

Cambios degenerativos coriónicos asociados a malformaciones fetales del tubo neural durante el tercer trimestre del embarazo

Drs. *Olivar C Castejón S*, *Ángela J López G **, *Oliver C Castejón M***, *Luis M Pérez-Ybarra****, *Daniel Quiroz *****, *Osiris A Castejón S ******

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características de las vellosidades placentarias, sus vasos y espacio intervilloso.

Métodos: Estudio descriptivo, observacional, cualitativo-cuantitativo, retrospectivo, con muestreo no probabilístico de 6 placentas asociadas con malformación del tubo neural, analizadas mediante microscopía de luz comparadas en igual número de placentas no asociadas a malformación del tubo neural que sirvieron como controles. Los resultados se analizaron con la prueba de tendencia para datos correlacionados de respuesta dicotómica.

Ambiente: Laboratorio de Microscopía Electrónica, CIADANA, Facultad de Ciencias de la Salud, Maracay.

Resultados: Se observaron nódulos sincitiales, cambios fibrinoides, necrosis trofoblástica, edema, fibrosis estromal, trombosis, inflamación de la pared del vaso, un número de vasos de 4 a 6 por sección de vellosidad, calcificación intraluminal, daño de la pared del vaso, trombosis intervillosa y presencia mínima de células inflamatorias en las vellosidades observadas. Hubo diferencias significativas con respecto a edema y necrosis trofoblástica entre ambos grupos.

Conclusión: En el grupo de estudio una mayor proporción de edema y necrosis trofoblástica provocarían la eliminación de vellosidades cuyas placentas están con deficiencia placentaria indicando que aquellos cambios o agentes causales de la malformación fetal también estarían provocando anomalías en el desarrollo placentario.

Palabras clave: Vellosidad placentaria. Malformación tubo neural.

SUMMARY

Objective: To evaluate the features of placental villi, blood vessels and intervillous space.

Methods: Descriptive, of observation, qualitative-quantitative, retrospective and no probabilistic sampling study of 6 placentas associated to neural fetal malformation, analysed with light microscopy and compared with the same number of placentas no associated to neural tube defects as controls. The results were analysed with exact trend test for correlated binary data.

Setting: Laboratory of Electron Microscopy, CIADANA, Health Sciences Faculty, Maracay.

Results: Were observed syncytial knots, fibrinoid change, trophoblastic necrosis, edema, stromal fibrosis, thrombosis, inflammation of wall vessels, 4-6 number of vessels by section, intraluminal calcification, damage of wall vessels, intervillous thrombosis and minimal presence of inflammatory cells. There were significative differences between both groups in necrosis and edema.

Conclusion: In the study group a large proportion of edema and trophoblastic necrosis would eliminate villi whose placentas presented placental insufficiency indicating that those changes or causal agents of fetal neural defects are the same that are producing placental maldevelopment.

Key words: Placental villi. Neural tube malformations.

* Estudiante de la Maestría en el Posgrado de Morfología de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela. Prof. Asistente de Morfología del Dpto. de Ciencias Morfofisiológicas de la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua.

** Estudiante del 4to año de la Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua, Pasante del CIADANA.

***Prof. Asistente de Matemática, Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo-Núcleo Aragua.

****Histotecnólogo. Dpto. Morfología Normal y Patología. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua.

***** Prof. Titular de Bioestadística, Master en Informática Educativa, de la Facultad de Ciencias Veterinarias LUZ. Maracaibo - Edo. Zulia.

INTRODUCCIÓN

Los numerosos estudios realizados en Venezuela y otros países sobre malformaciones, en general, según se reporta en un estudio reciente (1), describen los aspectos anatomopatológicos fetales, los factores etiológicos, tipos de anomalías estructurales, métodos de diagnóstico, análisis de laboratorio y datos clínicos o epidemiológicos. En ellos las malformaciones del tubo neural asociadas con alteraciones de la morfología placentaria han sido escasas (2-4).

