

Desarrollo de la vellosidad placentaria de anclaje en desórdenes hipertensivos asociados a desprendimiento prematuro grave de la placenta normoinserta

Drs. Luzardo A Canache C*, Olivar C Castejón S**

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el desarrollo de la vellosidad de anclaje, en desórdenes hipertensivos del embarazo, asociados con desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta.

Método: Estudio descriptivo y prospectivo, morfológico y transversal, se examinaron 23 placentas, 20 con desórdenes hipertensivos y 3 de embarazos normales, en el tercer trimestre, aplicándose protocolo que permite determinar los tipos de vellosidades según su desarrollo y cambios degenerativos encontrados con microscopia de luz.

Ambiente: Laboratorio de microscopia electrónica del CIADANA, Área de Posgrado del Doctorado en Ciencias Médicas, Maracay.

Resultados: Se encontró 91 % de vellosidad troncal, 81 % de intermedia madura, 29 % de intermedia inmadura, 47 % de terminales y notables cambios degenerativos.

Conclusión: Un acelerado crecimiento de la vellosidad empotrada en la placa basal o cercana a ella se evidencia en los resultados con simultáneos procesos indicativos de degeneración y desarrollo anormal en un ambiente de daño velloso hipóxico extenso.

Palabras clave: Desorden hipertensivo. Desprendimiento. Desarrollo. Vellosidad placentaria.

SUMMARY

Objective: To evaluate the development of placental anchoring villi of the basal plate in hypertensive disorders of pregnancy associated with severe abruption placentae.

Method: Descriptive and prospective, morphological and transversal study, with examination of 23 placentas, 20 with hypertensive disorders and 3 from normal pregnancies, in the third trimester, using a protocol that permit determination of the types of villi according to their development and degenerative changes found with light microscopy.

Setting: Electron Microscopy Laboratory, CIADANA, Area of postgraduate, Doctor ship in Medical Science.

Results: It was found 91 % of troncal villi, 81 % of intermediate mature villi, 29 % of intermediate mature villi, 47 % of terminal villi and remarkable degenerative changes.

Conclusion: An accelerated growing of the anchor villi in the basal plate or closer to it is evident in the results with simultaneous indicative processes of degeneration and abnormal development in an environment of extensive hypoxic villi damage.

Keys word: Hypertensive disorder. Abruption placentae. Placental villi development.

INTRODUCCIÓN

Las vellosidades placentarias arborizadas entre la placa coriónica y la placa basal introducen en ésta sus últimas ramificaciones y se conocen como

vellosidades de anclaje (1). Éstas mantienen firme la placenta asociándose con dicha placa e interactuando con la trama de tejido conjuntivo existente y sufriendo cambios degenerativos al final del embarazo. Si las vellosidades permanecen fisiológicamente activas cruzan la placa basal y luego salen libremente de nuevo hacia el espacio intervilloso, como tridimensionalmente han sido

* Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Maternidad "La Floresta", Maracay, Aragua.

** Laboratorio de Microscopia Electrónica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Núcleo-Aragua.

recién observadas (2), ellas deben mantener su estabilidad para cumplir el papel mecánico de fijación. No obstante, numerosos factores pueden desestabilizarlas e impedir su función y crecimiento durante el desarrollo del embarazo. Si los miofibroblastos del estroma vellositario no producen la colágena VI que estabiliza la lámina densa, a nivel de la membrana basal del trofoblasto, éste termina degenerando y de esta manera la placenta puede desprenderse según ha sido descrito (3). Escasos estudios han tratado sobre el crecimiento o desarrollo de las vellosidades de anclaje en los estados hipertensivos del embarazo. Algunos cambios degenerativos pueden diferenciar las características histopatológicas en que se encuentran las vellosidades, ancladas en la placa basal, de pacientes con desórdenes hipertensivos, cuando se comparan con pacientes control sin enfermedad vascular materna (4).

El desprendimiento prematuro grave de placenta normoinsera (DPGPN) o *abruptio placentae* se considera consecuencia de un desorden hipertensivo y la hipertensión pareciera estar provocando una acelerada maduración de la vellosidad hacia su envejecimiento con el subsecuente desprendimiento. La literatura todavía reporta contradicciones sobre si la preeclampsia severa se correlaciona con *abruptio* (5). Hemos encontrado resultados que expresan menos trombosis en los vasos de las vellosidades de embarazadas con hipertensión arterial (6), cuando son comparadas con el control, lo que indica la poca influencia de ésta en la formación de trombos que acelerarían el desprendimiento. Otros han encontrado la evidencia de trombosis reciente con vasos dilatados (5). En este estudio se duplicó el número de casos en relación al trabajo anterior (6) y evaluamos si esta tendencia se mantiene.

