con la edad. Pueden ser únicos o múltiples, aproximadamente de 1 a 3 cms de diámetro. <sup>(32)</sup>

Microscópicamente consiste en eritrocitos y fibrina, la proporción de fibrina aumenta con la edad de la lesión. Los vellos son desplazados a los márgenes. Se han identificado células rojas nucleadas, inmunohistoquímicamente presentan hemoglobina fetal. <sup>(32)</sup>

Los trombos intervelllosos son significativos ya que marcan donde está el sitio de hemorragia tanto del lado materno como del fetal.

## HEMATOMA RETROPLACENTARIO

Se encuentra localizado entre la pared uterina y la placenta. Los hallazgos patológicos reflejan un número de factores incluyendo tamaño, localización y duración. Si se localiza en la periferia de la placenta afecta el parénquima placentario, el cual casi siempre está infartado. Esto forma una depresión que es fácilmente reconocida aún en ausencia del hematoma. Si son viejos hay una capa delgada café de eritrocitos, en el área del infarto <sup>(32,36)</sup>

Microscópicamente hay células rojas y fibrina, la proporción de fibrina aumenta con relación al tiempo de evolución del hematoma y degeneración de las células rojas. Hay bandas de necrosis parchosas, así como infiltrado inflamatorio en la decidua basal adyacente al hematoma, con presencia de hemosiderina en los macrófagos. los hematomas



retroplacentario están compuestos por sangre materna pero algunas veces también hay presencia de componentes fetales.<sup>(32)</sup>

4.5% aproximadamente de los embarazos presentan esta patología, pero con preeclampsia se puede triplicar este porcentaje, esto porque hay una ruptura de una arteria espiral que se encontraba débil. Otros factores asociados incluyen trauma, principalmente por accidentes automovilísticos, tabaco, corioamnionitis, cocaína y abrupción placentaria.<sup>(32)</sup>

## CORANGIOSIS

Se refiere a un aumento de vellosidades altamente vascularizadas por la placenta. Este estroma veloso es usualmente abundante y es difundido con numerosos capilares. Debe haber más de 10 vellosidades terminales conteniendo más de 10 capilares por vellosidad en 10 campos de alto poder. Ocurriendo en múltiples áreas de la placenta. Su patogénesis es desconocida pero aumenta en gestantes de grandes altitudes, sugiriendo que es secundario a hipoxia.<sup>(32)</sup>

La corangiosis placentaria se ha asociado con diabetes gestacional, maduración vellosa retrasada, preeclampsia, infección placentaria y con importantes formas de trisomías (21, 18 y 13). También se ha asociado con nudos de cordón y abrupción placentaria, de modo que la asociación de estas condiciones obstétricas aparentemente agudas con corangiosis placentaria puede ser la causa de muertes de recién nacidos.<sup>(39)</sup>

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 GENERAL:

Describir las alteraciones histopatológicas en placentas de mujeres con Preeclampsia, Eclampsia y Síndrome Hellp, que ingresan al Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Roosevelt en el año 2013

#### 3.2 ESPECIFICO:

3.2.1 Determinar el tipo de lesión más frecuente en el tejido placentario de las pacientes con Preeclampsia, Eclampsia y Síndrome Hellp.

3.2.2 Identificar la relación entre severidad de Preeclampsia, Eclampsia, Síndrome Hellp y las lesiones del tejido placentario.

## **IV. MATERIALES Y MÉTODOS**

### 4.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio descriptivo – Transversal Prospectivo

### 4.2. Unidad de análisis

Unidad Primaria de Muestreo:

Pacientes puérperas tratadas en las áreas de Labor y Partos y Séptico, del Departamento de Ginecoobstetricia del Hospital Roosevelt en el año 2013 y 2014

Unidad de Análisis:

Pacientes con diagnostico establecido de Preeclampsia, Eclampsia y Síndrome Hellp.

Unidad de Información:

Datos clínicos e histológicos de placentas de pacientes con diagnostico establecido de preeclampsia, eclampsia y Síndrome Hellp que resuelvan el embarazo en el Hospital Roosevelt.

### 4.3. Población y Muestra

Pacientes con diagnóstico clínico establecido de Preeclampsia, Eclampsia y Síndrome de Hellp, con espécimen anatomopatológico (placenta) adecuado para estudio histológico previamente tejido fijado en formalina al 10%.

Muestra

Totalidad de la población, previamente descrita.

#### 4.4. Selección de sujetos a estudio

##### Criterio de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico establecido de Preeclampsia, Eclampsia y Síndrome Hellp, que resolvieron el embarazo en el Hospital Roosevelt.

Pacientes con espécimen anatómico (placenta) adecuado para estudio histológico, fijado en formalina tamponada al 10%

##### Criterio de exclusión

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Crónica

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión inducida por el embarazo, sin diagnóstico clínico de preeclampsia.

Pacientes con antecedente de enfermedades renales

Pacientes con diabetes mellitus

Pacientes con colagenopatías

Pacientes con cardiopatía previa

Pacientes con enfermedades hematológicas

Pacientes que no tengan espécimen para estudio histológico o este inadecuado (no fijado en formalina tamponada al 10%)

#### 4.5. Variables dependientes

Hallazgos macroscópicos de las placentas de pacientes con preeclampsia, eclampsia y síndrome de Hellp.

