

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS
ESPECIALIDAD MÉDICA EN MEDICINA MATERNO FETAL

“CORRELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE MALPERFUSIÓN VASCULAR MATERNA Y SUS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS, CON LA PRESENTACIÓN TEMPRANA DE PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, Y SU ASOCIACIÓN AL DESBALANCE EN MARCADORES ANGIOGÉNICOS, COMO UNA VENTANA DE RIESGO CARDIOVASCULAR MATERNO”

JOSE PABLO GONZÁLEZ CERDAS

COSTA RICA
CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO
HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA
2024

TUTOR: RODRIGO AZOFEIFA SOTO



DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico este esfuerzo a mis padres Gerardo y Roxana, ya que gracias a su motivación y apoyo incondicional, he logrado llegar a este punto en mi vida. A mi compañera de vida Sofía, quien ha sido un sostén invaluable durante todos estos años.

Agradezco la dedicación de mi compañero Pedro Madriz, ya que sin su interés, aporte y conocimiento, este proyecto no habría sido posible.

Agradezco infinitamente a la Universidad de Costa Rica, que me permite culminar mi subespecialidad en Medicina Materno Fetal, una institución que le ha dado un aporte invaluable a nuestro país. Y finalmente al Hospital Calderón Guardia y a nuestras pacientes, que me han permitido avanzar en mi crecimiento profesional y en todo el proceso de especialización médica.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité de Investigación de la Unidad de Posgrado en Medicina Materno Fetal de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de la subespecialidad en Medicina Materno Fetal”

Dr. Esteban Castillo Quesada

Coordinador Nacional de la Unidad de Posgrado de Medicina Materno Fetal

Dr. Rodrigo Azofeifa Soto

Tutor Académico

Dr. Gustavo Fonseca Peñaranda

Miembro de Posgrado, Lector

Dr. David Solís Fallas

Miembro de Posgrado, Lector

José Pablo González Cerdas

Sustentante a especialidad en Medicina Materno Fetal

TABLA DE CONTENIDOS

Portada.....	1
Dedicatoria.....	2
Hoja de aprobación	3
Tabla de contenidos	4
Resumen	5
Abstract	7
Lista de abreviaturas	9
Introducción.....	10
Metodología	13
Resultados	16
Discusión	35
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	43

RESUMEN

La preeclampsia constituye uno de los principales problemas de salud pública, y corresponde a la principal causa de mortalidad materna en países en vías de desarrollo. Por su parte la restricción del crecimiento intrauterino se asocia a múltiples complicaciones durante el embarazo y cada vez se sabe más sobre su impacto deletéreo en la salud del feto no solo a corto, sino también a mediano y largo plazo. Cuando estas dos condiciones se presentan de forma temprana (antes de las 32-34 semanas), con estudios histopatológicos recientes, se ha establecido una relación de causalidad en algunas de estas pacientes, con hallazgos patológicos en las placentas, que han sido descritos como Malperfusión vascular materna. Dichos hallazgos arrojan una formación placentaria parcialmente deficiente, que se asocia a una cascada de eventos que termina manifestándose como una preeclampsia en la madre y como una restricción del crecimiento en el feto, con todas las posibles secuelas y morbilidad que esto acarrea para ambos.

Se ha teorizado, que este insulto placentario sostenido, específicamente a nivel del sincitiotrofoblasto, genera un desbalance de marcadores angiogénicos, que tiene relación directa con el establecimiento fisiopatológico de ambas entidades.

Todavía más recientemente, se han ligado la presentación de estos hallazgos patológicos placentarios, y la presentación temprana de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, con riesgo mucho mayor de patología cardiovascular materna a corto y mediano plazo, y está directamente relacionándose con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La relación de causalidad, establecida por estudio histopatológico placentario, arroja una alta tasa de recurrencia en embarazos futuros, y algunos hallazgos, específicamente los denominados “vasculopatía decidual”, arrojan información de un posible deterioro materno cardiovascular no anteriormente establecido, o ser la primera manifestación de una condición que perdura en el tiempo. Recientemente las guías de riesgo cardiovascular establecieron el haber presentado preeclampsia con un factor de riesgo independiente para patología cardiovascular. Además, se ha ligado esta condición, con mayor prevalencia de

hipertensión, miocardiopatía periparto, infarto, enfermedad cerebrovascular y hallazgos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

Según lo discutido anteriormente, nos encontramos con un problema que constituye la principal causa de mortalidad materna, y la principal causa de morbilidad neonatal (intrínsecamente asociada a prematuridad), con un vínculo fisiopatológico originado en la placenta y manifestado además por un desbalance de marcadores angiogénicos.

Estas dos condiciones se pueden establecer claramente en nuestros centros de salud, mediante el cumplimiento de los criterios diagnósticos clínicos, además utilizando la medición de los marcadores angiogénicos. De igual forma, contamos con el recurso de análisis histopatológico placentario para descartar hallazgos de malperfusión vascular materna.

La relevancia de realizar esta investigación radica en que desconocemos la incidencia real de esta condición en nuestra población, y en que existe muy poca información de estudios a nivel mundial, no habiendo ninguno a nivel nacional o centroamericano, al tratarse de una condición recientemente estudiada, pero que claramente arroja una asociación directa con recurrencia en embarazos futuros, y con morbilidad cardiovascular a corto y mediano plazo.

Al realizar este estudio podríamos establecer nuestra incidencia local de preeclampsia de aparición temprana, de RCIU de aparición temprana y de hallazgos histopatológicos del síndrome de malperfusión vascular materna en esta población, y así funcionar como una herramienta para un adecuado seguimiento de estas pacientes. De igual forma nos permitirá establecer protocolos de vigilancia temprana, tanto por su asociación con riesgo cardiovascular, como por su alto riesgo de recurrencia y morbilidad materno-fetal en embarazos subsecuentes. Además permite establecer las bases para continuar este estudio en otros centros nacionales, promover el estudio placentario de forma rutinaria como parte de nuestras herramientas de manejo clínico, y dar un adecuado seguimiento cardiovascular materno.

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the main public health problems and is the main cause of maternal mortality in developing countries. Intrauterine growth restriction is associated with multiple complications during pregnancy and there is increasing knowledge about its deleterious impact on the health of the fetus, not only in the short term, but also in the medium and long term. When these two conditions occur early (before 32-34 weeks), recent histopathological studies have established a causal relationship in some of these patients, with pathological findings in the placenta, which have been described as maternal vascular malperfusion. These findings show a partially deficient placental formation, which is associated with a cascade of events that ends up manifesting as preeclampsia in the mother and as growth restriction in the fetus, with all the possible sequelae and morbidity that this entails for both.

It has been theorized that this sustained placental insult, specifically at the level of the syncytiotrophoblast, generates an imbalance of angiogenic markers, which is directly related to the pathophysiological establishment of both entities.

Even more recently, the presentation of these placental pathological findings and the early presentation of preeclampsia and intrauterine growth restriction have been linked to a much higher risk of maternal cardiovascular pathology in the short and medium term, and is directly related to greater cardiovascular morbidity and mortality.

The causal relationship, established by histopathological study of the placenta, shows a high rate of recurrence in future pregnancies, and some findings, specifically those called “decidual vasculopathy”, provide information on a possible previously unestablished maternal cardiovascular deterioration, or may be the first manifestation of a condition that persists over time. Recently, cardiovascular risk guidelines established the presence of preeclampsia as an independent risk factor for cardiovascular pathology. In addition, this condition has been linked to a higher prevalence of hypertension, peripartum cardiomyopathy, infarction, cerebrovascular disease, and findings of heart failure with preserved ejection fraction.

As discussed above, we are faced with a problem that constitutes the main cause of maternal mortality, and the main cause of neonatal morbidity (intrinsically associated with prematurity), with a pathophysiological link originating in the placenta and also manifested by an imbalance of angiogenic markers.

These two conditions can be clearly established in our health centers, by fulfilling the clinical diagnostic criteria, in addition to using the measurement of angiogenic markers. Likewise, we have the resource of placental histopathological analysis to rule out findings of maternal vascular malperfusion.

The relevance of carrying out this research lies in the fact that we do not know the real incidence of this condition in our population, and that there is very little information from studies worldwide, with none at the national or Central American level, as it is a recently studied condition, but which clearly shows a direct association with recurrence in future pregnancies, and with cardiovascular morbidity in the short and medium term. By carrying out this study we could establish our local incidence of early-onset preeclampsia, early-onset IUGR and histopathological findings of maternal vascular malperfusion syndrome in this population, and thus function as a tool for adequate follow-up of these patients. It will also allow us to establish early surveillance protocols, both for its association with cardiovascular risk, and for its high risk of recurrence and maternal-fetal morbidity in subsequent pregnancies. It also allows us to establish the bases to continue this study in other national centers, promote routine placental study as part of our clinical management tools, and provide adequate maternal cardiovascular follow-up.