La amplia literatura que cubre el campo de las malformaciones hace poca referencia al embarazo y las anomalías fetales encontradas no se reportan asociadas con la morfología de las vellosidades placentarias. Nuestro interés no está en dilucidar los factores involucrados en la génesis de los defectos del tubo neural ya mencionados en un trabajo previo (5) sino en tratar de obtener las conclusiones válidas de las comparaciones sobre la presencia o ausencia de cada una de las doce variables o características de vellosidades, indicadoras de cambios estructurales, en un conjunto de placentas asociadas a fetos con defectos del tubo neural (cvafdt) y otro control sin las anomalías.

En los casos donde los niveles de alfafetoproteínas (AFP) se sobreponen con los valores encontrados entre la semana 16 y 18, por ejemplo, y se imposibilita el diagnóstico seguro de estos defectos del tubo neural la biopsia coriónica (CVS) transvaginal guiada por un sistema de TV y la posterior evaluación con la técnica a describir en este estudio, amplía el horizonte del conjunto de técnicas y procedimientos a utilizar en el diagnóstico (5).

La observación de las características obtenidas de las vellosidades, en estas condiciones adversas del desarrollo del tubo neural, tienen un valor diagnóstico para predecir la malformación cuando se utilizan conjuntamente con la determinación sérica de AFP. Los cambios degenerativos coriónicos estructurales a determinar son los correspondientes a la estructura de la vellosidad placentaria desde el punto de vista histopatológico, los concernientes al número de los vasos estromales y a los del espacio intervelloso. Estos serán descritos en seis tipos de malformaciones del tubo neural previamente diagnosticadas mediante los procedimientos ultrasonográficos de rutina y equipamiento adecuado, durante el tercer trimestre del embarazo. Estas características serán comparadas con las obtenidas de placentas que están en la misma semana(s) de gestación, sin malformación fetal, como grupo control, que nos permite una simultánea visión

o conteo de los cambios tanto en el grupo de estudio como en el grupo control. Identificadas las cvafdt se estudiarán los rasgos de la vellosidad indicativos de isquemia, hipoxia o mala perfusión vascular.

Actualmente la frecuencia al nacer de los defectos del tubo neural varía ampliamente de población en población, (0,5-60/10 000 recién nacidos vivos) según condiciones geográficas y características demográficas especiales pero fundamentalmente por programas alimentarios con ácido fólico e interrupción del embarazo (6).

En vista de que la mortalidad general por malformaciones congénitas a nivel mundial es de 2,9-10,0/100 000 habitantes ocupando Venezuela el segundo lugar en incidencia con una tasa de 9,2/100 000 habitantes (7) y considerando que los defectos del tubo neural tienen la tasa más elevada de todas las malformaciones congénitas, es de notable interés el análisis de la vellosidad placentaria para observar su comportamiento morfológico y comparar con aquellos casos donde ella se ve afectada por trastornos del comportamiento materno. De esta manera nos proponemos evaluar los cambios degenerativos coriónicos que ocurren en las placentas con cvafdt mediante técnicas de microscopía de luz comparando los mismos cambios con los ocurridos en el grupo control mediante un protocolo con doce variables o características indicadoras de cambios estructurales a la misma edad gestacional.

MÉTODOS

Se tomaron seis placentas en el grupo estudio, procedentes de embarazadas cuyo producto de la gestación 5 nacidos muertos y uno vivo cursaron con las siguientes anomalías del tubo neural: 1) malformación de Chiari tipo II, 24s. 2) anencefalia, 25s. 3) cráneo-raquisquisis/trisomía del par 18, 27s. 4) mielomeningocele lumbar, 38s. Nacido vivo 5) craneo, 39s. 6) mielomeningocele/hidrocefalia con múltiples malformaciones congénitas, 40s diagnosticadas mediante ecocoronogramas y relacionadas con el historial clínico correspondiente en un estudio descriptivo, no experimental. Los pesos de estas placentas cuando correlacionados con los respectivos pesos fetales indicaron restricción del crecimiento intrauterino. Igual número de placentas para el grupo control a la misma edad gestacional. En ambos grupos de placentas el árbol vellosa se observó durante el tercer trimestre, desde la semana 26 de gestación hasta la 40. Para conocer si estas vellosidades estaban en condiciones de hipoxia previamente se determinó,