Cambios histopatológicos en las placentas del sujeto a estudio

#### 4.6. Variables independientes

Preeclampsia, eclampsia y Síndrome Hellp

#### 4.7. Variable interviniente

Edad

#### 4.8. Proceso de selección de los sujetos

Se realizó una selección de la paciente que ingresa al área de labor y partos y área de séptico, tomando en cuenta la clínica y signos vitales de dicha paciente, que indicaron el diagnóstico de Preeclampsia, eclampsia o Síndrome de Hellp dicha paciente debe resolvió embarazo en el Hospital Roosevelt. Posteriormente una boleta de recolección de datos fue llenada y se llevó en bolsa plástica con formalina al 10% la placenta de la paciente, se tomaron muestras y se incluyeron en parafina para realizar los cortes con el micrótopo y luego se colorearon con hematoxilina y eosina para realizar el examen histopatológico.

#### 4.9. Descripción del instrumento de recolección de datos

Se utilizó una boleta de recolección de datos en la cual se incluirá la edad, hallazgos macroscópicos, descripción microscópica, diagnóstico de la paciente.

#### 6.10. Aspectos éticos

Los datos personales obtenidos en cada caso y toda la información referente a ellos, son de carácter confidencial y únicamente serán utilizados para cumplir con los objetivos de la investigación

#### 6.11. Procesamiento y análisis de los datos

Basándose en el instrumento de recolección de datos (anexo 1) se realizó una base de datos en el programa Excel 2010, en donde se utilizaron medidas de tendencia central y con graficas de columnas en tres dimensiones y con tablas 2X2.

## DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
EDAD	Cantidad de tiempo que ha vivido una persona	Datos anotados en Forma 35 (del Departamento de Patología)	Cuantitativa	Razón	Años
Hallazgos macroscópicos de la placenta	Datos macroscópicos observados en placentas	Peso placentario: medida de volumen de la placenta	Cuantitativa	Razón	Kilogramos
		Tamaño: dimensión de medida de la placenta (alto, largo y ancho)	Cuantitativa	Razón	Centímetros
		Calcificaciones macroscópicas: áreas blanquecinas observadas en cortes seriados de la placenta	Cualitativa	Nominal	Si/No
		Infartos: áreas color rojizo oscuro en cortes seriados de la placenta	Cualitativa	Nominal	Si/No

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Hallazgos histopatológicos de las placentas	Datos histológicos y patológicos observados en cortes seriados de un bloque celular de la placenta	Alteraciones vasculares placentarias: Necrosis Fibrinoide, Alteración Endotelial (vascular), Aterosis, Microcalcificaciones	Cualitativa	Nominal	Si/No
		Alteraciones en las vellosidades coriónicas: Nidos Sincitiales, Fibrosis de las Vellosidades Terminales, Edema de la Vellosidad Focal y Múltiple, Vellosidades con Apariencia Inmadura, Hiperplasia del Sincitiotrofoblasto, Infarto, Presencia de Hemosiderina, Necrosis	Cualitativa	Nominal	Si/No
		Alteraciones relacionadas a coagulación: Trombosis Vascular, Vellosidades Avasculares	Cualitativa	Nominal	Si/No
		Inflamación Crónica: Infiltrado inflamatorio mononuclear y polimorfonuclear	Cualitativa	Nominal	Si/No

## **V. RESULTADOS**

De 150 casos estudiados, se reportaron 47 casos de Preeclampsia leve (31.33%), 44 casos con Preeclampsia moderada (29.33%), 42 de Preeclampsia severa (28%) y solamente hubo 2 casos con eclampsia (1.33%). (Tabla No.1)

La incidencia se observa principalmente entre los 21 y 35 años con una media de 26 años. Las mujeres con edades entre 16 a 25 años es la población más afectada por Preeclampsia leve, en Preeclampsia moderada el grupo con más casos reportado es el de 16 a 20 años, en Preeclampsia severa y síndrome de HELLP afecta principalmente a las mujeres de 26 a 30 años. En eclampsia se observaron los especímenes de dos pacientes con edades comprendidas en dos grupos el primero es de 26 a 30 años y el segundo es mayor de 36 años. (Grafico No.1)

El peso de las placentas aumenta conforme la severidad de la enfermedad así como el tamaño de las mismas. Presentando en Preeclampsia leve un peso de 410 gramos y un tamaño promedio de 14x9x3cms; preeclampsia moderada 460gramos, 15x14x4cms; el peso de 530 gramos y tamaño de 16x14x4cms corresponde a Preeclampsia severa; en síndrome de HELLP las placentas pesaron en promedio 588gramos y midieron 14x14x4cms. Las placentas con eclampsia presentaron el mayor peso con 591 gramos y un tamaño de 17x15x4cms.

Los hallazgos macroscópicos se correlacionan con la severidad de la enfermedad, encontrándose calcificaciones en Preeclampsia leve 23 (48.95%), Preeclampsia moderada 25 (56.81%), Preeclampsia severa 30 (71.42%), Síndrome de HELLP 14 (93.33%) y eclampsia 2 (100%), así como se observó la presencia de infartos 21.27% en Preeclampsia leve (10), Preeclampsia moderada 23% (17), 44% en Preeclampsia severa (32), síndrome de HELLP 16% (12) y 100% en eclampsia (2).