Las vellosidades ancladas en la placa basal pertenecen al tejido conjuntivo originado por la zona basal y funcional del endometrio; la otra región de la vellosidad de anclaje está sumergida en el espacio intervelloso rodeada por sangre de origen materno. Estas regiones, más las vellosidades originadas de las últimas ramificaciones de las troncales cercanas a la placa basal, serán objeto de estudio, con respecto al grado de madurez alcanzado tales como membranas vásculosinciales, tipo de vellosidad encontrada, presencia de citotrofoblastos, nódulos sinciales y algunos cambios degenerativos que pondrán de manifiesto la condición estructural en la que serán observadas para la descripción de su estado de desarrollo. Suponemos que la estructura

de la vellosidad de anclaje, en general, tendrá que responder de la misma manera ante factores fetales o maternos que la estimulen durante las semanas de gestación, a observar, en relación con las cercanas a la placa basal que no están ancladas.

En este trabajo se propone demostrar el grado de desarrollo alcanzado por las vellosidades de anclaje y las libres cercanas a la placa basal de casos de DPGPN, con las técnicas de microscopía de luz comparando con placentas control, sin enfermedad vascular materna o normales, durante el tercer trimestre del embarazo.

MÉTODOS

Es una investigación descriptiva, prospectiva, morfológica, transversal. Se examinaron 23 placentas, de pacientes con edades de gestación comprendidas entre 28 y 40 semanas, 20 de ellas fueron pacientes con DPGPN, con alguna de las siguientes patologías hipertensivas: hipertensión arterial crónica con o sin preeclampsia, preeclampsia, eclampsia e hipertensión arterial de la gestación transitoria. Tres placentas normales sin enfermedad vascular materna se obtuvieron como controles con edades de gestación en el mismo período arriba señalado. El diagnóstico se realizó siguiendo las formalidades señaladas en trabajos previos (4,6) y las características macroscópicas de la superficie de desprendimiento placentario según los mismos criterios empleados en ellos.

Se analizaron especímenes de placentas de cuatro biopsias tomadas de la región materna basal, por delante del seno marginal y una de la región central parabasal, abarcando placa basal, con cinco cortes de 3 a 5 μm por biopsia. Se observaron 25 láminas teñidas con hematoxilina eosina (H-E) por cada placenta. A las 575 láminas se le aplicó un protocolo con las características a observar en las vellosidades coriónicas que definen el tipo de vellosidad que más predomina en el campo: vellosidad intermedia madura (vim); vellosidad intermedia inmadura (vii); vellosidad terminal (vt); vellosidad troncal (vtr), según edad gestacional. Las variables fueron: tipo de vellosidad predominante, tipos de membranas vásculo-sinciales: periféricas que definen la vellosidad madura (mvsp) o centrales (mvsc) que corresponden a vellosidad inmadura, presencia de citotrofoblastos (citotr), nódulos sinciales (nód sinc), cambios fibrinoides, necrosis del trofoblasto, inflamación, hemorragia, edema, calcificación y fibrosis estromal. El protocolo además presentó las

VELLOSIDAD PLACENTARIA DE ANCLAJE

variables observadas en los vasos como trombosis, inflamación de la pared del vaso, calcificación intraluminal, número de vasos y cambios en la pared muscular del vaso. Ver Cuadro 1.

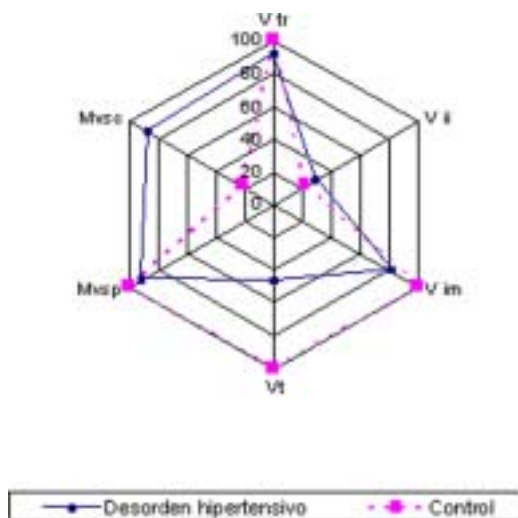


Figura 1. Tipos de vellosidad y de Mvs.

