

La vellosidad placentaria en caso de anemia drepanocítica

Drs. Olivar Castejón, María Molinaro, Alba Rivas, María Scucces, Vianca Quiróz, Ivis Graterol

CIADANA, Universidad de Carabobo, Hospital Central de Maracay,

RESUMEN

Objetivo: Describir los efectos de la hemoglobinopatía SS en la organización histoarquitectónica de las últimas ramificaciones periféricas del árbol velloso maduro.

Método: Se tomaron imágenes de micrografías de luz y electrónica de barrido con las alteraciones sufridas.

Ambiente: Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua. Facultad de Ciencias de la Salud. Laboratorio de Microscopía Electrónica. Maracay. Estado Aragua.

Resultados: Deposición de fibrinoide intravelloso o perivelloso incrementado se observó en las diferentes vellosidades infiltrado por células X trofoblásticas. Es notorio el incremento de nódulos sincitiales. Hay necrosis del trofoblasto. El estroma contiene vasos dilatados y congestionados con uno o tres eritrocitos nucleados. Se identificó hemorragia estromal, necrosis endotelial, fibrosis y desorganización estromal por edema hidrópico, calcificación, infartos vellosos y vellosidades intermedias maduras con deficiencia de vellosidad terminal.

Conclusión: Los resultados indican cambios degenerativos a nivel de la barrera placentaria que pronostican retardo del crecimiento intrauterino similar al encontrado con mala perfusión de la vellosidad placentaria de origen fetal o materno.

Palabras clave: Cambios degenerativos. Placenta. Anemia falciforme.

SUMMARY

Objective: To describe the effects of hemoglobinopathy SS in the histoarchitectonic organization of last peripheral ramifications of the mature villous tree.

Methods: Images of light and scanning electron microscopy were taken with degenerative changes.

Setting: Centro de Investigación y Análisis Docente y Asistencial del Núcleo Aragua. Facultad de Ciencias de la Salud. Laboratorio de Microscopía electrónica, Maracay-Venezuela.

Results: Increased fibrinoid deposition intravillous or perivillous was observed in different villi with X cell infiltration. Tenney-Parker effect was noted with trophoblast necrosis. The stroma contained dilated and replete vessels with 1-3 nucleated red blood cells. Stromal hemorrhage, endothelial necrosis, sclerosis, stromal disorder by hidropic edema, calcification, infarction and terminal villi deficiency also were observed.

Conclusion: These findings indicate degenerative changes at level of trophoblastic barrier that predict similar intrauterine growth restriction when there are placental perfusion bad from origin fetal o maternal.

Key words: Degenerative changes. Placenta. Sickle cell disease.

INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica o de células falciformes, es una enfermedad caracterizada por anemia hemolítica severa, causada por la ocurrencia homocigótica de una hemoglobina anormal, la hemoglobina S (Hbs) en la cual la valina no polar se

sustituye por el ácido glutámico en la sexta posición de la hélice A₃ de la cadena β [B6 (A₃) Glu>Val] (1). La configuración molecular de la desoxihemoglobina permite a éstas conformar microtúbulos espiralados que deforman el eritrocito dándole la característica de una hoz, de célula falciforme o semilunar (2). Las elevadas concentraciones de Hbs desoxigenada, intraeritrocíticas, forman así polímeros en espiral y

Recibido: 23-01-03

Aceptado para publicación: 19-05-03

estructuras insolubles que deforman la membrana del eritrocito, fenómeno que depende de la presión parcial del oxígeno, del pH y de la interacción con otra hemoglobina (3). Estos eritrocitos parcialmente desoxigenados, con una hemoglobina polimerizada, se vuelven rígidos quedando atrapados en la circulación intravascular al adherirse al endotelio vascular (1).

En la paciente embarazada esta enfermedad implica un secuestro de glóbulos rojos alterados, deficientes en el transporte de oxígeno, que ocluyen pequeños vasos sanguíneos, provocando cambios degenerativos entre ellos infartos por anoxia local. En Venezuela, según sea el estudio, la frecuencia de hemoglobinopatía SS oscila entre 0 % y 12,5 % (4-8). Durante el embarazo los parámetros indicadores de anemia deben estar por debajo de los siguientes valores: 11 (g/dL) de Hb (9-11); 34 (Vols %) de hematocrito y 32 (%) de CHCM (11).