LISTA DE ABREVIATURAS

TEV	Trofoblasto extravellocitario
MVM	Malperfusión vascular materna
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
PE	Preeclampsia
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social
SFLT-1	Marcador antiangiogénico: Soluble FMS-like tyrosine kinase-1
PLGF	Marcador pro angiogénico: Factor de crecimiento placentario
HCG	Hospital Calderón Guardia
IMC	Índice de masa corporal

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino, constituyen algunas de las principales causas de morbilidad fetal y materna en el manejo de patología obstétrica en la actualidad. La preeclampsia se define como un trastorno hipertensivo instaurado luego de la semana 20 del embarazo, que se asocia a proteinuria en orina (1). La fisiopatología puede involucrar múltiples sistemas y constituye una causa importante de morbilidad materna, y en países en vías de desarrollo es la principal causa de mortalidad (2).

La restricción del crecimiento intrauterino, se define como un peso fetal estimado por debajo del percentilo tres para la edad gestacional, o un peso por debajo del décimo percentilo en el contexto de alteraciones del flujo doppler materno o fetal (3). La presentación temprana de ambas entidades, antes de las 34 semanas, constituye una forma más severa, pues suele asociarse a riesgo de prematuridad (2). La principal causa de esta manifestación temprana se asocia a un trastorno en la invasión temprana del trofoblasto, que lleva a una placentación incompleta o ausente (4).

La invasión trofoblástica es un fenómeno complejo, que involucra interacción entre las células del trofoblasto extravellositario (TEV), las células de la decidua y las células Natural Killer uterinas (5). Entre las semanas 6-8 de gestación, el TEV invade las arteriolas espirales y las ocluye transitoriamente, lo que evita lesión por daño oxidativo (5). A su vez, la segunda oleada de invasión trofoblástica ocurre entre las 12 y 18 semanas (5). Este proceso de remodelación de las arteriolas espirales, permite un paso de flujo de alta velocidad y presión, a un flujo de baja resistencia (6). Una inadecuada invasión trofoblástica, se ha asociado a la instauración temprana de la preeclampsia y RCIU tempranos (2-6).

Algunos de los factores que predisponen a una falla en la invasión trofoblástica, se han ligado a un proceso de decidualización deficiente (7), sin embargo la mayoría de evidencia reciente, arroja a una pobre adaptación materna al embarazo, como parte de la etiología (8). Se ha descrito que la invasión trofoblástica deficiente puede estar ligada a

patología cardiovascular materna subyacente no diagnosticada, o una mala respuesta adaptativa a los cambios del embarazo, que predisponen a patología cardiovascular (9).

Esta pobre adaptación de las arterias espirales, se asocia a zonas de hipoperfusión en el tejido placentario, o a su vez con zonas con flujo sanguíneo turbulento e hiperperfusión y lesión del tejido vellositario por aumento de la presión y por aumento de radicales libres de oxígeno (10). Este insulto constante a nivel de las vellosidades coriónicas, se asocia a estrés de la capa superficial de sincitiotrofoblasto, con respuestas adaptativas del mismo, y entra en estado de senescencia (11). Entre los hallazgos que conllevan este insulto, se asocia la formación de nodos sincitiales a nivel del sincitiotrofoblasto, cargados de factores antiangiogénicos como el sFLT-1 y la endoglina 1, que junto con citoquinas inflamatorias son liberadas al torrente sanguíneo y pasan a circulación materna (11). Estos factores antiangiogénicos llevan a cabo un estado de disfunción endotelial difuso a nivel sistémico materno, que se manifiestan con el síndrome clínico de preeclampsia, y con hallazgos de restricción del crecimiento intrauterino fetal (1-13). El sFLT-1, constituye una isoforma placentaria soluble, que no tiene los dominios transmembrana, y por ende no es metabólicamente activo a nivel endotelial, pero si liga y agota los factores pro-angiogénicos circulantes PLGF y VEGF (factor de crecimiento endotelio vascular), llevando a un desbalance antiangiogénico (14).

A su vez, estos hallazgos placentarios se han descrito en la última década con estudios histopatológicos, y se logró establecer una clasificación internacional con los criterios de Ámsterdam, para definir la Malperfusión vascular materna (MVM) y permitir una unificación de criterios diagnósticos, inclusive en la forma de como preparar los cortes histológicos placentarios (15). Estos hallazgos involucran la presencia de maduración vellositaria acelerada, aumento de nodos sincitiales, hipoplasia vellositaria distal, zonas de infarto placentario o un subgrupo de hallazgos que agrupados se denominan vasculopatía decidual (16). La presencia de estos hallazgos en pacientes con preeclampsia o RCIU temprano, se ha ligado recientemente, no solo a una etiología franca, si no también a riesgo de recurrencia de hasta un 30% en embarazos subsecuentes, pero además a riesgo cardiovascular materno (17-18) y riesgo de óbito fetal (19).

El análisis exhaustivo de la patología placentaria, y su vínculo con hallazgos de MVM, constituye una nueva ventana de oportunidad para detección de riesgo obstetrico, además de riesgo cardiovascular materno, que potencialmente nos permite realizar intervenciones tempranas para reducirlo.

Los estudios de seguimiento, han ligado la presencia de MVM, y principalmente los cambios de vasculopatía decidual y de aterosclerosis aguda en las arterias espirales, con riesgo cardiovascular materno (20). Y estos hallazgos se han ligado a riesgo materno de asociar dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis y aumento de las resistencias vasculares periféricas persistentes en el tiempo (21). Además de 50% de prevalencia de hipertensión a 2 años, 13 veces mayor riesgo de enfermedad coronaria y 14 veces mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular (22). De igual forma estudios recientes lo han ligado a mayor riesgo de asociar insuficiencia cardíaca y muerte (23).

Los distintos autores concluyen que un abordaje integral y analizando las placentas en búsqueda de MVM, podríamos diferenciar a las pacientes en mayor riesgo de asociar patología cardiovascular, y someterlas a intervenciones y seguimiento exhaustivo, que permita reducir este riesgo.

METODOLOGÍA

El tipo de estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo de registros médicos. La población de estudio comprende a pacientes embarazadas, independientemente de la edad materna, con diagnóstico de preeclampsia temprana (realizado <34 semanas) o RCIU temprano (realizado <32 semanas), que presentaron parto vaginal o por cesárea en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el período de enero 2022 a diciembre 2023.

Criterios de inclusión:

- Pacientes embarazadas, independientemente de la edad, con diagnóstico de preeclampsia temprana (realizado <34 semanas) o RCIU temprano (realizado <32 semanas), que presentaron parto vaginal o por cesárea en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Se define entonces preeclampsia temprana, al asociar cifras tensionales elevadas de novo, luego de la semana 20 de embarazo, asociado a proteinuria. Además, cuando presentan relación SLFT1/PLGF por encima de 38.

Se define RCIU temprano, cuando se presenta un peso fetal por debajo del percentilo 3 para la edad gestacional, o al asociar un peso fetal por debajo del percentilo 10, en conjunto con alteraciones hemodinámicas al Doppler (IP de arteria Umbilical por encima de percentilo 95, IP arteria uterina por encima de percentilo 95, IP arteria cerebral media por debajo de percentilo 5).

Criterios de exclusión:

- Se excluyen del estudio pacientes con presentaciones tardías de la condición (preeclampsia documentada luego de la semana 34 o RCIU luego de la semana 32). Se excluyen embarazos gemelares o de mayor orden. Se excluyen fetos con malformaciones mayores. Se excluyen pacientes que no presentaron parto en el Hospital Calderón Guardia. Se excluyen pacientes cuyos estudios patológicos placentarios, no fueron analizados con la normativa de los criterios de Ámsterdam. Se excluyen pacientes a las cuáles no se les pudo realizar la relación de marcadores angiogénicos.

Una vez que la paciente se diagnosticó con una preeclampsia temprana o un RCIU temprano, se hicieron estudios de laboratorio y la relación SFLT1/PLGF. Una vez que se interrumpió el embarazo, se hizo un registro de la información, y se procedió a enviar la placenta al servicio de patología, donde se realizó un análisis de esta con los criterios de Ámsterdam.

En el HCG, por protocolo, cada paciente con diagnóstico de RCIU o preeclampsia de aparición temprana se anota en una base de datos, lo que nos permitió acceder a dicha información para recopilar los datos requeridos.

Cuando una paciente cumplía los criterios de inclusión, se fueron recopilando los datos conforme se iban presentando casos en el servicio de Obstetricia.