- V tr = vellosidad troncal
- V ii = vellosidad intermedia inmadura
- V im = vellosidad intermedia madura
- V t = vellosidad terminal
- Mvp. = membrana vsculo sincicial periférica
- Mvs. = membrana vsculo sincicial central

Cuadro 1

Hallazgos en los vasos de las vellosidades

Variables	Desorden hipertensivo (%)	Control (%)
Trombosis	92	0
Inflamación de la pared del vaso	0	0
Cambios de la pared del vaso	92	0
Número de vasos	53 % (N > 6)	100 (N < 6)

Finalmente en el espacio intervellosa se encontraron hallazgos como depósitos de fibrina, trombosis intervellosa, células inflamatorias o infartos. Ver Cuadro 2. De estas variables se

tomaron las correspondientes al tipo de vellosidad encontrada (Figura 2), tipo de membrana vsculo sincicial, presencia de citotrofoblastos, nódulos sinciciales, matriz fibrinoide, edema, necrosis del trofoblasto y fibrosis para ser representados en los diagramas circulares polares que permiten una simultánea visión de los cambios con la enfermedad vascular materna y los del control en el mismo período de gestión.

Cuadro 2

Hallazgos en el espacio ntervellosa

Variables	Desorden hipertensivo (%)	Control (%)
Depósitos de fibrina	82	4
Trombosis intervellosa	77	0
Células inflamatorias	3	0
Infartos	70	0

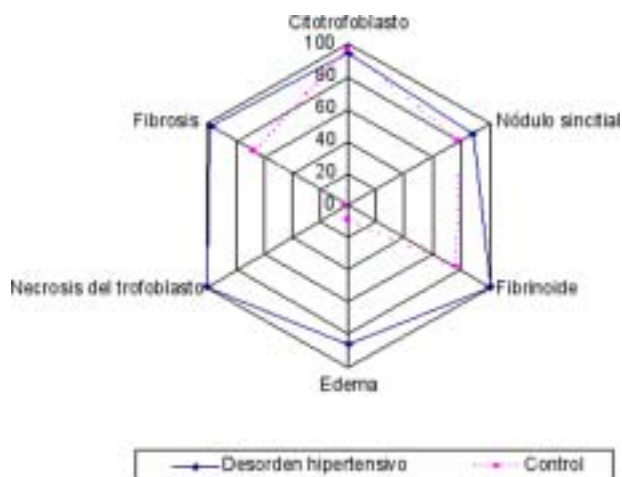


Figura 2. Rasgo de la vellosidad.

Las restantes variables recolectadas son empleadas al igual que los diagramas para la interpretación de los hallazgos que hacen referencia al proceso de maduración de la vellosidad.

Todos estos caracteres se recolectaron en una base de datos considerando (+) si la variable está presente y (-) si está ausente. Así por ejemplo, para el número de vasos, si en 10 láminas, cinco láminas no presentaron vasos se contabiliza como 50 % de ausencia de vasos.

Los porcentajes fueron expresados en un sistema de coordenadas cuyas posiciones en el plano y en el espacio están cuantitativamente definidas (7) y la expresión gráfica se conocen como diagrama circular polar o diagrama de Daetz que se utiliza para comparar dos o más ítems que evolucionan en el tiempo (8). Para la construcción de éste se marcaron los porcentajes de las variables obtenidas en los radios a una distancia del centro polar proporcional a la magnitud de la variable en estudio, para ello se utilizó el procedimiento computarizado en el software Microsoft Excel-diagrama radial.