mediante la microscopia de luz, daño veloso hipóxico extenso y corangiosis, ambos indicadores de hipoxia. Especímenes de placenta de cuatro biopsias tomadas de la región marginal abarcando placa coriónica y basal así como una de la región central fueron procesadas siguiendo la tinción con H & E. Cinco cortes de 5 μm de cada región fueron analizados. 10 láminas teñidas con H & E fueron observadas por cada placenta en ambos grupos. Las placentas fueron observadas siguiendo un protocolo diseñado con los siguientes rasgos a encontrar.

Vellosidades coriónicas: nudos sincitiales, cambios del fibrinoide, necrosis trofoblástica, edema, fibrosis estromal.

Vasos de las vellosidades: trombosis, inflamación de la pared del vaso, número de vasos, calcificación intraluminal, daño de la pared del vaso.

Espacio interveloso: trombosis intervelosa y células inflamatorias.

Para evaluar la extensión de las lesiones microscópicas se tomaron 20 campos por lámina con el objetivo de 40X para cada una de las características o variables del protocolo.

Todos estos caracteres se recolectaron en una base de datos considerados (+) si el carácter o variable está presente y (-) si estaba ausente. Para el conteo referido al número de vasos se consideró (+) cuando el corte transversal contenía de 4 a 6 vasos por vellosidad y (-) cuando el número era inferior a 4. De esta manera anotamos las frecuencias de presencia o ausencia de las variables. Como las observaciones o datos provenientes de cada placenta están correlacionados entre sí ya que provienen del mismo individuo los resultados serán analizados utilizando la prueba de tendencia para datos correlacionados de respuesta dicotómica (8) mediante el uso del software StatXact 8.0 with Cytel Studio para el programa Windows XP professional (9), el cual calcula los p-valores exactos para la prueba estadística mencionada mediante pruebas de permutación.

Daño veloso hipóxico extenso fue diagnosticado cuando una o más de las siguientes lesiones estuvieron presentes en más del 30 % de la vellosidad terminal: nódulos sincitiales aumentados, proliferación de células X, hipovascularidad velosa, fibrosis velosa y engrosamiento de la membrana basal trofoblástica. Diez campos a una magnificación de 10 X, de una lámina teñida con H & E, fueron vistos en cada una de las malformaciones en estudio para este propósito (10). Se diagnosticó corangiosis cuando más de 10 cortes de vellosidades tienen más de 10 secciones de vasos transversales vistas en su estroma con el objetivo de 10

X y se define como hiper-capilarización de vellosidad terminal (vt) y vellosidad troncal (vtr) terciaria con más de 10 capilares por sección transversal velosa (11). Los casos de placenta 3, 4 y 5 contaron con la cooperación del Dr. Edgardo Corral del Hospital de Rancagua, Chile.

RESULTADOS

En todos los casos de defectos del tubo neural o grupo estudio se encontró hipoxia en las vellosidades a diferencia de las del grupo control. En las placentas con cvafdtm pueden observarse los detalles de los cambios histopatológicos de las vellosidades captadas en las micrografías de luz que son expresivas de importantes rasgos morfológicos encontrados pero que no son específicas de la anomalía en la cual fueron tomadas las fotos lo que quiere decir que tales rasgos pueden observarse indistintamente en cualquiera de los defectos del tubo neural.

Vellosidades con vasos aneurismales fueron ocasionalmente observadas en vellosidades intermedias inmaduras (vii) mostrando en los otros vasos allí contenidos, cambios similares a los notados en las aterosclerosis (Figura 1). El sincitio casi ha desaparecido en vellosidades las cuales presentan una diversidad de grosor notándose que algunas de ellas parecen estallar (Figura 2).