Se recopiló un grupo de 98 pacientes que cumplían los criterios de RCIU o preeclampsia temprana, entre enero 2022 y diciembre 2023, sin embargo, algunas de esas placentas no fueron asignadas al doctor Pedro Madríz, y no fueron analizadas con los criterios de Ámsterdam, por lo que fueron excluidas del estudio. De igual forma, por varios meses no contamos con reactivo de PIGF ni de sFLt1 en el Hospital Calderón Guardia, por lo que esas pacientes también se excluyeron del estudio final, descartando un total de 36 pacientes del estudio. El número de muestra final, que cumplía con todos los criterios de inclusión fue de 62 pacientes.

PLAN DE ANÁLISIS

El análisis estadístico inició con la parte descriptiva, calculando la incidencia con sus respectivos intervalos de confianza al 95% de preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino tempranos en nuestro centro hospitalario. Además, la distribución de frecuencias absolutas y relativas de los hallazgos histopatológicos placentarios.

También, se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos con sus respectivos intervalos de confianza de los marcadores angiogénicos con respecto al diagnóstico de MVM, preeclampsia y RCIU temprano.

Posteriormente se llevó a cabo el componente analítico, para ello se valoraron como posibles factores de riesgo para la prematuridad: pacientes con RCIU, preeclampsia

temprana, la alteración de marcadores angiogénicos o la presentación clínica de MVM. Cada uno de estos posibles factores de riesgo se sometió a la prueba de Chi-cuadrado bajo la hipótesis numa de independencia.

El mismo tipo de análisis se aplicó para valorar MVM y su relación con morbilidad materna, MVM y su relación con morbilidad fetal. Además, la alteración de marcadores angiogénicos y su relación con morbilidad materna, y la alteración de marcadores angiogénicos y su relación con morbilidad fetal.

RESULTADOS

La población analizada corresponde a 62 casos de mujeres embarazadas, atendidas en el servicio de obstetricia del Hospital Calderón Guardia, entre enero del 2022 y diciembre del 2023, con diagnóstico de preeclampsia temprana, RCIU temprana o ambas condiciones. La edad media fue de 30,24 años con un rango entre 16 y 40 años. La distribución por edad se muestra en la tabla 1.

Tan solo un pequeño porcentaje de 4.8% de las pacientes (n=3), fueron menores de 18 años, y un 25.8% de las pacientes mayores de 35 años (n=16).

Tabla 1. Distribución de las pacientes embarazadas según edad del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
≤ 18	3	4.8
19 - 34	43	69.4
≥ 35	16	25.8
Total	62	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a la asociación con comorbilidades, un 43.5% de las pacientes no presentaba ninguna comorbilidad (n=27). La condición más frecuentemente asociada fue la hipertensión arterial crónica, presente en un 46.8% de los casos (n=29), seguida de la obesidad, en un 45.2% de los casos (n=28).

Otras condiciones como DM tipo 2, o haber presentado antecedente de preeclampsia en embarazos previos o síndrome de HELLP, fue un hallazgo muy infrecuente.

Tabla 2. Distribución de las pacientes embarazadas según antecedentes personales patológicos del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

Antecedentes personales patológicos	Frecuencia	Porcentaje
HTA crónica	29	46,8
Obesidad	28	45,2
DM tipo 2	3	4,8
Asma	2	3,2
Hipotiroidismo	1	1,6
Hipertiroidismo	1	1,6
PE Severa	1	1,6
Antecedente de síndrome de HELLP	1	1,6
Artritis Reumatoidea	1	1,6
Arritmia	1	1,6
Niega	27	43,5
Total	62	100,0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto al índice de masa corporal de las pacientes en estudio, se documentó que tan solo 1 paciente (1.6%) se encontraba en bajo peso, y que 14.5% de las pacientes se encontraban en rango de normalidad.

Un 38.7% se encontraba en sobrepeso (n=24), mientras que un 45.2% (n=28) se encontraba en rango de obesidad. Esto constituye un 83.9% de la muestra que se encuentra en rango de sobrepeso u obesidad (n=52), constituyendo claramente un factor de riesgo asociado.

Tabla 3. Distribución de las pacientes embarazadas según índice de masa corporal en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

Índice masa corporal	Frecuencia	Porcentaje
Bajo peso < 18,5	1	1.6
Peso normal 18,5 - 24,9	9	14.5
Sobrepeso 25 - 29,9	24	38.7
Obesidad ≥ 30	28	45.2
Total	62	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

De igual forma, se logró determinar que un 43.5% de las pacientes eran primigestas (n=27), siendo un 56.5% multíparas, con al menos dos embarazos previos (n=35).

Tabla 4. Distribución de las pacientes embarazadas según número de embarazos del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

Embarazos	Frecuencia	Porcentaje
1	27	43,5
2 o más	35	56,5
Total	62	100,0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Del total de nacimientos, un 46.8% de los mismos se presentó antes de las 32 semanas (n=29). El 53.2% restante fueron nacimientos posteriores a las 32 semanas (n=33).

Tabla 5. Distribución de las pacientes embarazadas según edad gestacional del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

EG	Frecuencia	Porcentaje
< 32 semanas	29	46.8
≥ 32 semanas	33	53.2

Total	62	100.0
-------	----	-------

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Según la clasificación de prematuridad de la OMS, un 19.4% correspondieron a nacimientos prematuros extremos, antes de las 28 semanas (n=12). Se presentó un 64.5% de nacimientos antes de las 34 semanas (n=40). Tan solo un 9.7% de los nacimientos se dieron de término (n=6). La totalidad de prematuridad fue del 90.3%.

Tabla 6. Distribución de las pacientes embarazadas según edad gestacional en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

EG en semanas	Frecuencia	Porcentaje
≤ 28	12	19.4
> 28 - 31+6	17	27.4
32 - 33+6	11	17.7
34 - 36+6	16	25.8
37 - 39	6	9.7
Total	62	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

La alta tasa de prematuridad en la muestra en estudio, se vio reflejada en una elevada población neonatal con bajo peso al nacer. Sumado a la directa afectación placentaria por la preeclampsia, estos números reflejan la incidencia elevada de restricción del crecimiento intrauterino. Según la clasificación de la OMS de bajo peso neonatal y de las normativas del ministerio de salud, un número significativo de neonatos tuvo un bajo peso extremo al nacer (<1000 gramos), presentándose en el 32.3% de los casos (n=20). Un 25.8% presentó un peso muy bajo al nacer (n=16), y un 37.1% presentó bajo peso al nacer (n=23), lo que conlleva a un alarmante número de 95.2% de los neonatos que se encontraron en rango de bajo peso al nacer, como se ilustra en la tabla número 7.

Tabla 7. Distribución de pesos al nacer, en pacientes con RCIU o preeclampsia tempranas del servicio de Obstetricia en el Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

Peso al nacer	Frecuencia	Porcentaje
< 1000	20	32.3
1000 - 1499	16	25.8
1500 - 2500	23	37.1
> 2500	3	4.8
Total	62	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Del total de pacientes de la muestra, un total de 50 pacientes presentaron preeclampsia temprana, definida como una presentación antes de las 34 semanas. De igual forma, 51 pacientes presentaron diagnóstico temprano de restricción del crecimiento intrauterino, definido como una presentación antes de las 32 semanas.

Del total de la muestra, solamente un 62.9% de las pacientes presentaron ambas condiciones, con presentación temprana de RCIU o de preeclampsia (n=39). Mientras que 19.3% solamente presentaron RCIU sin preeclampsia (n=12), y 17.7% solamente presentaron preeclampsia sin RCIU (n=11). Dichos hallazgos se evidencian en las tablas 8, 9 y 10.

Tabla 8. Pacientes con presentación de preeclampsia temprana en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

Preeclampsia temprana	Frecuencia	Porcentaje
No	12	19,4
Si	50	80,6
Total	62	100,0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Tabla 9. Pacientes con presentación de RCIU temprano en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

RCIU temprano	Frecuencia	Porcentaje
No	11	17,7
Si	51	82,3
Total	62	100,0

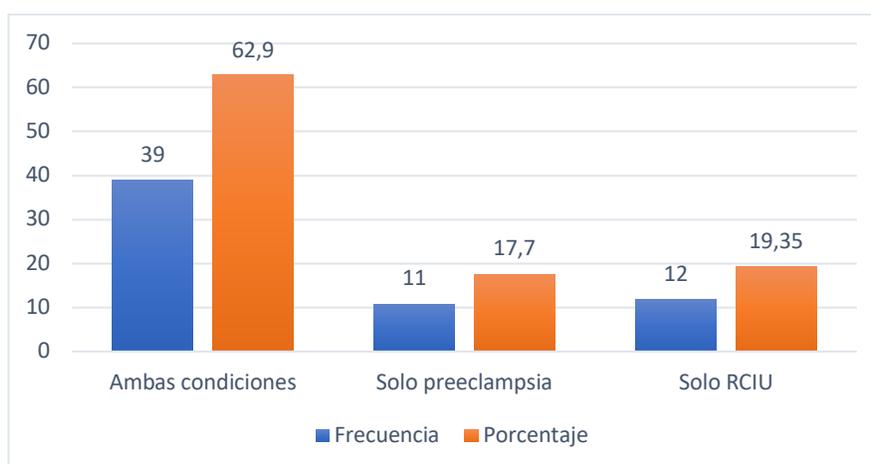
Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Tabla 10. Distribución según presentación temprana de preeclampsia o RCIU en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