El embarazo que transcurre con hemoglobinopatía SS trae consecuencias muy adversas para el binomio materno-fetal. Por el lado fetal nacimientos prematuros, pequeños para la edad de gestación, abortos y mortinatos (12). Por la parte materna pre-eclampsia, parto prematuro, ruptura de membrana, anemia, eclampsia, placenta previa, pielonefritis y mortalidad materna (13).

Son numerosos los estudios que relacionan embarazo y anemia de células falciformes en el aspecto clínico (13-17); tratamiento (18,19) diagnóstico (20); patología (21) y avances en biología molecular (22).

Los estudios que correlacionan la placenta humana con la anemia de células falciformes son escasos (10,23-27); en uno de estos (10) brevemente se discute que la placenta se hipertrofia por la hipoxia cuando bajan los niveles de Hb o bien de que no hay relación entre el aumento de peso de la placenta y valores de Hb. En el resto de los trabajos, el efecto del eritrocito deficiente en oxígeno, por una mutación genética, no ha sido correlacionado con los cambios degenerativos que sufre el árbol vellositario cuando se observa simultáneamente con técnicas de microscopía electrónica de barrido (MEB) y de luz. Nos proponemos observar los efectos de la hemoglobinopatía SS en la disposición u organización histoarquitectónica de las últimas ramificaciones del árbol vellosito, cercanas al área de la placa basal, identificar los cambios degenerativos y comparar con la malaria (28) que también afecta al árbol vellosito con cambios en el eritrocito; provocados ahora por un agente etiológico distinto o micro-

organismo del género plasmodium. Es posible que agentes etiológicos distintos originen efectos similares en la estructura del árbol vellosito. En este estudio los cambios degenerativos ocurridos a la placenta en caso de anemia falciforme serán descritos con técnicas de microscopía de luz y MEB, con especial referencia a las últimas ramificaciones del árbol vellosito próximas a la placa basal.

MATERIAL Y MÉTODOS

La placenta se obtuvo de primigesta de 22 años, con historial que reporta embarazo gemelar monocorial-biamniótico con muerte fetal en uno de los fetos y sobrevivencia del otro a las 24s de gestación, natural de Cagua, con antecedentes del padre como portador de anemia drepanocítica. Se le diagnosticó la anemia de células falciformes desde los seis meses de edad y desde entonces está bajo control hematológico. El cuadro clínico manifiesta litiasis vesicular y renal. Transfusiones sanguíneas, hipertrofia renal derecha hepatomegalia, color de piel con tinte icterico, bacterias abundantes en la orina, VIH negativo, VDRL no reactivo. Presentó ruptura prematura de membranas a las 35 horas antes del parto. Hipocinesia fetal en el sobreviviente que nace a las 35s pesando 1 600 g en condiciones comprometidas: Apgar de 5; Silverman de 5, retardo del crecimiento intrauterino simétrico, potencialmente séptico, hipotérmico, bradipneico, con retracción del xifoide, asincrónico con quejido audible y tinte icterico leve. Recibió exanguinotransfusión y antibióticoterapia. Egresó pesando 1 700 g y alimentación de pecho. La placenta analizada corresponde al cordón umbilical de este neonato.

Microscopía de luz

Diez secciones de tejidos fueron tomados del plato placentario correspondientes a cuatro regiones marginales, dos centrales y cuatro intermedias a éstas. Las regiones abarcan porción de placa coriónica y de placa basal. De cada sección se preparan cinco láminas con la técnica de H-E. En total se observaron 50 láminas. Vellosidades troncales, vellosidades intermedias maduras (vim) y terminales fueron objeto de minuciosa observación. Secciones de tejidos de las mismas regiones de placenta, de embarazos de igual edad de gestación, sin anemia de células falciformes o normales fueron tomadas como control.

Microscopia electrónica de barrido

Pequeñas biopsias (3x4x2mm) del material cercano a la placa basal, que van desde la superficie materna de separación placentaria (región central parabasal) hasta una profundidad de 2 mm fueron tomadas para ser procesadas con las técnicas convencionales de MEB y ser observadas en un Hitachi S2300. Esta técnica se utiliza para diagnosticar los tipos de vellosidad del árbol placentario; los cambios degenerativos según la perspectiva tridimensional e individualizar las vellosidades a baja resolución. La propensión de las vellosidades a conformar infartos requiere de micro manipulación, para poder observar el efecto tridimensional en su condición original o normal, la cual se llevó a cabo después del desecado de punto crítico.

RESULTADOS

Análisis macroscópico

La placenta mostró un grosor promedio de 2,8 cm, pesó 294 g y el cordón umbilical midió 42 cm, se observa contraída y endurecida, de color verde oscuro, con coágulos y sin infartos. En la placa coriónica se observaron vasos coriónicos superficiales con trombos de la íntima que dan un aspecto estriado como bandas oscuras alternadas con bandas claras.