Se observan múltiples hallazgos microscópicos y están divididos según las alteraciones vasculares, de coagulación y vellosidades coriónicas.

De la alteraciones vasculares evaluadas la más frecuentemente encontradas en las placentas con preeclampsia leve fueron las microcalcificaciones (53.31%) seguido de necrosis fibrinoide y alteraciones endoteliales (29.78%). En la preeclampsia moderada hubo mayor incidencia de microcalcificaciones (65.90%) y necrosis fibrinoide (43.18%), en Preeclampsia severa se observa un leve incremento de incidencia de microcalcificaciones



(66.6%) y necrosis fibrinoide (61.90%), síndrome de HELLP presento 80% de microcalcificaciones y 73.33% con aterosclerosis. Eclampsia muestra alteraciones endoteliales, aterosclerosis y microcalcificaciones en los dos casos evaluados.

En el examen microscópico de alteraciones relacionadas a coagulación, hay mayor frecuencia de trombosis (30%) en Preeclampsia leve que en la moderada (65.90%), mas no así con las vellosidades avasculares con 14.89% y 20.45% respectivamente. En Preeclampsia severa hay 28 casos (66.66%) de trombosis y 19.04% (8) de vellosidades avasculares y la totalidad de los casos de eclampsia tienen trombosis.

Alteraciones de vellosidades coriónicas en Preeclampsia leve, 27 casos presentan edema seguido de infiltrado inflamatorio crónico (24) y fibrosis de vellosidades terminales (22); hay 26 casos de necrosis, 24 con infiltrado inflamatorio crónico, 22 con edema reportados para Preeclampsia moderada. 27 casos de Preeclampsia severa presentan edema, 26 con fibrosis de vellosidades terminales y 23 casos de infartos en vellosidades coriónicas. Eclampsia muestra fibrosis de vellosidades coriónicas, edema, infartos, hemosiderina y necrosis. Hay 14 casos de fibrosis de vellosidades terminales, necrosis e infiltrado inflamatorio crónico en síndrome de HELLP, así como infartos en 13 placentas y 11 de ellas presentan edema.

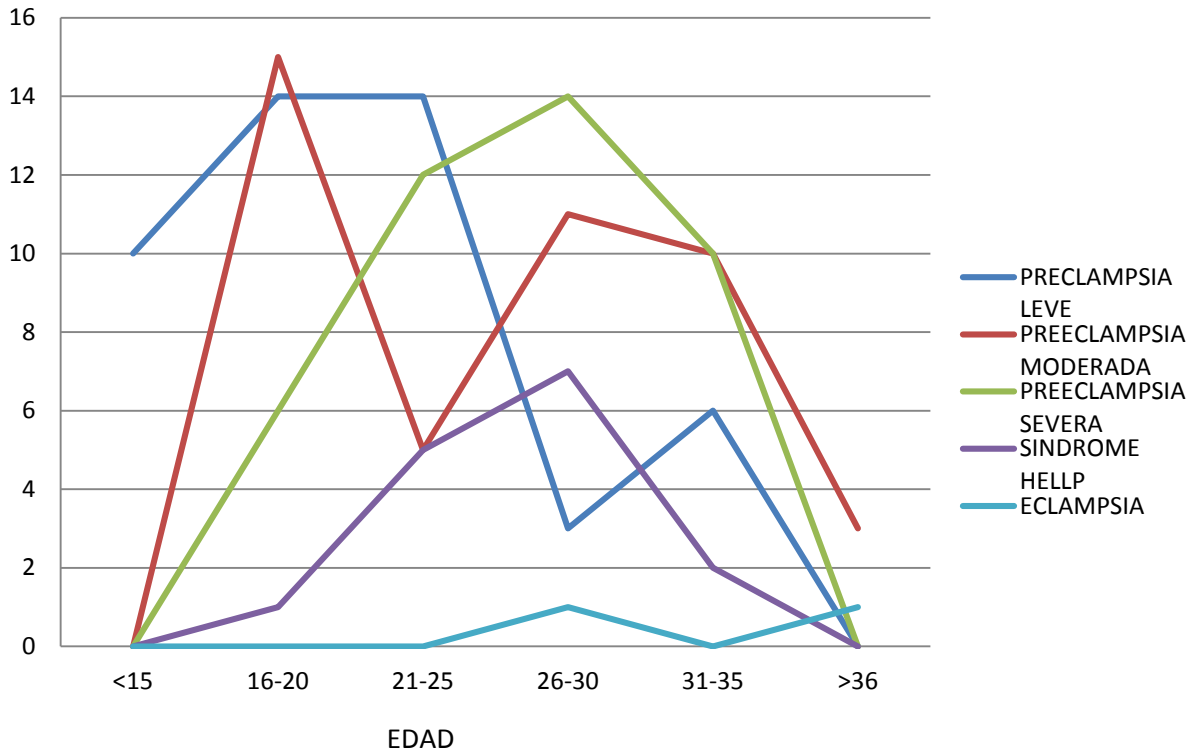
**TABLA NO. 1 CARACTERISTICAS DE LAS PLACENTAS DE MADRES CON DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y SÍNDROME DE HELLP**