Preeclampsia y RCIU	Frecuencia	Porcentaje
Ambas condiciones	39	62,9
Solo preeclampsia	11	17,7
Solo RCIU	12	19,35
Total	62	100,0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

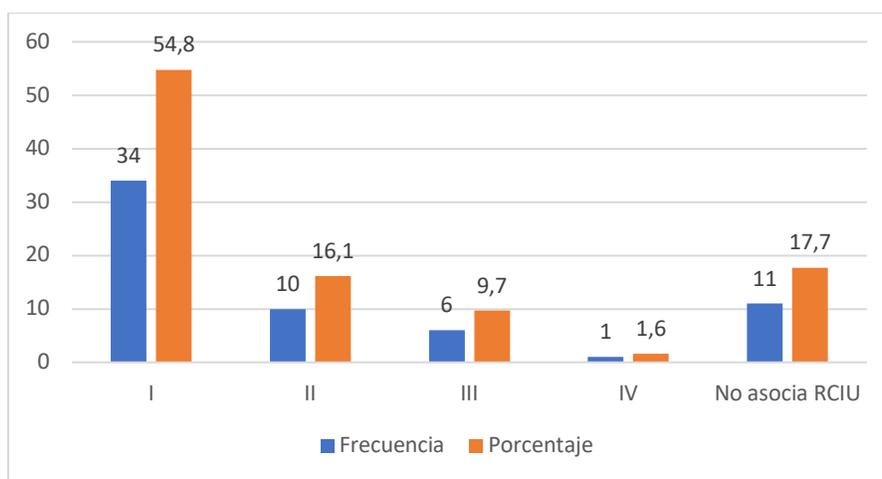
Gráfico 1. Distribución según presentación temprana de preeclampsia o RCIU en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

De la totalidad de pacientes que presentaron RCIU temprano, la mayoría tuvo una presentación leve, siendo un 58.4% de los casos un estadio I (n=34). Sin embargo, un 27.4% de las pacientes tuvo un RCIU con deterioro hemodinámico fetal, y 7 pacientes tuvieron que intervenir e interrumpir su embarazo por compromiso fetal.

Gráfico 2. Estadiaje de RCIU en pacientes con presentación temprana, en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Entre las pacientes que presentaron preeclampsia de aparición temprana (n=50), un número muy considerable asoció criterios de severidad, siendo un total de 92% de las pacientes con preeclampsia que tuvieron algún criterio de severidad (n=46). Del total de la muestra, correspondería a un 74.2%, quienes cumplieron algún criterio de severidad, como podemos ver en la tabla 12. Esto indica que la presentación de preeclampsia temprana en su mayoría estuvo acompañada de algún criterio de severidad.

Tabla 11. Distribución del total de pacientes que asociaron preeclampsia con criterios de severidad.

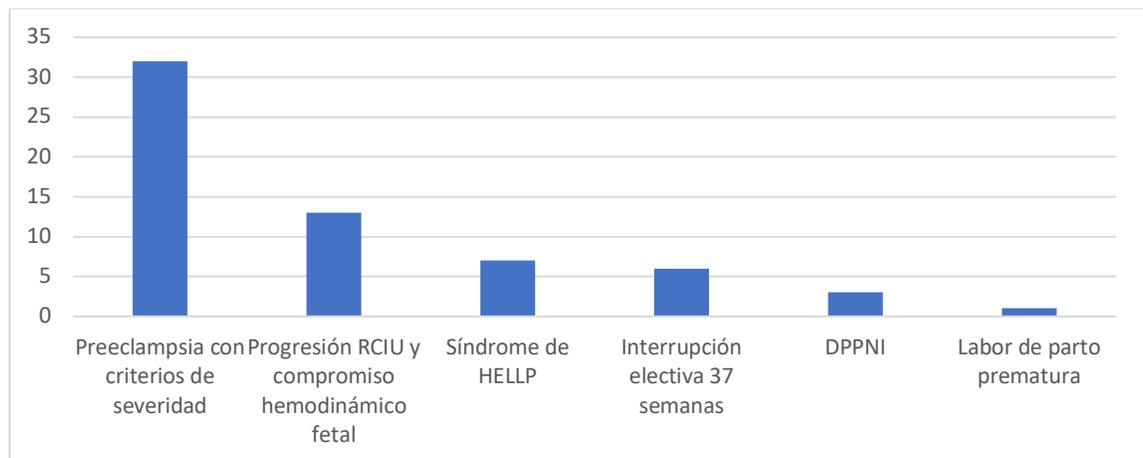
Preeclampsia con criterios de severidad	Frecuencia	Porcentaje
No	16	25,8
Si	46	74,2

Total	62	100,0
-------	----	-------

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

En cuanto a la causa de interrupción en las 62 pacientes, lo más frecuente fue debido a la severidad de la preeclampsia (alteración de las cifras tensionales, deterioro bioquímico), esto en un 51.6% de los casos (n=32). Seguido de esto, un 20.9% se debieron interrumpir por progresión del estadio RCIU y compromiso hemodinámico fetal (n=13). Un 11.2% de las pacientes presentó un síndrome de HELLP, que llevó a interrupción expedita del embarazo (n=7), mientras que un 4.8% de las pacientes presentó un desprendimiento prematuro de placenta súbito (n=3). Hubo un caso de una paciente que inició de forma espontánea labor de parto y presentó un parto precipitado. Cuando se analizó esta placenta, se encontraron múltiples hallazgos de MVM, siendo el más importante un infarto agudo con gran área de necrosis focal. Un 9.6% de las pacientes (n=6), tuvieron un diagnóstico temprano de RCIU o preeclampsia, pero una evolución sin alteraciones en perfil hemodinámico fetal ni asociación con criterios de severidad de preeclampsia, y se interrumpieron electivamente a las 37 semanas.

Gráfico 3. Motivos de interrupción del embarazo en pacientes con preeclampsia o RCIU temprano, en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a los marcadores angiogénicos y la relación sFLT1/PIGF, usando el corte de 38 para descartar si se encuentra negativo, o como predictor de riesgo de preeclampsia a 4 semanas si se encuentra sobre 38, se documentó que del total de la muestra un 88.7% tuvo valores ≥ 38 (n=55), como podemos valorar en la tabla 13.

Si desglosamos todos los 55 casos que presentaron marcadores ≥ 38 , y utilizando el algoritmo de manejo de marcadores del Hospital Calderón Guardia (24), para casos de alteración de los marcadores angiogénicos antes de las 34 semanas, valores entre 38-85 se consideran “zona verde” o de bajo riesgo, valores entre 86-655 se consideran “zona amarilla” o de riesgo moderado, y valores >655 se consideran “zona roja” o de alto riesgo.

Como se puede apreciar en la tabla 14, tan solo un 10.9% de los casos de alteración de marcadores angiogénicos se encontraron en rango de bajo riesgo (n=6), mientras que un 74.5% se encontraron en zona de riesgo moderado (n=41), y un 14.5% de los casos se encontraron en zona de riesgo alto.

Tabla 12. Distribución de relación sFLT1/PIGF en pacientes con preeclampsia o RCIU temprano en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

sFIT1/PIGF	Frecuencia	Porcentaje
< 38	7	11.3
≥ 38	55	88.7
Total	62	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Tabla 13. Distribución de rangos de la relación sFLT1/PIGF en pacientes con RCIU o preeclampsia temprana en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 a diciembre 2023.

sFIT1/PIGF	Frecuencia	Porcentaje
38 - 85	6	10.9
86 - 655	41	74.5

>655	8	14.5
Total	55	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a los niveles de Factor de crecimiento placentario (PIGF), solamente 6 pacientes del total de la muestra tuvieron niveles por encima de 100 pg/ml. Un 88.5% de la muestra tuvo niveles de insuficiencia de PIGF entre 12-99 (n=55), mientras que solo una paciente tuvo niveles críticos, por debajo de 12.