Daño vellosa hipóxico extenso fue diagnosticado cuando uno a más de las siguientes lesiones estuvieron presentes en más del 30 % de la vellosidad terminal: nódulos sincitiales aumentados, proliferación de células X o trofoblasto extraveloso (células grandes, mononucleares, agrupadas de dos a cuatro o aisladas por fibrinoide en el septum placentario y piso de la placenta), hipovascularidad vellosa, fibrosis vellosa y engrosamiento de la membrana basal trofoblástica. Diez campos a una magnificación de 10 X, de una lámina teñida de H-E, fueron vistos en cada una de las láminas en estudio para este propósito (9). Se diagnosticó corangiosis cuando más de 10 cortes de vellosidades tienen más de 10 secciones de vasos transversales vistos en su estroma con el objetivo de 10 X y se define como hiper-capilarización de vt y vtr con más de 10 capilares por sección transversal vellosa (10).

RESULTADOS

En los veinte casos presentados con DPGPN se encontró daño vellosa hipóxico extenso. De ellos 70 % resultaron con infartos y 30 % sin ellos. De esta manera, dos grandes grupos histopatológicos, según los criterios señalados en métodos, se encontraron y analizaron que definen las condiciones en las cuales se han estado desarrollando las vellosidades.

Según se indicó en métodos, las variables observadas en los siguientes diagramas circulares polares (Figuras 1, 2) se comparan en relación al control. En el Cuadro 1, puede leerse el porcentaje de hallazgos en los vasos de vellosidades en los dos

grupos de placentas estudiadas y en el Cuadro 2 los correspondientes al espacio intervelloso que definen el ambiente en el cual transcurre el desarrollo. Vellosidades, en diferentes estados de desarrollo, se observan asociadas a la placa basal en los diversos períodos o semanas de gestación. Los cuatro tipos morfológicos pueden verse incorporados a la placa basal.

Algunas imágenes muestran el inicio de su incorporación (Figura 3), su fusión con la placa basal (Figura 4) y degeneración en el interior (Figuras 5 y 6). Otras imágenes muestran los cambios histopatológicos, sufridos por la vellosidad de anclaje, los cuales son similares a los cambios notados por vellosidades libres que flotan en el espacio intervelloso (Figura 7). De los 20 casos analizados cinco presentaron corangiosis y en uno de ellos se logró observarla en las de anclaje. Vellosidades intermedias inmaduras se logran observar íntimamente asociadas a la placa basal (Figura 8) en cuyos vasos se pudieron notar eventos de trombosis. Con frecuencia se observan vellosidades empotradas en este fibrinoide con edema, necrosis del trofoblasto y cambios de la pared del vaso. Además una pérdida de la adherencia de la vellosidad con la matriz de fibrinoide (Figura 8) indicando desprendimiento de vellosidades maduras o fibróticas.

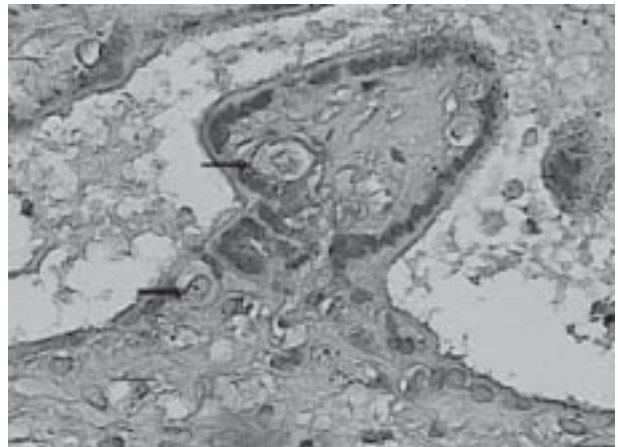


Figura 3. Vellosidad anclándose en la placa basal que muestra citotrofoblastos hipertróficos (flechas); el estroma de la misma se continúa con el tejido conjuntivo de la basal. Barra: 10 μ m.

VELLOSIDAD PLACENTARIA DE ANCLAJE

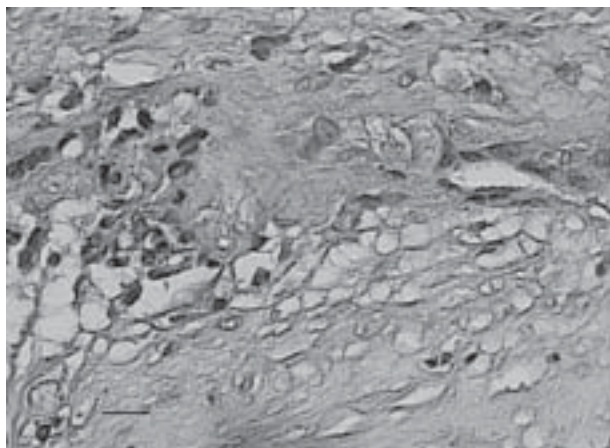


Figura 4. La parte central de la micrografía muestra la fusión de la vellosidad con la placa basal con cavidades que corresponden a muerte celular. Barra: 10 μ m.