DATOS		DIAGNOSTICO																			
		PREECLAMPSIA LEVE (31.33%)				PREECLAMPSIA MODERADA (29.33%)				PREECLAMPSIA SEVERA (28%)				SINDROME HELLP (10%)				ECLAMPSIA (1.33%)			
		TOT	%	x	Mo	TOT	%	x	Mo	TOT	%	x	Mo	TOT	%	x	Mo	TOT	%	x	Mo
EDAD	<15	10	21%			0	0%			0	0%			0	0%			0	0%		
	16-20	14	30%			15	34%			6	21%			1	7%			0	0%		
	21-25	14	30%			5	11%			12	29%			5	33%			0	0%		
	26-30	3	6%			11	25%			14	33%			7	47%			1	50%		
	31-35	6	13%			10	23%			10	24%			2	13%			0	0%		
	>36	0	0%			3	7%			0	0%			0	0%			1	50%		
HALLAZGOS MACROSCOPICOS	PESO			410	421			460	451			530	519			588	593			591	591
	ALTO			14	14			15	15			16	16			17	17			17	17
	ANCHO			9	10			12	11			14	13			14	13			15	15
	GROSOR			3	3			4	4			4	4			4	4			4	4
	CALCIFICACION	23	49%			25	57%			30	71%			14	93%			2	100%		
	INFARTO	10	21%			17	39%			32	76%			12	80%			2	100%		

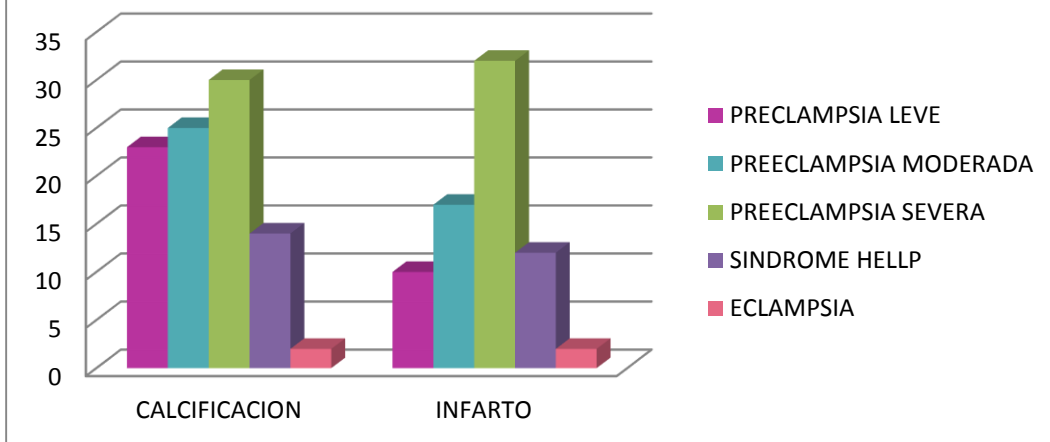
ALTERACIONES VASCULARES PLACENTARIAS	NECROSIS FIBRINOIDE	14	30%			19	43%			26	62%			8	53%			1	50%		
	ALTERACION ENDOTELIAL	14	30%			14	32%			15	36%			9	60%			2	100%		
	ATEROSIS	12	26%			12	27%			20	48%			11	73%			2	100%		
	MICROCALCI- FICACION	26	53%			29	66%			28	67%			12	80%			2	100%		
ALTERACIONES RELACIONADAS A COAGULACION	TROMBOSIS	31	66%			29	66%			28	67%			14	93%			2	100%		
	VELLOSIDADES AVASCULARES	7	15%			9	20%			8	19%			3	20%			0	0%		
ALTERACIONES RELACIONADAS A COAGULACION	NIDOS SINCITIALES	12	26%			11	25%			18	43%			8	53%			1	50%		
	FIBROSIS VELLOSIDADES TERMINALES	22	47%			21	48%			26	62%			14	93%			2	100%		
	EDEMA	27	57%			22	50%			27	64%			11	73%			2	100%		
	VELLOSIDAD INMADURA	5	11%			4	9%			7	17%			8	53%			1	50%		

	HIPERPLASIA SINCITIOTRO- FOBLASTO	9	19%			11	25%			8	19%			3	20%			0	0%
	INFARTO	19	40%			21	48%			23	55%			13	87%			2	100%
	HEMOSIDERINA	3	6%			9	20%			20	48%			9	60%			2	100%
	NECROSIS	14	30%			26	59%			22	52%			14	93%			2	100%
	INFILTRADO INFLAMATORIO CRONICO	24	40%			24	55%			22	52%			14	93%			1	50%
TOTAL DE CASOS A ESTUDIO: 150						X: media								Mo: moda					