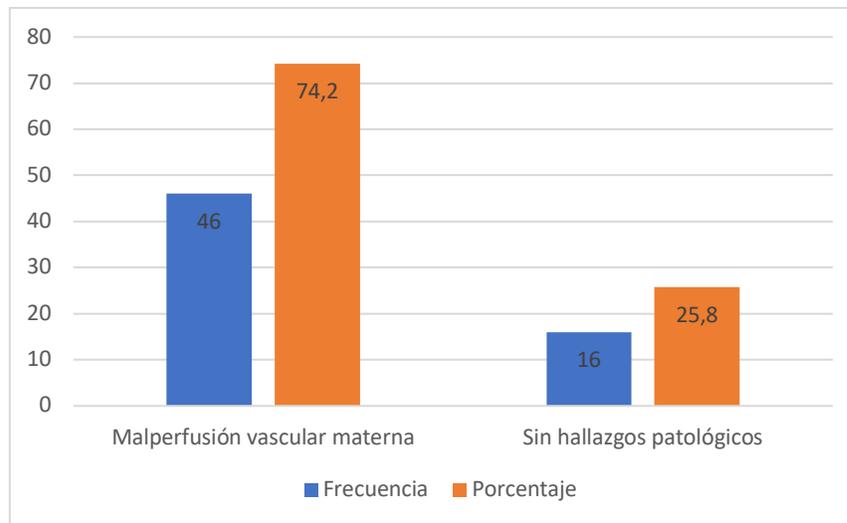
Tabla 14. Distribución de rangos de PIGF en pacientes con preeclampsia o RCIU tempranos en servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

PIGF (pg/ml)	Frecuencia	Porcentaje
< 12	1	1.6
De 12 - 99	55	88.5
≥ 100	6	9.8
Total	62	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a los hallazgos histopatológicos, del total de 62 pacientes analizadas con diagnóstico de preeclampsia temprana o de RCIU temprano, al analizar las placentas con los criterios de Ámsterdam, solamente un 25.8% de los casos no presentaron hallazgos histopatológicos placentarios (n=16), mientras que un 74.2% de las pacientes tuvo hallazgos compatibles con el síndrome de malperfusión vascular materna, lo que representa un total de 46 pacientes con múltiples hallazgos placentarios.

Gráfico 4. Presentación de hallazgos compatibles con el síndrome de malperfusión vascular materna en pacientes con con RCIU o preeclampsia tempranas del servicio de Obstetricia en el Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

De las 46 pacientes que presentaron hallazgos histopatológicos compatibles con el síndrome de malperfusión vascular materna (MVM), la distribución de hallazgos puntuales es variada, y muchas veces varios de estos hallazgos fueron encontrados agrupados, varios de ellos en la misma placenta. El hallazgo más comúnmente encontrado corresponde a la Maduración vellositaria acelerada, presentándose en 21 pacientes con MVM. El siguiente en frecuencia corresponde a infarto placentario antiguo con 20 pacientes. Se documentó hipoplasia vellositaria distal en 6 pacientes (13% del total de MVM). Los hallazgos de Hiperplasia de la íntima vascular, necrosis fibrinoide, hipertrofia mural y trombosis arterial, usualmente se encontraron agrupados, lo que corresponden por nomenclatura a hallazgos de Vasculopatía decidual según los criterios de Ámsterdam, y esto corresponde a 15 pacientes, para un 32.6% del total.

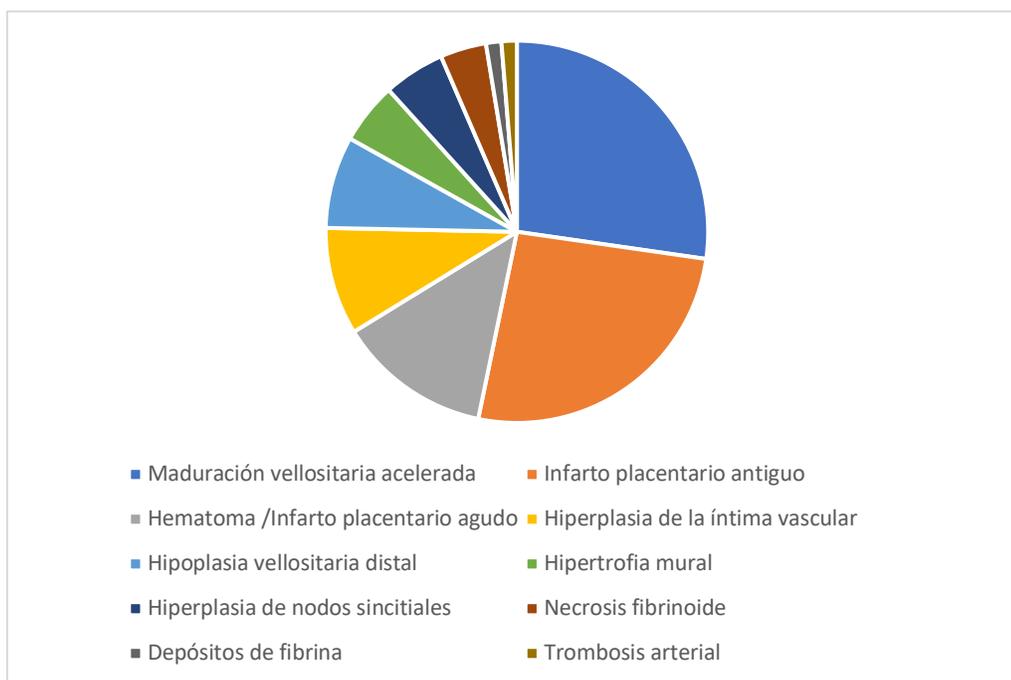
Tabla 15. Distribución de hallazgos histopatológicos placentarios, en pacientes con RCIU o preeclampsia tempranas del servicio de Obstetricia en el Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

Hallazgos histopatológicos	Frecuencia	Porcentaje
Maduración vellositaria acelerada	21	45.6
Infarto placentario antiguo	20	43.4
Hematoma /Infarto placentario agudo	10	21.7

Hiperplasia de la íntima vascular	7	15.2
Hipoplasia vellositaria distal	6	13.0
Hipertrofia mural	4	8.6
Hiperplasia de nodos sincitiales	4	8.6
Necrosis fibrinoide	3	6.5
Depósitos de fibrina	1	2.17
Trombosis arterial	1	2.17

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Gráfico 5. Distribución de hallazgos histopatológicos placentarios, en pacientes con RCIU o preeclampsia tempranas.



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Se realizaron análisis estadísticos y cálculos de incidencias entre los datos, donde se encontraron múltiples asociaciones estadísticamente significativas. Algunas de las variables que se sometieron a comparaciones fueron la relación sFLt1/PIGF, los niveles de PIGF, la presentación de preeclampsia temprana y de RCIU temprano, y estas se sometieron a

análisis estadísticos con los hallazgos histopatológicos de MVM agrupados y de forma independiente, para establecer relaciones de incidencia.

Cuando se compararon los marcadores angiogénicos y los niveles de la relación sFLt1/PIGF con la presentación temprana de preeclampsia, el asociar un valor ≥ 38 , fue una variable estadísticamente significativa para presentar preeclampsia temprana ($p < 0.01$), con 49 pacientes que presentaron la relación sFLt1/PIGF ≥ 38 .

Tabla 16. Relación de marcadores angiogénicos en pacientes con preeclampsia temprana en el servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

sFLT1/PIGF	Preeclampsia temprana			Total
	Si	Porcentaje	No	
< 38	1	14,3	6	7
≥ 38	49	89,1	6	55
Total	50	80,6	12	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

De igual forma, presentar una relación sFLt1/PIGF ≥ 38 , correlacionó de forma estadísticamente significativa con presentar la asociación de Preeclampsia + RCIU tempranos ($p < 0.01$). Mientras que tener una relación sFLt1/PIGF < 38 , correlacionó de forma estadísticamente significativa con no asociar preeclampsia aislada o preeclampsia + RCIU, y se asoció de mayor forma con presentación de RCIU temprana aislada ($p < 0.01$).

Tabla 17. Asociación de la relación sFLT1/PIGF con preeclampsia, RCIU o ambas condiciones.

sFLT1/PIGF	Ambas condiciones		Solo Preeclampsia		Solo RCIU		Total
	Si	Porcentaje	Si	Porcentaje	Si	Porcentaje	
< 38	1	14,3	0	0,0	6	85,7	7
≥ 38	38	69,1	11	20,0	6	10,9	55
Total	39	62,9	11	17,7	12	19,4	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Cuando se sometió a comparación los marcadores angiogénicos con la presencia de alteración histopatológica placentaria y hallazgos de MVM, se determinó que presentar una relación sFlt1/PlGF ≥ 38 , tuvo una relación estadísticamente significativa con la presentación de hallazgos de MVM en la placenta ($p < 0.044$). Del total de pacientes con MVM ($n=46$), solo 3 pacientes tuvieron niveles de sFlt1/PlGF < 38 , mientras que 43 pacientes tuvieron niveles sFlt1/PlGF ≥ 38 .