Análisis microscópico

La región de la decidua, en la placa basal, mostró deciduitis con infiltración inflamatoria mononuclear masiva en algunas regiones. Ocasionalmente se observó una lámina con catorce secciones transversales de vasos en un área de aproximadamente 0,5 cm². Zonas de células deciduales se notan muy bien conservadas mientras que hay áreas de intensa necrosis o apoptosis celular.

Las vellosidades cercanas a esta zona son de tipo troncales, terciarias, que finalizan las últimas ramificaciones del árbol vellosito de los cuales se desprenden vim (Figuras 1, 2, 3) que ramifican en vellosidades terminales donde se realiza el intercambio de gases y nutrientes.

Estas vim presentaron una mayor deposición de fibrinoide tipo fibrina, con infiltración de células X, cuando se comparan con las normales. La deposición del fibrinoide abarcó grandes áreas en la estructura vellositaria. El trofoblasto de éstas pierde conglomerados de núcleos a nivel del sincitio, el cual adelgaza (Figura 1), se interrumpe o hay pérdida

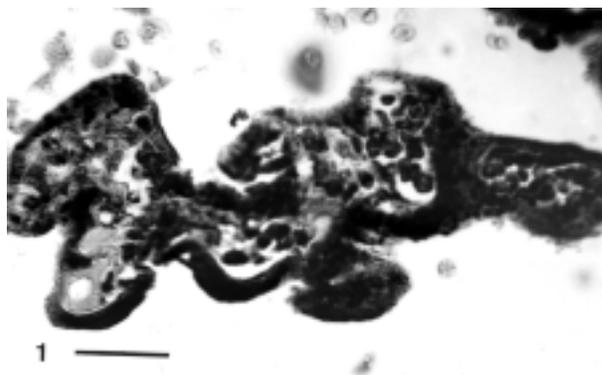


Figura 1. Micrografía de luz que muestra una vim con varias vellosidades terminales asociadas que están sufriendo cambios degenerativos. Barra: 42 µm.

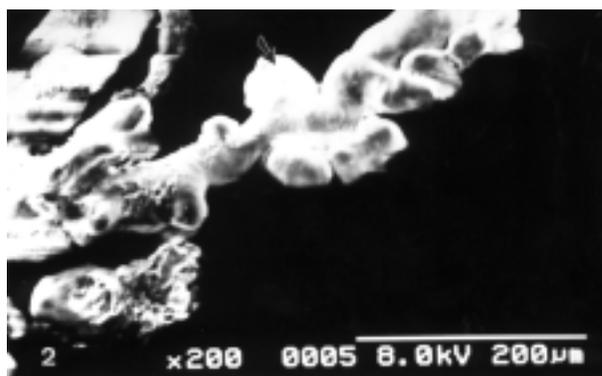


Figura 2. Micrografía de MEB muestra la vim que presenta una organización desviada del patrón normal y vellosidades terminales edematizadas (Flecha).

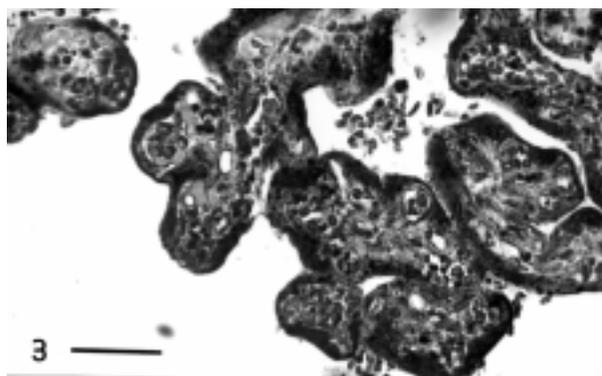


Figura 3. El espacio intervellosito muestra eritrocitos falciformes. Su reducción provoca una aglomeración de vellosidades hacia la formación de infartos. Capilares congestionados de eritrocitos se observan. Barra 42 µm.

parcial de la estructura vellositaria.

A veces las troncales (Figura 4) suelen verse sin la cubierta trofoblástica. La deposición de fibrinoide tipo fibrina ocurre también en las terminales y en zonas donde previamente parte del trofoblasto sufre necrosis (Figura 5) y un tapón de fibrinoide recubre la región. Hay zonas, donde casi todas las vellosidades sufren cambios degenerativos con deposición de fibrinoide, cuando se observan con los objetivos 10 X o 40 X.