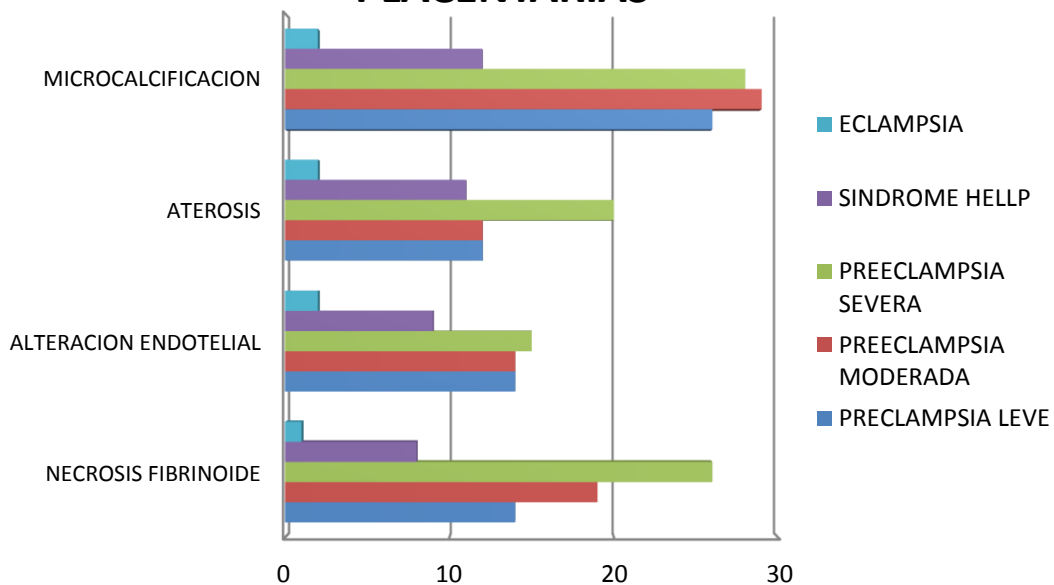
**GRÁFICO No.1 INCIDENCIA DE ENFERMEDAD SEGÚN GRUPO ETARIO**



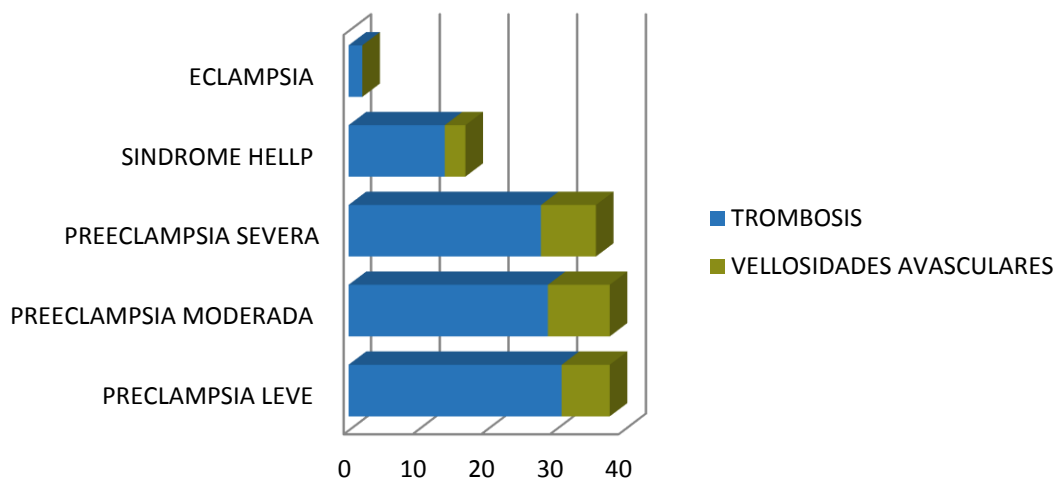
**GRÁFICO No. 2 HALLAZGOS MACROSCOPICOS**