Tabla 18. Asociación entre la relación sFlt1/PlGF y hallazgos histopatológicos de malperfusión vascular materna, en pacientes del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

sFlt1/PlGF	Malperfusión vascular materna			Total
	Si	Porcentaje	Sin hallazgos patológicos	
< 38	3	42,9	4	7
≥ 38	43	78,2	12	55
Total	46	74,2	16	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

De igual forma, se encontró una relación estadísticamente significativa entre pacientes que presentaron la relación sFlt1/PlGF ≥ 38 y asociar sobrepeso/obesidad ($p < 0.044$), ya que el 83.9% de las pacientes con relación sFlt1/PlGF ≥ 38 se encontraban en rango de obesidad o sobrepeso.

Con respecto al PlGF, al compararlo con presentación temprana de preeclampsia o de RCIU, no se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0.6$), sin embargo si se documenta una tendencia hacia un nivel de insuficiencia (niveles < 100 pg/ml) cuando hay RCIU temprano, con 46 de 51 pacientes con niveles < 100 pg/ml, y con preeclampsia temprana, presentando niveles < 100 pg/ml en 46 de 50 pacientes, como detallan las tablas 19 y 20.

Tabla 19. Relación entre pacientes con preeclampsia temprana y niveles de PLGF, en pacientes del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

PIGF	Preeclampsia temprana			Total
	Si	Porcentaje	No	
< 12	1	100,0	0	1
12 - 99	45	81,8	10	55
≥ 100	4	66,7	2	6
Total	50	80,6	12	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Tabla 20. Relación entre pacientes con RCIU temprano y niveles de PLGF, en pacientes del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

PIGF	RCIU temprano			Total
	Si	Porcentaje	No	
< 12	1	100,0	0	1
12 - 99	45	81,8	10	55
≥ 100	5	83,3	1	6
Total	51	82,3	11	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Un dato que llama la atención, es que las 5 pacientes que tuvieron RCIU temprano con PIGF ≥ 100 pg/ml, y una de las 4 pacientes con preeclampsia temprana con PIGF ≥ 100 pg/ml, tuvieron una evolución menos tórpida, y nacieron a las 37 semanas sin complicaciones (los únicos 6 casos que no fueron partos prematuros). En estas pacientes, cuando se les analizó la placenta, no se encontraron hallazgos de MVM. Entonces, sin ser estadísticamente significativo, un PIGF ≥ 100 pg/ml, tiene una tendencia a ser un factor protector para menor prematuridad y menor asociación con hallazgos placentarios de MVM.

Cuando se comparó el valor de PIGF con la presentación de hallazgos patológicos compatibles con MVM, se determinó una relación estadísticamente significativa entre valores <100 pg/ml de PIGF y malperfusión vascular materna placentaria, con una $p < 0.01$.

De las 46 pacientes con MVM en los cortes histológicos, 44 pacientes tuvieron PIGF < 100 pg/ml.

Tabla 21. Relación entre hallazgos de malperfusión vascular materna y niveles de PIGF, en pacientes del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

PIGF	Malperfusión vascular materna			Total
	Si	Porcentaje	Sin hallazgos patológicos	
< 12	1	100,0	0	1
12 - 99	43	78,2	12	55
≥ 100	2	33,3	4	6
Total	46	74,2	16	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Entre los hallazgos histopatológicos del síndrome de malperfusión vascular materna que correlacionaron con disminución plasmática de PIGF, la hipoplasia vellositaria distal tuvo una relación estadísticamente significativa con niveles de PIGF < 100 pg/ml, con una $p < 0.01$. Lo que implica que presentar un nivel de PIGF <100 pg/ml, se puede asociar a hallazgos placentarios de hipoplasia vellositaria distal.

De igual forma, hubo una relación estadísticamente significativa con la presentación de hiperplasia de nodos sincitiales y niveles de insuficiencia de PIGF (<100 pg/ml), con una $p < 0.01$. Esto tiene sustento fisiopatológico y es un hallazgo concordante con las bases fisiopatológicas.

En otros resultados, el diagnóstico de RCIU temprano (un total de 51 pacientes), tuvo relación estadísticamente significativa con varios factores de riesgo. Presentar obesidad, conlleva mayor riesgo de asociar RCIU temprano según nuestros hallazgos, con una $p < 0.045$,

mientras que ser diabética pregestacional, confiere un factor de riesgo para desarrollar RCIU temprano con una $p < 0.023$. Con respecto a los hallazgos placentarios de MVM, asociar un diagnóstico de RCIU antes de las 32 semanas, confiere mayor incidencia de presentar depósitos de fibrina e hipoplasia vellositaria distal, con una $p < 0.023$.

Con respecto al diagnóstico temprano de Preeclampsia, se vio una relación estadísticamente significativa con presentar antecedente materno de hipertensión arterial crónica y de obesidad, ambos con $p < 0.01$. Esto se documenta en las tablas 22.

Tabla 22. Relación entre preeclampsia temprana y antecedente de HTA crónica, en pacientes del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

Preeclampsia temprana	HTA crónica			Total
	Si	Porcentaje	No	
Si	28	56,0	22	50
No	1	8,3	11	12
Total	29	46,8	33	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

En cuanto a los hallazgos histopatológicos de malperfusión vascular materna, a pesar de que varios hallazgos muestran una tendencia de mayor presentación con preeclampsia temprana, si obtuvimos una relación estadísticamente significativa de mayor riesgo de presentar maduración vellositaria acelerada en pacientes que tienen un diagnóstico de preeclampsia establecido antes de las 34 semanas ($p < 0.01$).

Tabla 23. Relación entre preeclampsia temprana y maduración vellositaria acelerada, en pacientes del servicio de Obstetricia del Hospital Calderón Guardia entre enero 2022 y diciembre 2023.

Preeclampsia temprana	Maduración vellositaria acelerada			Total
	Si	Porcentaje	No	

Si	20	40,0	30	50
No	1	8,3	11	12
Total	21	33,9	41	62

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a los hallazgos placentarios documentados como Vasculopatía decidual, podemos corroborar que existe una relación estadísticamente significativa con preeclampsia de aparición temprana ($p<0.01$), con Preeclampsia + RCIU de aparición temprana ($p<0.01$). De igual forma con prematuridad antes de las 34 semanas ($p<0.01$), ya que el 100% de estas pacientes asoció un cuadro de mayor severidad, con nacimientos <34 semanas, y con presentaciones de preeclampsia con criterios de severidad, síndrome de HELLP y deterioro hemodinámico fetal con RCIU de mayor severidad en su estadiaje.

La prematuridad <34 semanas, tuvo relación estadísticamente significativa con preeclampsia temprana y con RCIU + preeclampsia temprana ($p<0.01$), no así con diagnóstico temprano de RCIU aislado. En este último (RCIU temprano aislado), se presentaron casi todos los casos que llegaron a término sin deterioro materno o fetal. De igual forma, la prematuridad <34 semanas tuvo relación estadísticamente significativa con hallazgos placentarios de Malperfusión vascular materna ($p<0.05$), y específicamente la vasculopatía decidual ($p<0.01$) y la maduración vellositaria acelerada ($p<0.05$), fueron los dos hallazgos que se asociaron a prematuridad <34 semanas de forma estadísticamente significativa.

Tanto la preeclampsia temprana, como el RCIU temprano, como la presentación simultánea de ambas condiciones, tuvieron relación estadísticamente significativa con bajo peso al nacer ($p<0.01$). Presentar MVM en el análisis placentario, se asoció con relación estadísticamente significativa a un bajo peso al nacer ($p<0.01$). Los hallazgos específicos placentarios que presentaron mayor severidad en cuanto a muy bajo peso al nacer, o bajo peso extremo al nacer (según la clasificación de bajo peso de la ONU y del ministerio de salud), fueron la maduración vellositaria acelerada, la vasculopatía decidual y los infartos placentarios ($p<0.05$).

Y por último, hubo una relación estadísticamente significativa entre preeclampsia temprana, preeclampsia + RCIU tempranos, y RCIU temprano con nacimiento por cesárea, ya que un 91.9% de los nacimientos fueron por cesárea (n=57), con una $p < 0.01$.

DISCUSIÓN

En el Hospital Calderón Guardia, se presentan alrededor de 3200 partos por año, lo que equivale a aproximadamente 6400 partos en dos años. En ese contexto, la incidencia registrada de pacientes con diagnóstico de preeclampsia temprana o de RCIU temprano en nuestro centro hospitalario es de un 1.5% del total de nacimientos. Este valor probablemente sea mayor, debido al subregistro de múltiples casos que no fueron anotados en las bases de datos.

La población fue heterogénea, con un rango de edad amplio, y no fue más frecuente encontrar preeclampsia temprana o RCIU temprano ni en adolescentes, ni en pacientes mayores de 35 años. Ambas condiciones si tuvieron una asociación directa con la hipertensión arterial crónica, y de mayor forma con presentar sobrepeso u obesidad, ya que un 83.9% de la muestra total presentaba alguna de las dos condiciones.