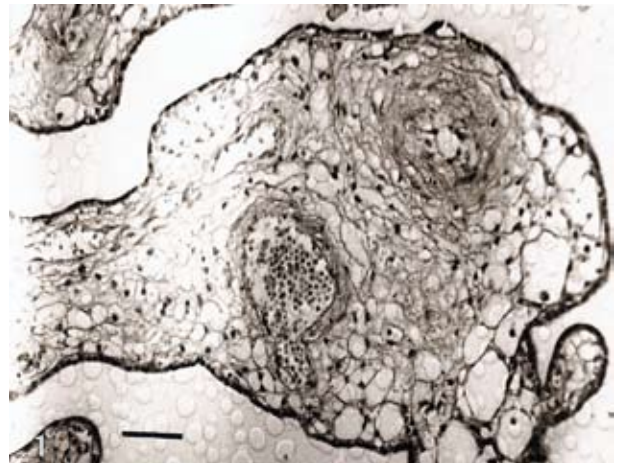


Figura 1. Vellosidad intermedia inmadura (vii) con un vaso aneurismal observándose en el lado superior derecho acentuado cambio degenerativo de la pared del vaso. H & E. Malformación de Chiari tipo II. Barra: 140 μm .

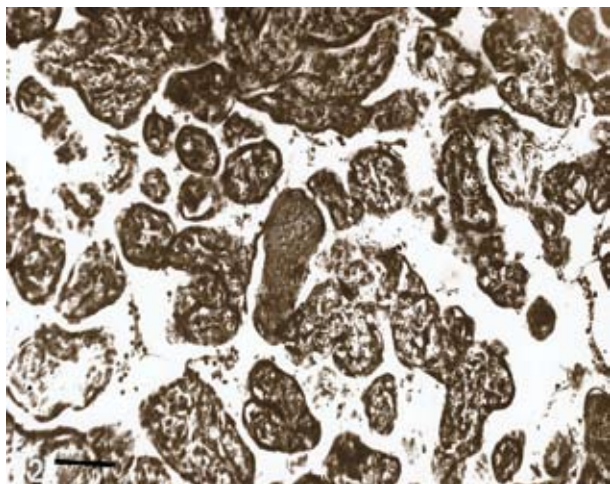


Figura 2. Vellosidad fibrótica, al centro, rodeada por vellosidades terminales en degeneración. H & E. Anencefalia. Barra: 140 μ m.

Una gran pérdida de la estructura estromal ha originado vellosidades vacías o fantasmales donde apenas se observa vestigios de trofoblastos que rodean lo que antes era una vellosidad íntegra (Figura 3). En vtr el edema ha provocado desaparición de la capa media en zonas afectadas por infartos (Figura 4). Núcleos del sincitio semejan haberse fusionado formando estructuras compactas en regiones de nódulos sincitiales asociados a vellosidades fibróticas (Figura 5). Algunas vii con interrupciones de la capa trofoblástica contiene diez o más capilares en su interior estromal con cambios vasculares tan severos notándose estos en vías de desaparición (Figura 6).

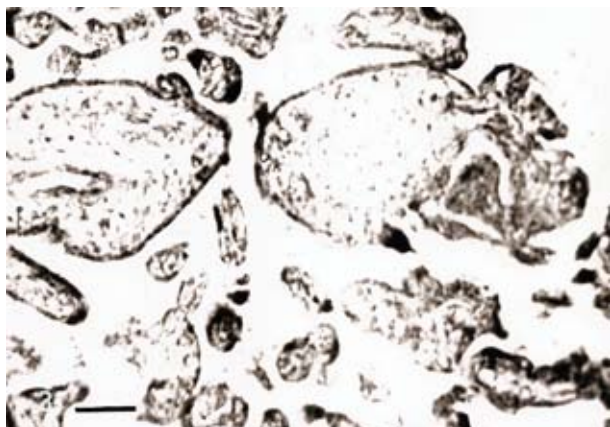


Figura 3. Las vellosidades, al centro, muestran edema subtrofoblástico y atrofia difusa. El trofoblasto se observa necrótico. H & E. Cráneo-raquisquisis y trisomía 18. Barra: 140 μ m.