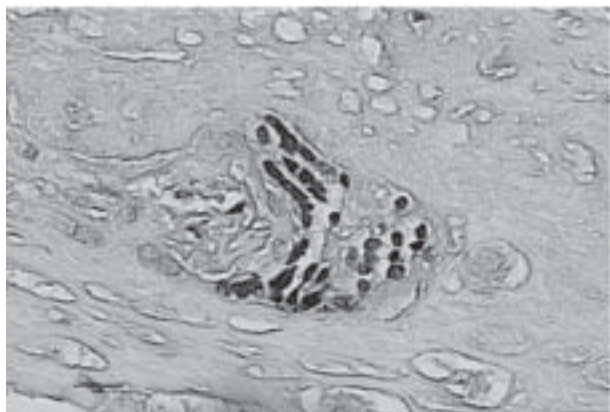


Figura 5. Vellosidad incorporada a la placa basal en degeneración, se observan núcleos del trofoblasto necróticos. Barra: 10 μ m.

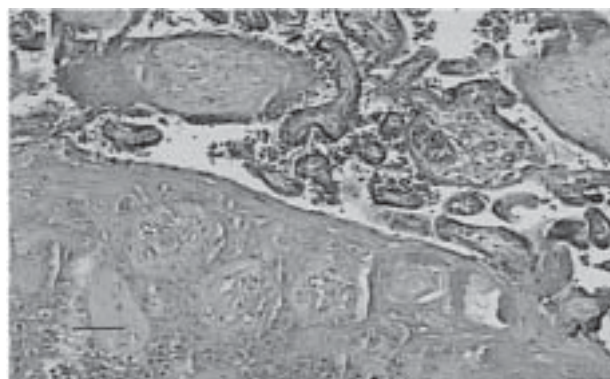


Figura 6. Las vellosidades del espacio intervilloso son de similar estructura a las ancladas, varias vellosidades sepultadas en la placa basal en degeneración y algunas desprendiéndose de la misma. Barra: 140 μ m.

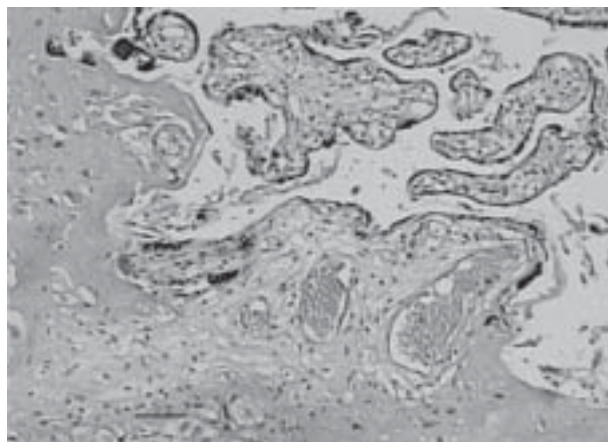


Figura 7. Vii en el espacio intervilloso y ya ancladas a la matriz de fibrinoide tipo matriz. Barra: 140 μ m.

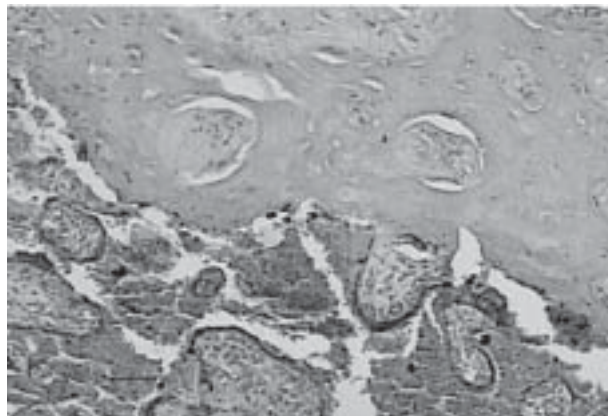


Figura 8. Vellosidades que muestran el estroma vellositario, en placa basal, ya separada e independiente del fibrinoide tipo matriz. Barra: 140 μ m.