La presión arterial preconcepcional se ha ligado de forma muy significativa a la aparición de MVM placentaria, y esto se explica debido a una posible maladaptación vascular en el embarazo temprano, que lleva a una pobre invasión trofoblástica (25).

Tuvo un mucho mayor impacto el IMC de la paciente que su edad, tanto para la presentación de preeclampsia o RCIU temprano, como para el comportamiento clínico de ambas y la morbilidad fetal. Esto concuerda con múltiples estudios que han ligado un IMC elevado, con mayor presentación de MVM (26). Algunos autores han ligado la obesidad, con un estado inflamatorio decidual, llevando a una disfunción de las células NK deciduales y a una interferencia en la correcta oleada de invasión trofoblástica, como un origen de la MVM y la aterosclerosis arterial placentaria (6).

Algunos autores han ligado un estado cardiovascular preconcepcional deficiente, y pacientes que presentan menor volumen plasmático, mayor presión arterial sistólica y un menor gasto cardíaco preconcepcional, con preeclampsia temprana y malperfusión vascular materna, y principalmente vasculopatía decidual (27).

Se demostró la asociación directa, no solo de una relación $sFlt-1/PlGF \geq 38$, como de un $PlGF < 100$ pg/ml, con el mayor riesgo de presentar hallazgos histopatológicos en la

placenta compatibles con el síndrome de malperfusión vascular materna, en el contexto de pacientes con RCIU temprano o preeclampsia temprana. Con respecto a la presentación clínica, un 88.7% de la muestra tuvo una relación sFlt-1/PIGF ≥ 38 , y de estas un 89% se encontraron en zona amarilla o roja de riesgo clínico en el contexto de la preeclampsia temprana (24). De igual forma, un 90.1% de las pacientes se encontró en rango de insuficiencia placentaria con PIGF < 100 pg/ml.

Como esta descrito en la literatura, la relación sFlt-1/PIGF ≥ 38 correlacionó con preeclampsia temprana aislada y con preeclampsia temprana más RCIU temprano, y no así con RCIU temprano aislado (28). El uso de la relación sFlt-1/PIGF se prefiere al uso de PIGF aislado en casos de preeclampsia más RCIU (29). De igual forma, se presentó mayoritariamente elevado en pacientes con obesidad o sobrepeso. A su vez, la preeclampsia temprana o su presentación conjunta con RCIU temprano, sí correlacionaron con la presentación histopatológica de maduración vellositaria acelerada y vasculopatía decidual.

Por su parte, un PIGF < 100 pg/ml, tuvo una tendencia a presentarse mayoritariamente en pacientes con RCIU temprano aislado, y si tuvo relación estadística con la presentación histopatológica de MVM. De igual forma, niveles de insuficiencia placentaria con PIGF < 100 pg/ml, correlacionaron con la presencia placentaria de hipoplasia vellositaria distal y con la presentación de hiperplasia de nodos sincitiales (30). Sin embargo otros autores lo han ligado a parto < 34 semanas y preeclampsia temprana (28).

Del total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, que se redujo a 62 pacientes, un 74.2% de estas presentó un diagnóstico confirmatorio por histopatología de Síndrome de malperfusión vascular materna. Algunos de estos hallazgos histopatológicos como se describe en la literatura, se encuentran agrupados entre sí, sin embargo con una clara asociación entre algunos de estos hallazgos, con cuadros clínicos más severos, o con diferente asociación con preeclampsia temprana, con RCIU temprano o con ambas condiciones.

El hallazgo histopatológico más frecuente fue la maduración vellositaria acelerada, en un 45.6% de las muestras. Los infartos placentarios antiguos, y los infartos placentarios recientes, al ser sumados, fueron encontrados en 30 pacientes, lo que corresponde al 65%

de las muestras con alguno de estos hallazgos. La hipoplasia vellositaria distal, por su parte, fue un hallazgo más infrecuente, tan solo en el 15.2% de los casos, y estas al ser analizadas su desenlace clínico y la morbilidad fetal, fue uno de los hallazgos con mejor evolución, menor asociación con bajo peso y con prematuridad, y con menor riesgo materno, todos estos hallazgos siendo muy similares a los descritos en estudios recientes (28).

Un 32.4% de las pacientes presentó hallazgos de vasculopatía decidual, y fueron las que presentaron mayor severidad en cuando a morbilidad materna y fetal. Sin duda los casos mayoritariamente asociados a prematuridad extrema, mayor deterioro hemodinámico fetal y menor peso al nacer asociaron vasculopatía decidual. En cuanto a complicaciones maternas, fueron las pacientes que asociaron mayor complejidad en cuanto a criterios de severidad de las preeclampsias tempranas, mayor deterioro bioquímico materno y asociación con síndrome de HELLP. Dichos reportes correlacionan con estudios donde se han vinculado hallazgos placentarios de vasculopatía decidual y deterioro materno (26).

Estos hallazgos concuerdan con un estudio recientemente publicado por el grupo de la doctora Zur, que establece cuatro agrupaciones frecuentes de hallazgos placentarios y distintos fenotipos de acuerdo a su presentación clínica. Un subgrupo que presentaba lesiones hipóxicas isquémicas (infartos y maduración vellositaria acelerada), se asoció a preeclampsia más RCIU. De igual forma la vasculopatía decidual presentó los cuadros clínicos más agresivos y de aparición temprana (28).

Con respecto a la morbilidad materno-fetal, se demostró que presentar una relación sFlt-1/PIGF alterada, principalmente en “zona roja” (relación sFlt-1/PIGF > 655), solía presentarse con desenlaces maternos y fetales más severos. Las pacientes que presentaron de mayor forma preeclampsia con criterios de severidad, con cifras tensionales de severidad refractarias al tratamiento médico, con alteración bioquímica de laboratorios, o progresión a síndrome de HELLP, usualmente se encontraron en este rango. De igual forma, cuál tipo de hallazgos histopatológicos encontramos en la placenta, también tuvo relación directa con severidad del cuadro materno, siendo los cuadros más severos encontrados en las pacientes

que presentaron vasculopatía decidual y maduración vellositaria acelerada, concordante con los hallazgos de la doctora Zur y estudios previos (26, 28).

Con respecto a la morbilidad fetal, un 90.3% de la muestra presentó prematuridad, siendo un 64.5% de estos antes de las 34 semanas. Esto se vio evidenciado claramente en un bajo peso al nacer, con un 95.2% de los neonatos de nuestra muestra encontrándose en un rango de bajo peso al nacer. Un alarmante 32.3% de los casos (20 neonatos), se encontró en rango de bajo peso extremo, con peso fetal al nacer menor a los 1000 gramos.

Dicha prematuridad tuvo una relación de causalidad principalmente con pacientes que presentaron preeclampsia temprana aislada, o en pacientes que presentaron preeclampsia temprana + RCIU temprano. Pero dichos hallazgos no correlacionaron únicamente con el cuadro clínico, sino además con ciertos hallazgos placentarios, siendo los más frecuentemente asociados a desenlace adverso perinatal la maduración vellositaria acelerada y la vasculopatía decidual, y su asociación con preeclampsia temprana, de igual forma con infartos placentarios. Dichos hallazgos también son semejantes a los descritos en los fenotipos placentarios en publicaciones recientes (28, 30).

Es sumamente importante recalcar, que en el subanálisis de las pacientes que tuvieron poca morbilidad clínica, con embarazos que llegaron a término y se interrumpieron electivamente a las 37 semanas sin deterioro materno o fetal, se encontró que dicho grupo (6 pacientes), fueron los únicos que utilizaron aspirina de forma temprana entre todas las 62 pacientes del estudio, y si bien es cierto que de igual forma presentaron RCIU temprano, este no asoció deterioro hemodinámico. Al analizar las placentas de estas seis pacientes, ninguna presentó hallazgos histopatológicos de malperfusión vascular materna.

Dichos hallazgos podría implicar que la aspirina no solo previno la presentación de preeclampsia temprana en estas pacientes, si no además, a pesar de que las pacientes puedan tener comorbilidades de fondo como hipertensión u obesidad, el uso de aspirina podría mejorar el microambiente de la decidua durante la implantación y las oleadas de invasión trofoblástica, y que esto a su vez prevenga el deterioro progresivo placentario, razón por la cual no se documentaron hallazgos compatibles con el síndrome de malperfusión vascular materno. Al ser una muestra pequeña, no podemos asumir que en

todos los casos será así, pero ya es ampliamente estudiado como en pacientes de riesgo, el uso de aspirina previene preeclampsia temprana, y esto puede tener una relación directa con sus efectos placentarios.