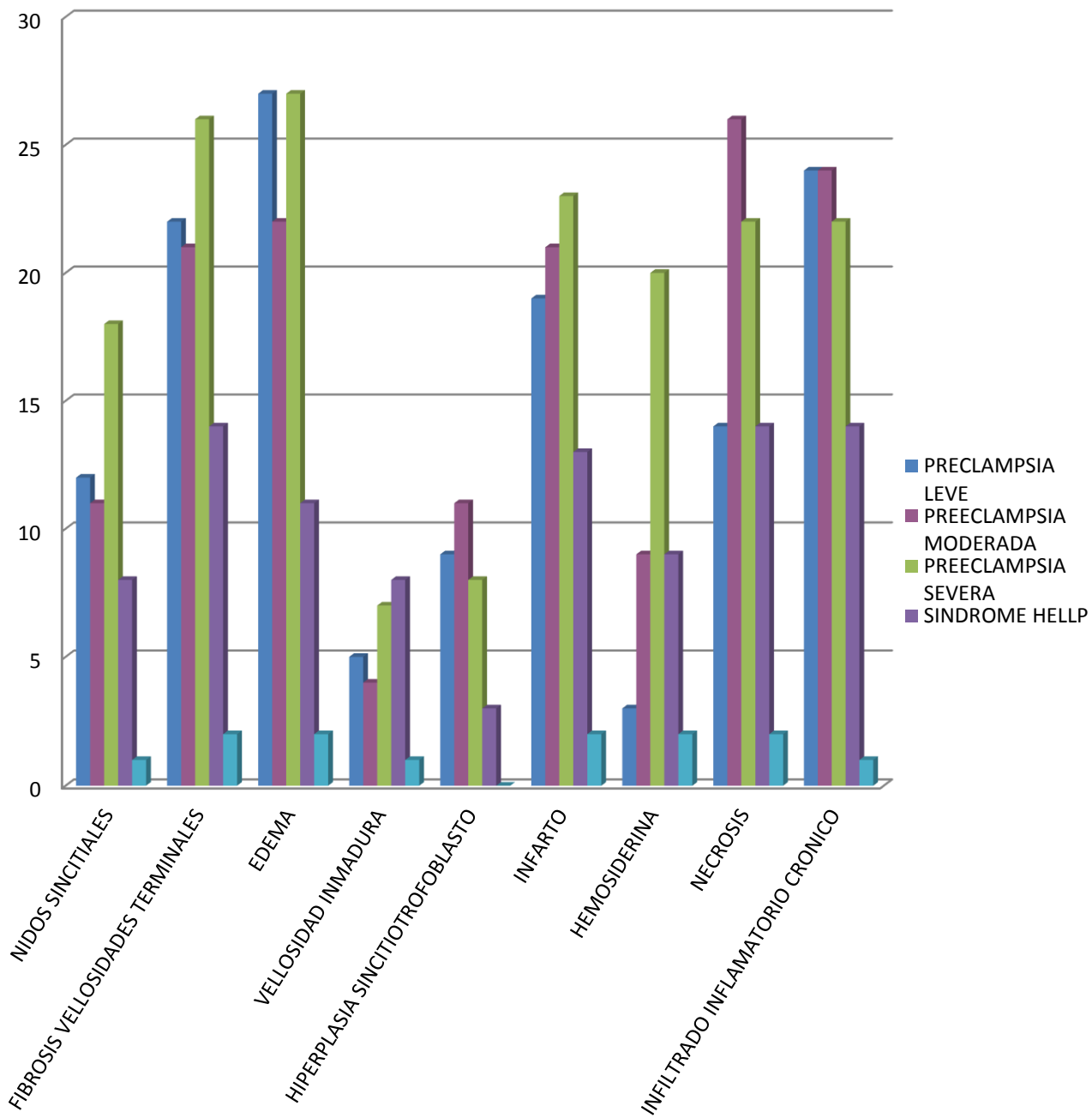
### GRÁFICO No. 3 ALTERACIONES VASCULARES PLACENTARIAS



### GRÁFICO No. 4 ALTERACIONES RELACIONADAS A LA COAGULACION



## GRÁFICO No.5 ALTERACIONES EN VELLOSIDADES CORIONICAS



## **VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS**

Las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo, Preeclampsia, eclampsia, Síndrome de Hellp, son entidades asociadas a hipertensión, proteinuria, edema, trombocitopenia, hemolisis y afección hepática, las cuales aparecen a partir de la 20ª semana de gestación; y su severidad esta correlacionada con un alto índice de morbimortalidad maternofoetal.

La incidencia se presenta principalmente entre los 21 a 35 años, en Colombia (Silvera L)<sup>(42)</sup> encontró que fue más frecuente en menores de 19 años y mayores de 29. En México la edad media fue de 26.6 años<sup>(43)</sup>, la cual concuerda con los datos de este estudio.

El tamaño y peso de las placentas evaluadas es proporcional a la severidad de la enfermedad, encontrándose en Preeclampsia leve un peso de 410grs y 14x9x3cms y en síndrome de HELLP pesaban 591grs y 14x15x4cms. Datos que difieren de estudios internacionales<sup>(35,40,41,42,43)</sup> donde encontraron placentas más pequeñas y tamaños menores correspondientes a la severidad de la enfermedad y presión arterial, debido a la necrosis y fibrosis, secundario a los cambios hipóxicos de la presión arterial elevada. Macroscópicamente se encontraron calcificaciones e infartos con 61% y 48% respectivamente, siendo las calcificaciones frecuentemente observadas en Preeclampsia y en síndrome de HELLP, de igual manera los infartos tienen menor incidencia. Sivera<sup>(42)</sup> encontró en 62.5% de los casos infartos. Majumdar<sup>(35)</sup> encontró una diferencia significativa  $P>0.01$  de estos hallazgos en relación a placentas de madres normotensas. Ahmed indica un aumento de la incidencia en calcificaciones e infartos según el grado de hipertensión.

Microscópicamente las manifestaciones histológicas son múltiples, la aparición es dependiente de la severidad de la enfermedad, las alteraciones vasculares observadas fueron microcalcificaciones (65%) preeclampsia leve (53.31%), moderada (65.9%), severa (66.6%), eclampsia (100%), Síndrome de HELLP (80%), Romero<sup>(43)</sup> las encontró en 44%. Trombosis fue la entidad frecuentemente observada en alteraciones relacionadas a coagulación (69%), es dependiente de la severidad de la enfermedad. Las alteraciones de las vellosidades coriónicas el hallazgo de mayor incidencia fue infiltrado inflamatorio crónico (85%), nidos sincitiales (54%), edema de vellosidades coriónicas (59%), fibrosis de vellosidades coriónicas (57%). Silvera<sup>(42)</sup> encontró infiltrado inflamatorio mononuclear (75%), infarto de vellosidades (87.5%), trombos (62.5%) y necrosis (87.5%) quien correlacionó los datos con controles (pacientes sin anormalidades).



## **6.1 CONCLUSIONES**

6.1.1. Según la severidad de la enfermedad, la Preeclampsia leve es la más frecuente (87%) y eclampsia fue infrecuente con 2 casos.