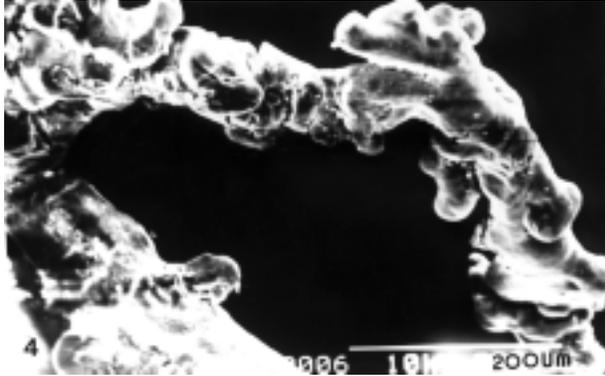


Figura 4. La MEB muestra una rama del árbol vellositario con regiones de infartos y marcada deposición de fibrinoide hacia la esquina izquierda.

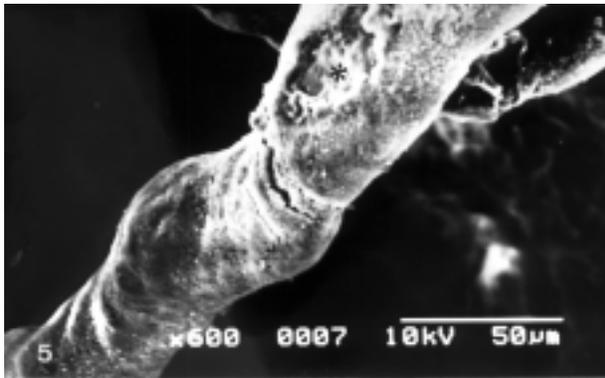


Figura 5. Vim con una región (*) ovalada, ya desprendida de trofoblasto por necrosis, caracterizada por deficiencia de vellosidades terminales.

En algunas secciones se observó el efecto Tenney-Parker o conglomerados de núcleos del sincitio, común a muchas lesiones placentarias. El estroma vellositario mostró vasos congestionados o repletos de eritrocitos, dilatados (Figura 6), a veces con hemorragia estromal. Se observaron trombos en vasos de vellosidades troncales, identificados en

cortes seriados, por bandas paralelas de eritrocitos aglutinados las cuales no son observadas en otros cortes en la misma zona histológica. Se pueden contar con frecuencia hasta tres eritrocitos nucleados en el interior de estos vasos. En algunos casos se observa la necrosis o interrupción del endotelio que se presenta en un estroma con su estructura desorganizada. Estos cambios estromales pueden ser comunes a los tres tipos de vellosidades identificadas. El edema estromal es un factor de desorganización o pérdida de la citoarquitectura del estroma. Estas alteraciones se notaron en vellosidades así individualizadas (Figura 6) ya que al agregarse o disminuir el espacio intervellosito se observan regiones de infartos (Figura 3). Algunas vellosidades están afectadas por la calcificación la cual se nota también en zonas de infartos (Figura 7). Infartos rojos se notan cerca de la superficie decidual. Son notorios los infartos blancos subcoriónicos.

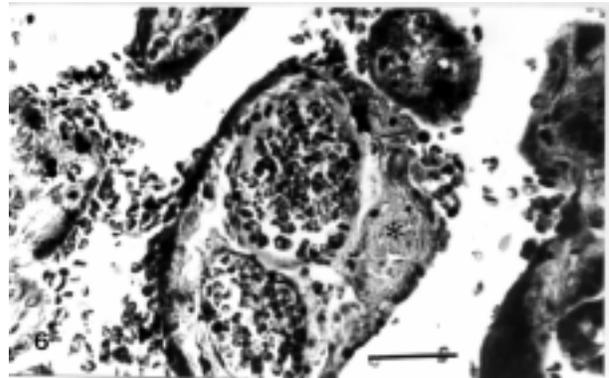


Figura 6. Corte transversal de vellosidad con deposición de fibrinoide (*), necrosis trofoblástica y vasos congestionados por eritrocitos, algunos nucleados. Barra: 42 µm.