En el contexto de nuestro entorno, en el cual a pesar de encontrarnos en un hospital terciario de referencia, tuvimos múltiples pacientes con obesidad o hipertensión crónica, a las cuales no se les inició aspirina temprana a pesar de estar indicado, y viendo su desenlace con amplia morbilidad materna y fetal, esto podría ser tomado en cuenta e inclinar un poco más la balanza hacia el uso de aspirina universal, más en el contexto de un país con dificultad de atención temprana en primeros niveles de atención, y con población de riesgo creciente.

Si bien es cierto, ya sabemos las implicaciones que puede tener la preeclampsia temprana como el RCIU temprano tanto para el feto, como para la madre en el transcurso de su embarazo, cada vez existe más evidencia de las posibles secuelas a largo plazo. Actualmente se reconoce que las pacientes con desenlaces adversos perinatales, posteriormente pueden desarrollar enfermedad cardiovascular e hipertensión, sin embargo en estudios recientes (26), se ha demostrado un vínculo con los diferentes hallazgos en la placenta y su impacto en el deterioro futuro, y no solo haber presentado preeclampsia temprana per se como el factor de riesgo diferencial. En este estudio publicado en 2022, se demuestra como las pacientes con MVM en la placenta, reflejaron un perfil de deterioro microvascular que perdura en el tiempo, con peor perfil aterogénico asociando aumento de LDL y colesterol total, mayor hipertensión diastólica y evidencia de daño microvascular que persiste inclusive hasta una década posparto, en comparación con pacientes que tuvieron los mismos desenlaces perinatales adversos, pero sin hallazgos placentarios de MVM (26), reflejando la importancia del análisis placentario para predicción del daño cardiovascular a futuro.

De igual forma, entre las pacientes con MVM, las que asociaron vasculopatía decidual, infartos placentarios y maduración vellositaria celerada (en ese orden), tuvieron más severidad en la siguiente década (26), demostrando mayor compromiso en la microvasculatura de la paciente. Se refleja además disfunción endotelial persistente, principalmente en vasculopatía decidual, y disfunción diastólica persistente en el tiempo,

además de mayor incidencia de insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección, cuando se compara con pacientes sin MVM (26).

Inclusive, en pacientes con preeclampsia temprana y MVM, se ha demostrado en seguimiento subsecuente, un menor score cognitivo y disminución en la reactividad cerebrovascular en diferentes regiones del cerebro, al compararlos con pacientes sin PE temprana o inclusive con PE temprana pero sin MVM (26), lo que implica deterioro en otros campos muy singificativos. Dichos hallazgos placentarios, en el contexto de PE o RCIU tempranos, nos permiten determinar cuáles pacientes se encuentran en esa ventana de acción terapéutica, ya que constituyen un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Un estudio de mucha importancia clínica publicado recientemente, demuestra como al seguir a las pacientes con desenlaces obstétricos adversos, entre estos trastornos hipertensivos y fetos pequeños para edad gestacional, y aplicarles scores de riesgo cardiovascular entre los 2-7 años posparto, dichas pacientes presentan un aumento de riesgo cardiovascular aterosclerótico elevado a 30 años posparto (31).

Esto nos reafirma que el concepto de que la preeclampsia termina cuando se interrumpe el embarazo debe quedar ampliamente en el pasado, y que la obstetricia moderna debe ser multidisciplinaria, con apoyo de los servicios de patología y cardiología para un adecuado seguimiento y prevención de riesgos.

CONCLUSIONES

La evidencia actual nos demuestra que en nuestro país, debido al aumento en la obesidad, la hipertensión y otros factores de riesgo, la presentación de preeclampsia temprana y RCIU temprano, es elevada, acorde con otros países desarrollados, y que potencialmente puede ser aún más frecuente. De igual forma, se ha demostrado como la MVM es frecuente en pacientes con preeclampsia temprana y RCIU temprano, encontrándose en 3 de cada 4 pacientes, y nos da información muy relevante, teniendo un vínculo fisiopatológico directo con ambas condiciones, con la alteración del balance en los marcadores angiogénicos, y además con la morbilidad materna y fetal.

Logramos demostrar como en nuestra población, la vasculopatía decidual tiene una implicación directa con los casos más severos, y como esto aumenta el riesgo de prematuridad extrema, bajo peso al nacer extremo y morbimortalidad neonatal. De igual forma, la vasculopatía decidual y la maduración vellositaria acelerada impactan directamente el riesgo materno obstétrico, llevando a condiciones que podrían aumentar las hospitalizaciones prolongadas, internamiento en UCI o inclusive la muerte.

Los datos previamente descritos nos demuestran que, debería ser inaceptable bajo la evidencia actual, no darle un adecuado uso al recurso del análisis placentario en el contexto de desenlaces adversos perinatales, pues estos nos van a dar información muy relevante en cuanto al riesgo obstétrico de recurrencia en un futuro embarazo, pero además en el contexto de MVM, y específicamente en cuanto a la vasculopatía decidual, nos obliga a dar un seguimiento cardiovascular con toma de presiones seriadas, mejorar estilos de vida y nutricionales, dar un seguimiento de funcionamiento cardíaco con ecocardiogramas control, brindar controles preconcepcionales adecuados y además, disminuir morbilidad futura en posibles embarazos y prevenir el riesgo cardiovascular futuro, como lo establece el Colegio Americano de Cardiología.

De igual forma, el uso de aspirina antes de las 16 semanas en casos seleccionados, parece no solo disminuir el riesgo de aparición de preeclampsia temprana, si no que podría además prevenir hallazgos placentarios de MVM, lo cual no solo disminuiría morbilidad en

el embarazo, si no a lo largo de toda la vida. Esto me hace inclinarme personalmente, en el contexto de un país y sistema de salud en vías de desarrollo, hacia el uso de aspirina universal de forma temprana en el embarazo.

Se sabe que como especialistas en ginecología y obstetricia, tenemos una doble responsabilidad, ya que el grueso de mujeres en edad reproductiva no acuden a ningún otro médico que no seamos nosotros, y con un abordaje integral podemos prevenir riesgo obstétrico, pero además riesgo cardiovascular a mediano y largo plazo en estas pacientes, con un impacto invaluable para la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jung, E., Romero R, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022.
2. Erez, O., Romero, R., et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2021.
3. Zur, et al. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 2020.
4. Ives et al. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020
5. Parks et al. The Placenta as a Window to Maternal Vascular Health. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2020.
6. Staff et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020.
7. Garrido-Gómez, et al. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 2020.
8. Melchiorre et al. The placenta and preeclampsia: villain or victim?. *Am J Obstet Gynecol* 2020.
9. Yagel. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol* 2020.
10. G.J. Burton, et al. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta* 30 (2009) 473–482
11. Redman, et al. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia; the convergence point for multiple pathways. *Am J Ob Gyn*. 2020
12. Gaccioli et al. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018
13. Herraiz et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2018;43:81–89

14. Rana, et al. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Ob Gyn* (2020)
15. Khong et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions, Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*, 2016.
16. Ernst, L., et al. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS* 2018; 126: 551–560
17. Kingdom et al. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2017.
18. Helfrich et al. Maternal Vascular Malperfusion of the Placental Bed Associated with Hypertensive Disorders in the Boston Birth Cohort. *Placenta*. 2017; 52: 106–113.
19. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*, (2014) 552-562
20. Staff et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020.
21. McCarthy et al. Multicenter Cohort Study, With a Nested Randomized Comparison, to Examine the Cardiovascular Impact of Preterm Preeclampsia. *Hypertension*. 2021;78:1382–1394
22. Melchiorre et al. Cardiovascular Implications in Preeclampsia An Overview. *Circulation*. 2014;130:703-714
23. Williams, D., et al. Preeclampsia Predicts Risk of Hospitalization for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021
24. Córdoba-Vives, S., et al. Algoritmo de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo utilizando la relación sFLt-1/PlGF. *Clínica e investigación en ginecología y obstetricia*. 2020
25. Atlash, J., et al. Pre-conception blood pressure and evidence of placental malperfusion. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020.
26. Catov, J., et al. Maternal vascular lesions in the placenta predict vascular impairments a decade after delivery. *Hypertension*. 2022.

27. McBride, C., et al. Placental maternal vascular malperfusion is associated with prepregnancy and early pregnancy maternal cardiovascular and thrombotic profiles. *Reprod Med.* 2022.
28. Zur, R., et al. Phenotypes of maternal vascular malperfusion placental pathology and adverse pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *BJOG.* 2024.
29. Palmrich, P., et al. Prognostic value of angiogenic markers in pregnancy with fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024.
30. Zur, R., et al. Redefining maternal vascular malperfusion placental disease by circulating placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2023.
31. Venkatesh, K., et al. Adverse pregnancy outcomes and predicted 30-year risk of maternal cardiovascular disease 2-7 years after delivery. *Obstet Gynecol.* 2024.