DISCUSIÓN

Durante la 15^a semana de gestación normal la vellosidad de anclaje se conecta a la placa basal mediante columnas de células citotrofoblásticas que habrán de invadirla mediante elevada actividad proliferativa y contactar con el fibrinoide de Rohr y más profundamente con el de Nitabuch durante la 28^a; a medida que van proliferando y sepultándose con fibrinoide degeneran y ya para las 40^a de gestación las células columnares han desaparecido (11). Las vellosidades acá encontradas con DPGPN, daño vellosito hipóxico extenso e infartos son indicativos de que han estado desarrollándose en un

ambiente de hipoxia uteroplacentaria y mala perfusión placentaria por reducido flujo sanguíneo, propio de pacientes con desórdenes hipertensivos (12). Las que presentaron las mismas características pero sin infartos indican que su desarrollo está afectado por factores originados en la placenta, que circulando en la sangre intervlosa como micropartículas de sinciotrofoblasto, entre otros factores, en pacientes preeclámpticas o eclámpticas, detectadas mediante citofotometría de flujo y ELISA (13) estarían provocando daños al trofoblasto de las vellosidades ayudándonos a comprender la subsecuente degeneración vellositaria que facilitaría el desprendimiento de la vellosidad de anclaje.

Los porcentajes obtenidos en los cuatro tipos de vellosidades (Figura 1), nos indican vellosidades que están en continuo proceso de maduración donde las intermedias inmaduras tiene el más bajo porcentaje y que las troncales están originando a las vim que darán origen a las terminales. Grandes cantidades de vii se transformaron ya en vtr y estas originaron vim y vt. Cuando comparamos con el control las vt están en un porcentaje (47 %) inferior al normal (100 %). El desorden hipertensivo (Figura 2), afecta la formación de vt y a ello contribuye la necrosis del trofoblasto, el edema y el fibrinoide que en elevados porcentajes originan vellosidades fibróticas, propias del embarazo que cursa con muerte fetal, como todos los casos aquí presentados. El corazón fetal, por ejemplo, en condiciones de coagulación intravascular diseminada, provocada posteriormente a la ruptura de vasos útero-placentarios, por ausencia de cambios en la media de estos durante el primer trimestre del embarazo, pudiera estar fallando en el bombeo de sangre hacia las vellosidades con el subsiguiente suministro empobrecido de flujo sanguíneo. La muerte del trofoblasto es un evento reconocido en la preeclampsia (14-16) y afecta de igual manera a las vellosidades ancladas en la placa basal como hemos visto.

La trombosis que afecta a los vasos de las vellosidades, se asocia con los cambios de la pared de los mismos y provoca la lenta desaparición de ellos. En ese cuadro hipóxico vellosito extenso la placenta responde con una neovascularización y la vellosidad sufre una acelerada y prematura maduración a partir de otras de naturaleza mesenquimal, que existen en las semanas de gestación aquí estudiadas, las cuales habrán de sustituir las ya degeneradas. Las recién formadas reciben también el impacto del exceso de restos sincitiales celulares

circulantes que de nuevo provocan daños a la superficie del sincitio impidiendo el intercambio de gases y nutrientes que finalmente llevan a la necrosis de la vellosidad, lo que contribuye con el mantenimiento y patogénesis de la preeclampsia. Hay una constante degeneración y nueva formación de vellosidades en estos desórdenes hipertensivos.

Un polisacárido, de elevado peso molecular, ampliamente considerado como un componente de la matriz extracelular del estroma de la vellosidad, antes conocido como ácido hialurónico, el hialuronato o hialuronano, involucrado en los procesos de diferenciación, migración y morfogénesis de la vellosidad (17) disminuye durante el desarrollo de la misma y en la etapa del embarazo a término pudiera conferirle pérdida de su elasticidad, menos interacción con las proteínas contráctiles del estroma de la vellosidad, haciéndola más rígida y por lo tanto frágiles ante las contracciones rítmicas del miometrio.