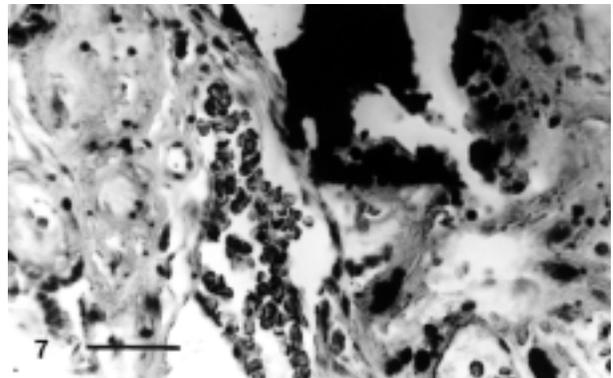


Figura 7. Área de infartos ya envejecida (infarto blanco) con restos de vasos sanguíneos y fuerte deposición de minerales de calcio. (Áreas oscuras). Barra 42 µm.

Vellosidades troncales correspondientes a las últimas ramificaciones del árbol veloso, próximas a la placa basal fueron así rastreadas con el MEB. Una visión de regiones fragmentadas de éstas ha sido captada (Figura 4). Vim con vellosidades terminales se notan agregadas dificultando su individualidad (Figura 2). Hay micrografías electrónicas de barrido donde se expresan ambas después de cuidadosa micromanipulación. Vim con deficiencia de vellosidades terminales fueron notorias en algunas regiones (Figura 5). Éstas tienen pocas vellosidades terminales, son casi rectas, sin ramificaciones, con ligeras protrusiones del sincitio. Se observó el aspecto fibroso del estroma en algunas de ellas (Figura 8) y formas anómalas del proceso de ramificación (Figura 9).

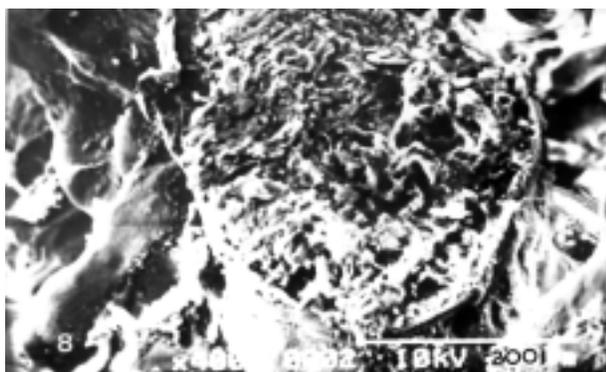


Figura 8. Acentuada fibrosis del estroma se observa en el corte de esta vim.

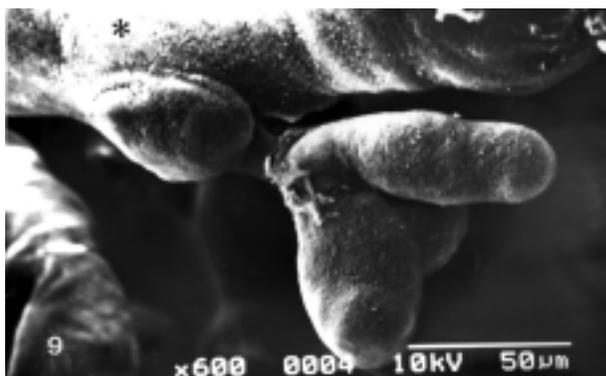


Figura 9. La superficie (*) de una vim muestra la conexión de una disposición de vellosidades terminales en trébol que mediante un tallo se unen a ésta en una expresión de anomalía del desarrollo vellositario.

DISCUSIÓN

La deciduitis que se observó en las láminas de la placa basal puede ser producto de la ruptura prematura de membranas durante la semana 35. La anemia falciforme cursa con anoxia tisular y la formación de úlceras no es rara en otros tejidos (1); así, la placenta no está exenta de que zonas de tejido se necrosen por secuestro de eritrocitos en la circulación que la perfunde. Es posible que a nivel de la decidua un fenómeno de compensación del flujo sanguíneo mediante hipervascularización de la zona sea apropiado para equilibrar la falta de oxígeno; evento que sería similar a lo ocurrido en los corioangiomas, notados en embarazos a elevada altitud (29). El hallazgo de un corioangioma subcoriónico en un caso de anemia falciforme de una paciente afroamericana soporta estas aseveraciones (27).

Sobre la presencia del fibrinoide aquí encontrado se han planteado numerosas e interminables discusiones respecto al origen, composición, si es un producto de secreción normal o proviene de un proceso degenerativo; en realidad constituye el tema más controversial que se haya descrito en la patología placentaria (30). No se sabe si los elementos que componen al fibrinoide proceden del plasma fetal o materno. Una multiplicidad de funciones se le ha asignado al fibrinoide: 1. material de soporte mecánico, 2. la pega que garantiza la unión de las vellosidades a la placa basal, 3. regulador de la circulación intervillosa, 4. barrera para la invasión trofoblástica o material que promueve la invasividad, 5. una vía para el transporte materno-fetal, 6. modulador de la diferenciación y proliferación trofoblástica, 7. barrera inmunológica (30).