6.1.2. El tamaño y peso de las placentas en pacientes con diagnóstico de Preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP es proporcional a la severidad, mientras más severa la enfermedad, más grande y pesada la placenta. Datos que difieren con estudios internacionales.

6.1.3 Se determinó que los hallazgos macroscópicos (infarto y calcificación) se correlacionan con la severidad de la enfermedad.

6.1.4 Microscópicamente se identificaron las manifestaciones frecuentes como microcalcificaciones, necrosis fibrinoide, alteraciones endoteliales, trombosis, edema, infiltrado inflamatorio crónico y presencia de necrosis según la severidad de la hipertensión inducida por el embarazo.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

6.2.1. Dar a conocer estos datos y estadísticas iniciales a todo el personal de Obstetricia para establecer que la incidencia de esta problemática está presente para llegar a un mejor monitoreo en las mujeres embarazadas y ofrecer un manejo integral y multidisciplinario a estas pacientes, debido a los riesgos materno-infantiles que esta conlleva.

6.2.2. Llevar a cabo más estudios, especialmente a nivel nacional, para continuar con las estadísticas de Preeclampsia, eclampsia y síndrome de Hellp así como los hallazgos histopatológicos y la relación con la clínica, laboratorios y morbimortalidad materno infantil.

6.2.3. Realizar un protocolo de manejo de la placenta desde el área de Labor y Partos y Séptico, hasta el diagnóstico microscópico y entrega de resultados en el área de Patología.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Siai B, Dekker G, Kupfermic M. pre-eclampsia. Lancet 2005;365(9461):785-99
2. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8va ed. Barcelona. España. 2010. Cap 22.
3. Ross, Romrell, Kaye. Histología texto y atlas a color. Editorial Médica Panamericana. 3era edición. Buenos Aires, Argentina. 1997. Cap 22 p. 698.
4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Departamento de Vigilancia Epidemiológica. MEMORIA ANUAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA 2007. {revista en línea} 2008 Guatemala. [accesado el 2 agosto 2016].  
Disponible en:  
<http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Semanas/Memoria%20Vigepi%202007.pdf>
5. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Departamento de Vigilancia Epidemiológica. MEMORIA ANUAL DE LABORES 2014. {revista en línea} 2014 Guatemala. [accesado el 2 agosto 2016]. Disponible en:  
<http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Memoria%20Vigepi%202014.pdf>
6. Lone Vasquez, Carlos Ricardo. Hallazgos anatomopatologicos placentarios en pacientes toxemicas (preeclampsia y eclampsia). Tesis (Medico y Cirujano). Universidad San Carlos de Guatemala. Facultad Ciencias Médicas. Guatemala. Julio de 1984.
7. Cano Villatoro. Arnoldo Stuardo. Placenta de recién nacidos con retardo del crecimiento intrauterino y su asociación con Preeclampsia. Tesis (Medico y Cirujano). Universidad San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Junio de 1990.
8. Malvino Eduardo. Preeclampsia Grave y Eclampsia. Tomo III. (revista en línea) 2011 Buenos Aires. [accesado el 10 junio 2016]. Disponible en:  
[http://www.obstetriciacritica.com.ar/doc/Preeclampsia\\_Eclampsia.pdf](http://www.obstetriciacritica.com.ar/doc/Preeclampsia_Eclampsia.pdf)
9. Ugarte P. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN LA GESTACIÓN. Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(4):219-225

10. González P, Martínez G, García O, Sandoval O. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Anestesiología en Gineco-Ostetricia* 2015;38(1):S118-S127
11. Sanchez-rodriguez EN, et al. Preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Rev. Invest Clin* 2010;62 (3):252-260
12. Schwarcz –Sala- Duverges *Obstetricia*, Ricardo Schwarcz Ricardo Fescina Carlos Duverges Editorial el Ateneo, sexta Edición Páginas 302 y 391-392
13. Martin J, Blake P, Perry K McCaul J, Hess W, Martin R. The natural history of ELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Missouri, U.S.A. Am J Obstet Gynecol* 1991: 164:1500-13.
14. *Revista Uruguaya de Cardiología Estados hipertensivos del embarazo Volumen 28 | nº 2 | Agosto 2013* Leonardo Sosa, Mariana Guirado pág. 285-298 Artículo original *Rev. Urug Cardiol* 2013; 28: 285-298
15. Lagunes A, Ríos C, Peralta M, et al. Guía de práctica clínica. Enfermedades hipertensivas del embarazo. *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (2): 213-224
16. Baxter JK, Weinstein L HELLP síndrome: the state of the art of obstetrical&gynecological survey 2004;59(12):83845
17. Sánchez A, Bello M, Somcea M. Enfermedad hipertensiva del embarazo. *Rev Cub Med Int Emerg* 2004;3 (1) 62-96
18. Bell M. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia Mandy J. Bell, BSN, RN. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010; 39(5): 510–518.
19. Stevens JM. Gynecology from ancient Egypt: the papyrus KAHUN: a translation of the oldest treatise on gynecology that has survived from the ancient world. *The Medical Journal of Australia* 1975; 2(25-26):949-52.
20. Bringas, Omarl Hernández. La Enfermedad de las Teorías. Una Breve Historia de la Preeclampsia. 2008. DOSSIER. GU. No.6-7
21. Geneser, Finn. *Histología, sobre bases biomoleculares*, 3era edición. Buenos aires. Medica panamericana, 2008 pp 672-674,
22. Roa, Ignacio. Smok, carolina. Prieto, Ruth. PLACENTA: ANATOMIA E HISTOLOGIA COMPARADA. *Int. J. Morphol.* 30(4):1490-1496,2012.