Una vellosidad anclada con estos rasgos y además asociadas con el edema observado, no tardaría en desprenderse. La reducción de este hialuronato en la placa basal (17) condensa el tejido que rodea a la vellosidad, transformando este ambiente endurecido en uno frágil, durante las tensiones del espacio intervlosa. La vellosidad que sufre reducción de hialuronato y a la vez deposición estromal de fibrinoide está en vía de sufrir fracturas. Estos eventos, presentes en las ancladas, se evidencian por la elevada deposición de fibrinoide y de trombosis intervlosa encontrada en los resultados. Restos de trofoblastos (14-16) circulan en el plasma materno y la madre inmunológicamente reacciona antes los cromosomas de origen paterno mediante la reacción de producción de fibrinoide como ha sido evidenciado en mola hidatidiforme (18).

Estas partículas de sinciotrofoblasto, circulando en el plasma materno, a una determinada concentración, dañan los endotelios de la madre en forma directamente proporcional (13). En experimentos *in vitro* moléculas de adhesión procedentes de membranas de microvellosidades del sinciotrofoblasto inhiben la proliferación de células endoteliales de la vena umbilical humana (19). No sabemos si tales moléculas suspendidas en el espacio intervlosa son captadas por el mismo sincitio *in vivo* bombeadas hacia el estroma y provocan la disfunción endotelial de la vellosidad, al igual que como ocurre en los endotelios de placa basal u otros tejidos maternos.

Por otro lado, hemos visto que hay un proceso de

neovascularización que estimula la angiogénesis a nivel de placa basal, no vista en trabajo previo (4), similar a lo que se conoce como corangiosis, indicativo de hipoxia. El número de vasos observados, por ejemplo en el control, en un corte transversal de vellosidad, va desde uno hasta seis. En caso de desorden hipertensivo pueden llegar hasta 19 vasos indicando una respuesta ante la acentuada hipoxia.

En trabajo preliminar (20) con diez casos asociados con enfermedad vascular materna pero con controles en edades de gestación diferentes al grupo con desorden hipertensivo se encontró un escenario mixto de vellosidades intermedias maduras y de intermedias inmaduras en ambos grupos, pero que dieron cifras muy similares. La hipertensión no se notó que influyera mucho en el desarrollo de ellas.

En este estudio, ahora con una minuciosa recolección con las placentas normales y los criterios morfológicos correspondientes a las edades de gestación señaladas para el control, según la literatura, se aparearon ambos grupos entre las mismas semanas de gestación, observándose las diferencias entre ellos expresadas en los diagramas circulares polares y en el resto de los cuadros.

Hemos notado como un elevado porcentaje de vellosidad terminal predomina en las que no están afectadas por la enfermedad vascular materna, porque durante los estados hipertensivos, según se ha descrito, se mantiene una constante circulación de restos de membranas del sincitio que permanentemente dañan el crecimiento de las que nuevamente se generan (15). El porcentaje observado de vii (29 %) es una expresión de que la placenta viene a regenerarse mediante nuevas ramificaciones. Pero el acelerado envejecimiento impulsado por la preeclampsia promueve una mayor apoptosis que asociada con la necrosis originada en los infartos (21) nos lleva por una vía de muerte de la vellosidad, evidenciada por el elevado porcentaje de vellosidades fibróticas. A esto han contribuido los cambios en la pared del vaso en el estroma de la vellosidad y su trombosis. La permanente respuesta inmunológica de la madre en esta circunstancia mediante la producción de fibrinoide tipo fibrina, según los resultados encontrados en el espacio intervelloso, termina por inhibir el crecimiento de muchas de las vellosidades pero al mismo tiempo el medio hipóxico favorece su crecimiento y desarrollo. Los mecanismos fisiológicos para el entendimiento de los procesos simultáneos de neoformación y muerte de

la vellosidad apenas comienzan a entenderse (15) con los avances de la inmunocitoquímica, inmunohistoquímica, biología molecular (22), ingeniería genética y la microscopia electrónica de alta resolución.

En conclusión un acelerado crecimiento de la vellosidad empotrada en la placa basal o cercana a ella se evidencia en los resultados con simultáneos procesos indicativos de degeneración y desarrollo anormal en un ambiente de daño hipóxico extenso.