La aparición de fibrinoide intravelloso se inicia con la deposición entre el citotrofoblasto y el sincitio permaneciendo la membrana basal intacta. Esta deposición se expande hacia la región estromal central degenerando el citotrofoblasto como consecuencia de una reacción inmunológica, envejecimiento o isquemia. La cobertura sincitial posteriormente degenera y termina por desaparecer. La expansión del fibrinoide logra lentamente ocupar casi todo el estroma y al estar sin el sincitio toma contacto con la sangre materna. Este proceso es normal cuando afecta el 3 % de las vellosidades a término (31). En nuestro caso el incremento de la deposición de fibrinoide sobrepasó este porcentaje.

Los cambios degenerativos observados en el trofoblasto son originados por la falta de oxígeno

que causa necrosis tisular; los eritrocitos falciformes no entregan la cantidad de oxígeno que proporcionan los eritrocitos normales. La Hbs tiene menor afinidad por el oxígeno (1). El efecto Tenney-Parker observado es indicativo de la hipoxia crónica y se localiza en regiones de mala perfusión placentaria de origen materno o fetal (31). La presencia de eritrocitos nucleados en el interior de los vasos estromales de vellosidades terminales o intermedias maduras nos indica el sufrimiento fetal agudo (31) lo que es consistente con hipocinesia fetal y probable asfixia prenatal descrita en el historial médico de este caso. La vasodilatación y congestión de eritrocitos coincide con edema del estroma vellositario. Este edema es hidrópico según la definición o nomenclatura actualizada (32) y representa un desarreglo de la citoarquitectura estromal provocada por el fluido. La formación de trombos en estos pacientes es el agente etiológico del edema observado.

Si el infarto placentario es considerado como una lesión vellositaria degenerativa subsecuente a una oclusión vascular materna (33) y el embarazo con enfermedad drepanocítica transcurre con crisis vasooclusivas (1) las consecuencias adversas para el feto son obvias. El caso de una paciente que lleva el rasgo de Hbs que heredó un gen β normal y un gen β_s anormal, condición heterocigótica de otra hemoglobinopatía, distinta a la aquí presentada, fue reportado con infartos placentarios diseminados asociados a una deficiencia de tiamina que resultó en muerte fetal, lo que sugirió a sus autores un evento fisiopatológico único (34). Debido a que nuestro estudio pertenece a un embarazo gemelar, el cual se desarrolló con muerte de uno de ellos y se analizó la placenta del sobreviviente es muy difícil especular sobre las razones de esa muerte sin conocer la estructura de su placenta; estudios que se adelantan en nuestro laboratorio.

Los infartos, que a veces ocurren con calcificación, también se ha reportado como infartos blancos ya envejecidos, en su etapa final evolutiva (33) y como rojos en etapa inicial de su formación, en la ampliamente estudiada infección malarica por *Plasmodium* (35). En esta enfermedad el parásito intraeritrocitario que ocupa espacio y metaboliza la hemoglobina, es quien trastorna el transporte de oxígeno en el eritrocito. En nuestros resultados la mutación genética de la Hb, parece estar provocando los mismos efectos en la estructura tisular de la placenta los cuales se expresan en nódulos sinciciales, infartos, depósitos de calcio, dilatación

y congestión de los capilares de la vellosidad, deposición de fibrinoide tipo fibrina con infiltración de células X o células trofoblásticas intermedias. Depósitos de fibrina, esclerosis vellosa e infartos vistos por otros (25,27) queda reconfirmada en nuestros resultados.

La placenta ha resultado ser un medio excelente para el diagnóstico de las hemoglobinopatías SS, porque una vez que se desprende la placa basal, mantiene un medio de baja tensión de oxígeno que favorece la expresión de eritrocitos en hoz. Es por esto que frotis de sangre periférica falsos negativos, han resultado positivos cuando se observan los preparados de tejidos con técnicas de H-E (23,24,27); sin embargo, la presencia de eritrocitos falciformes en el espacio intervelloso en caso de una embarazada con la condición heterocigótica arriba mencionada, pudiera dar lugar a confusión debido a que por tener de 35 % a 45 % de Hbs generaría eritrocitos falciformes que no corresponden a la anemia aquí descrita. Esta problemática se resuelve con electroforesis de Hb o análisis de ADN obtenido mediante biopsia coriónica.