23. Acevedo, sangra. Espino, salvador. Et al. LA PLACENTA HUMANA REVISION Perinatol reprod hum 2008;22:230-245
24. Carlson m. bruce. Embriología humana y biología del desarrollo. 4ta edición. Elsevier mosby. P140-145.
25. Barnes, Enid Gilbert, et al. Embryo and Fetal Pathology, Color Atlas with Ultrasound Correlation. Primera edición. 2004. Cambridge University Press.USA
26. Cunningham Garry, et al. Obstetricia de Williams. 22 edición. 2006. Cap 34. McGraw-Hill Interamericana, S.A. de C.V. México.
27. Cheng Liang, Bostwick David. Essentials of Anatomic Pathology. 2da edición. 2006. Human Press. Otowa, New Jersey
28. Medrano J, Muahuaca P, Presno M, Alvarado J. Grado de estrés oxidativo y cambios histológicos placentarios durante la preeclampsia. Ginecol Obstet Mex 2008;76(6)319-26
29. Rodriguez M, Egaña G, Marquez R. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. Obstet Ginecol 2011;77(1)72-78
30. Di Federico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine Wall. Am J Pathol 1999, 155:293-301
31. Stanek J, Al-ahmadie HA. Laminar necrosis of placental membranes: histological sign of uteroplacental hipoxia. Pediatr Dev Pathol 2005;8:32-42
32. Kurman Robert. blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5<sup>th</sup> edition. Springer. Chapter 23.
33. Villasmil E, Perez C. Bolívar J. Alteración de la placentación profunda en la Preeclampsia. Rev Obstet ginecol Venez. 2012;72(4):269-276
34. Gutierrez Gustavo, velasquez Hector,. Alteraciones histopatológicas placentarias en la hipertensión gestacional. Ginecol Obstet Mex 2008;76(11):673-8
35. Majumdar S, Dasgupta H, Bhattacharya K, Bhattacharya A. A study of Placenta in Normal and Hypertensive Pregnancies. J. Anat. Soc. India 2005;54(2):1-9

36. Villasmil E, Perez C, Bolivar J. alteración de la placentación profunda en la Preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez2012;72(4):269-276
37. Gamal E, Salam A, Omar A, et al. Light and electron microscopic study of the placenta in preeclampsia: a trial to define underlying changes and its clinical impact. Tanta Med Journal. Egypt 2015;43(4)134-145
38. Rodriguez Carlos. Histopatología del tejido placentario en pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo. Hospital Central "Dr. Antonio Maria Pineda" Barquisimetro. Estado Lara. (tesis doctoral) Venezuela: 2004
39. Gallo JL, Navarro M, Martinez de la Ossa R. Corangiosis placentaria como causa de mortalidad perinatal. Prog Diagn Trat prenatal.2016;18(1)37-40.
40. Segupta K , Shamim A , Khandaker A, Rayha M. Morphological Changes of Placenta in Preeclampsia. Bangladesh Journal of Anatomy. 2009;7(1):49-54
41. Ahmed M, Daver RG. Study of placental changes in pregnancy induced hypertension. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2013; 2(4): 524-527
42. Silvera L, Manjarrez C, Peñuela M, Villalba D. Caracterización anatomohisto-patológica de la placenta y correlación clínica en la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en pacientes de Barranquilla (Colombia). Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2005; 21: 41-54
43. Romero G Velásquez H, Méndez P, et al. Alteraciones histopatológicas placentarias en la hipertensión gestacional. Ginecol Obstet Mex 2008;76(11):673-8

## VIII. ANEXOS

### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD	<15 años__	16-20 años__	21-25 años__
	26-30 años__	30-35 años__	>36 años__
<b>DIAGNOSTICO CLINICO</b>			
Preeclampsia Leve	__	Moderada__	Severa__
Síndrome de HELLP	__	Eclampsia__	
<b>HALLAZGOS MACROSCOPICOS</b>			
Peso placentario:	_____ Kg	Tamaño:	____x____x____cms
Calcificaciones macroscópicas:	Si__	No__	
Infarto:	Si__	No__	
<b>HALLAZGOS MICROSCOPICOS</b>			
Alteraciones vasculares placentarias:			
Necrosis Fibrinoide	__	Alteración Endotelial	__ Aterosis__ Microcalcificaciones__
Alteraciones relacionadas a coagulación:			
Trombosis Vasular	_____	Vellosidades Avasculares	_____
Alteraciones en las vellosidades coriónicas:			
Nido Sincitiales	__	Fibrosis de las Vellosidades Terminales	__ Infarto__
Edema de la Vellosidad Focal y Múltiple	__	Necrosis	_____
Vellosidades con Apariencia Inmadura	_____	Presencia Hemosiderina	__
Infiltrado Inflamatorio Mononuclear y Polimorfonuclear__			

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PLACENTAS DE MADRES CON PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y SINDROME DE HELLP, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.