REFERENCIAS

1. Castejón OC, Belouche RC, Perozo AE. Estudio ultraestructural del tejido conjuntivo de la placa basal de la placenta humana con la vellosidad de anclaje. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1997;57:1-6.
2. Castejón OC. La superficie intervelloso de la placa basal de la placenta humana: Estudio con el microscopio electrónico de barrido. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2005;65:167-173.
3. Castejón OC. La superficie de separación placentaria. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61:95-100.
4. Castejón O, Molinaro M. Necrosis celular en placa basal placentaria y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro de placenta. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2003;63:11-17.
5. Hladky K, Yankowitz J, Hansen WF. Placental abruption. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:299-305.
6. Castejón OC, Molinaro MP. Cambios degenerativos coriónicos y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta. *Gac Méd Caracas.* 2003;111:117-122.
7. Deshelly HR. La estadística aplicada a las ciencias biológicas. Caracas: Talleres de la editora Grafos CA; 1959:194-198.
8. Sierra BR. Diccionario práctico de estadística. Madrid: Editorial Paraninfo SA; 1991:180.
9. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barberas A, Ghidini A, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta.* 1999;20:389-394.
10. Lewis SH, Perrin E. Pathology of the placenta. Nueva York: Churchill Livingstone; 1999:16-22.
11. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4ª edición. Nueva York: Springer-Verlag; 2000.
12. Castejón OC. La microscopia electrónica de barrido del infarto placentario. *Salus.* 2000;4:19-24.
13. Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, Fuchisawa A, Redman GWG, Sargent IL, et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset preeclampsia, but not normotensive intrauterine

- growth restriction. *Placenta*. 2006;27:56-61.
14. Huppertz B, Kaufmann P, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*. 2003;24:181-190.
 15. Huppertz B, Kaufmann P, Kingdom J. Trophoblast turnover in health and disease. *Fetal Matern Med Rev*. 2002;13:103-118.
 16. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lesly BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000;96:271-276.
 17. Marzioni D, Crescimanno C, Zaccheo D, Coppari R, Underhill CB, Castellucci M. Hialuronate and CD44 expression patterns in the human placenta through pregnancy. *Eur J Histochem*. 2001;45:131-140.
 18. Rice LW, Genest DR, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Redline RW. Pathologic features of sharp curettings in complete hydatidiform mole. Predictors of persistent gestational trophoblast disease. *J Reprod Med*. 1991;36:17-20.
 19. Kertesz Z, Linton EA, Redman CWG. Adhesion molecules of syncytiotrophoblast microvillous membranes inhibit proliferation of human umbilical vein endothelial cells. *Placenta*. 2000;21:150-159.
 20. Castejón OC, Molinaro MP. Madurez de las vellosidades coriales y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta. *Salus*. 2004;8:17-27.
 21. Zerpa E, De Gavaller B, Agüero O. La placenta en toxemia del embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1954;14:42-64.
 22. Castellucci M, Kosanke G, Verdenelli F, Huppertz B, Kaufmann P. Villous sprouting: Fundamental mechanisms of human placental development. *Hum Reprod Update*. 2000;6:485-494.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado, en parte, por inversión menor No. CDCH – 0938-05, de la Universidad de Carabobo y por el Fondo Fijo Institucional para el CIADANA, de la Dirección Administrativa de la Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua, Maracay.

Correspondencia: Dr. Luzardo Canache
Teléfonos (58) 243 2 420 484. Fax (58) 243 2 422 306.
Celular (58) 0416 4 336 509.
Email- lcanachec@cantv.net lcanachec@gmail.com
Correspondencia: Dr. Olivar C Castejón S.
Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Maracay Apdo. 4944.
Teléfonos: (58) 243 2713305 Ext. 102 Fax (58) 243 2713312. Celular (58) 0414 5 996 759. E mail: olivar_ciadanau@hotmail.com

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela informa que la siguiente obra de Publicaciones McGraw-Hill se encuentra disponible en nuestra Biblioteca.

BEREK, GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA PRÁCTICA

Autor: Berek

624 páginas

EDICION 4

Tapa Dura

2006

I.S.B.N: 970-10-5742-2

- Este libro se escribió para brindar una guía práctica para las estrategias actuales de valoración y tratamiento de pacientes con tumores malignos preinvasivos e invasivos en los órganos genitales femeninos.
- Incorpora la información más reciente al tiempo que conserva el formato y el estilo básico de las ediciones previas, se divide en cuatro secciones: principios generales, sitios de enfermedad, tópicos médicos y quirúrgicos, y calidad de vida.
- Obra dirigida a residentes en ginecología, obstetricia y oncología