Las vellosidades intermedias maduras con deficiencia de vellosidades terminales descritas por Kaufmann también han sido encontradas en caso de asfixia fetal inminente, embarazo prolongado, hipoxia periparto aguda, restricción del crecimiento intrauterino, función anormal de la tiroides (30) y embarazo complicado con disritmia cerebral (36). Estas vellosidades han sido interpretadas como resultado de crecimiento capilar fetal reducido. La observación simultánea de micrografías de luz y electrónicas de barrido permiten un mejor entendimiento de la disfunción placentaria, cuando se producen cambios degenerativos a nivel de la barrera placentaria que pronostican restricción del crecimiento intrauterino. En efecto, los valores que relacionan peso fetal con el peso placentario indican un índice de 5,4 correspondiente a la semana 32 de gestación, pero como realmente la gestación llegó a las 35s estamos en presencia de un retardo en el crecimiento uterino con un pequeño para la edad de gestación que nace según historial médico, en condiciones comprometidas.

La literatura (25) reporta que de 21 embarazos con anemia falciforme sólo 7 mostraron esclerosis vellosa, infartos y deposición de fibrina intervellosa lo que indica que no todos los embarazos con anemia falciforme habrán de finalizar con un pequeño para la edad de gestación; solamente los que perduran con los cambios degenerativos aquí descritos. En

conclusión, la placenta parece tener un patrón de respuesta común de cambios degenerativos ante los agentes que la lesionan correlacionados con la disminución del agente transportador del oxígeno.

REFERENCIAS

1. McKenzie SB. Hematología clínica. México: Manual Moderno; 1991:143.
2. Mathews C, Van Holde KE. Bioquímica. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana, 1998.
3. Benz EJ. Hemoglobinopatía. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamenson JL, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª edición. Madrid: Mc Graw Hill; 2002.p.789-798.
4. Arends T, Salazar R, Anchustegui M, Garlin G. Hemoglobin variants in the Northeastern Region of Venezuela. *Interciencia* 1990;15:36-41.
5. Barnola J, Tovar G, Potenza L. Enfermedad de células falciformes. *Arch Venez Puer Pediat* 1953;16:296-376.
6. Sifontes LR. La anemia en el embarazo. Valoración comparativa entre nuestra gestante y la americana del norte. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1956;16:161-173.
7. Bossio B, Corredor A. Drepanocitosis y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1980;40:125-128.
8. Morón M, Roa I, Sosa G, Acevedo L, Galíndez J, Webster M, et al. Drepanocitosis y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990;50:121-123.
9. Agüero O, Layrisse M. Anemias en obstetricia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1960;20:237-251.
10. Agüero O, Kizer S, Halfen A. Anemia y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1980;40:111-114.
11. Castillo O, Leal M, Tapia T, Polanco W, Salazar R, Arends T. Variantes hemoglobínicas y parámetros hematológicos y serológicos de la población de El Limón, Estado Aragua, Venezuela. *Invest Clin* 1990;31:33-43.
12. Ettetdgui HG, Mago MH, Corrochano de Mago A, Suckerman VE, Contreras P A C, Espidel MY. Anemia por células falciformes y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1977;37:459-471.
13. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds O, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: Experience of the cooperative study of sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 1996;87:199-203.
14. Ossot H, Agüero O. Anemia drepanocítica en embarazada. *Bol Maternidad Concepción Palacios* 1950;1:130-131.
15. Figallo L. Enfermedad por células falciformes y embarazo. *Bol Maternidad Concepción Palacios* 1951;2:63-70.
16. Castellano R, Franco G. Anemia drepanocítica y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1970;30:151-156.
17. Acuña LG, Monroy PT, Loreto F, Gómez N, De Loreto D, Díaz G, et al. Anemia drepanocítica de la embarazada. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1980;40:129-130.
18. Byrd OC, Pitts SR, Alexander CK. Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia. *Pharmacotherapy* 1999;19:1459-1462.
19. Koshy M, Leikin J, Darn L, Lebby T, Talischy N, Telefer MC. Evaluation and management of sickle cell disease in the emergency department (an 18-year experience): 1974-1992. *Am J Therap* 1994;1:309-320.
20. Werthers DL. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Am Fam Physician* 2002;62:1013-1020.
21. Gladwin MT, Schechter AN, Shelhamer JH, Ognibene FP. The acute chest syndrome in sickle cell disease: Possible role of nitric oxide in its pathophysiology and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1368-1376.
22. Lan N, Howrey RP, Lee SW, Smith CA, Sullenger BA. Ribozyme mediated repair of sick β -globin mRNAs in erythrocyte precursors. *Science* 1998;280:1593-1596.
23. Fujikura T, Froehlich L. Diagnosis of sickling by placental examination: Geographic differences in incidence. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:1122-1124.
24. Bloomfield RD, Suarez JR, Malangit AC. The placenta: A diagnostic tool in sickle cell disorders. *J Natl Med Assoc* 1978;70:87-88.
25. Anyaegbunam A, Mikhail M, Axioitis C, Morel MI, Merkatz IR. Placental histology and placental/fetal weight ratios in pregnant with sickle cell pregnancy outcome. *J Assoc Acad Minor Phys* 1994;5:123-125.
26. Decastel M, Leborgne-Samuel Y, Alexandre L, Merault G, Berchel C. Morphological features of the human umbilical vein in normal, sickle cell trait, and sickle cell disease pregnancies. *Hum Pathol* 1999;30:13-20.
27. Pantanowitz L, Schwartz R, Balogh K. The placenta in sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1565.
28. Walter PR, Garin Y, Blot P. Placental pathologic changes in malaria. *Am J Pathol* 1982;109:330-342.
29. Reshetnikova OS, Burton GJ, Milovanov AP, Foskin EI. Increased incidence of placental chorioangioma in high altitude pregnancies: Hypobaric hypoxia as a possible etiologic factor. *Am J Obstet Gynecol*

- 1996;174:557-561.
30. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3ª edición. New York: Springer-Verlag; 1995.
31. Lewis SH, Perrin E. Pathology of the placenta. New York: Churchill Livingstone; 1999.
32. Castejón OC, Molina VR. Microscopía electrónica de barrido de la vellosidad placentaria hidrópica. Caso clínico. Rev Obstet Ginecol Venez 2002;62:133-139.
33. Castejón OC. La microscopía electrónica de barrido del infarto placentario. Salus 2000;4:19-24.
34. Multon O, Sibony O, Carbillon L, Guerin JM, Nessman C, BIot P. Sick cell and thiamine deficiency: Case report of a fetal death. Fetal Diagn Ther 1994;9:337-340.
35. Castejón OC, Molinaro VM, De Zamora MG. La vellosidad placentaria en caso de primigesta infectada por plasmodium vivax y tratada con cloroquina. Gac Méd Caracas 2001;109:345-351.
36. Castejón OC, Robles N, De Castejón VC, Pacheco I. La vellosidad placentaria en caso de disritmia cerebral o epilepsia. Gac Méd Caracas 1999;107:352-357.

Correspondencia: Prof. Olivar C Castejón, Coordinador General del CIADANA Prof. Titular en Biología Celular. Laboratorio de Microscopía Electrónica, Fac. Cs de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay. Apdo. 4944.

Agradecimientos

A los técnicos de Anatomía Patológica Carmen Espinoza y Dolores Madera del Hospital Central de Maracay por el procesamiento de muestras para microscopía de luz. A la coordinación administrativa de la Fac. de Cs de la Salud por el fondo fijo institucional para el CIADANA.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social – Instituto Nacional de Nutrición

Normas de suplementación con ácido fólico para embarazadas y niños y niñas menores de 3 años

GR a suplementar	Compuesto	Vía de administración	Dosis (2)	Posología	Duración	Observación	
Embarazadas							
Micronutriente ácido fólico	Esquema único	Ácido fólico	Oral	400 µg/día	Diario	Desde el momento en que se capte la embarazada hasta finalizar el embarazo.	Observaciones Estas acciones deben ir acompañadas de la estrategia de información, educación y comunicación.
	Niños y niñas de 6 a 36 meses						
	Esquema preventivo	Ácido fólico	Oral	50 µg/día	Dos veces por semana	El mismo tiempo en que se suplemente con hierro.	Incorporar la Recolección de datos e indicadores para el seguimiento, evaluación y control.
	Esquema curativo	Ácido fólico	Oral	100 µg/día	Diario		

GR = Grupo de riesgo

Fuente: INN. I Taller "Actualización de Normas de Suplementación con Hierro y Ácido Fólico en Grupos de Riesgo". Caracas. Año 2000

INN. II Taller "Actualización de Normas de Suplementación con Micronutrientes en Grupos Específicos". Caracas. Año 2003 INN/. Marzo 2003