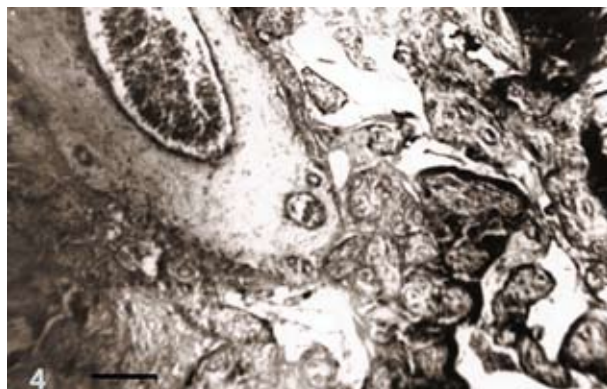


Figura 4. vtr con notable cambio vascular: edema de la media, cambios de la íntima y se observa una región de infarto placentario a la derecha. H & E. Mielomeningocele lumbar. Barra: 140 μ m.

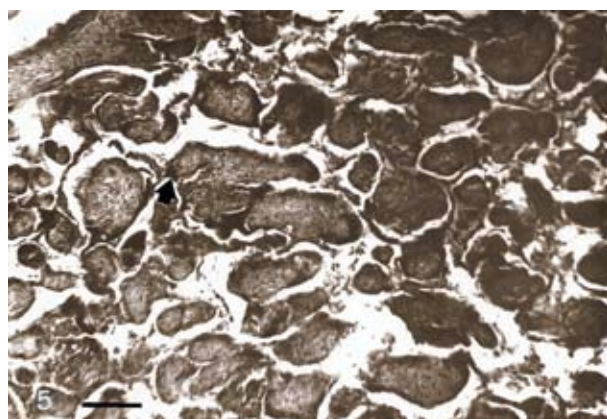


Figura 5. La cabeza de flecha señala un nódulo sincitial. Numerosas vellosidades fibróticas y avasculares se observan en el campo. Acraneo-exencefalia. H & E. Barra: 140 μ m.

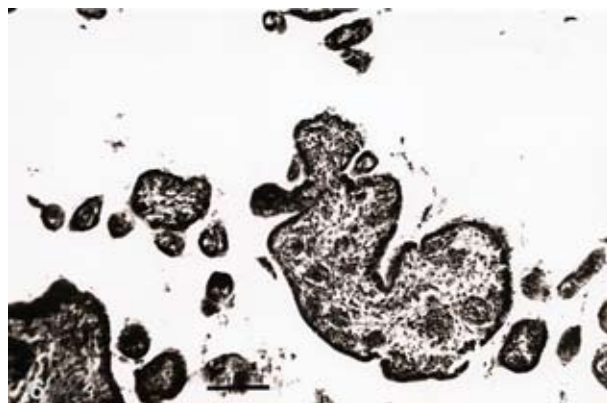


Figura 6. Región de vellosidad afectada por corangiomas. Mielomeningocele/hidrocefalia con múltiples malformaciones. H & E. Barra: 140 μ m.

Los resultados del análisis estadístico al aplicar la prueba de tendencia para datos correlacionados se resumieron en el Cuadro 1 el cual muestra las proporciones de frecuencia para cada variable buscada. El edema y la necrosis trofoblástica, solamente, según los p-valores, han mostrado que la diferente proporción observada ha sido significativa. Para las demás proporciones de las restantes características no se encontró significación alguna. Las diferentes proporciones de estas dos variables pueden observarse en los gráficos de las figuras 7 y 8 para los dos grupos. Una mayor proporción de cambio fibrinoide,

fibrosis estromal, calcificación intraluminal, daño de la pared del vaso, trombosis intervellosa y de células inflamatorias en el grupo estudio, como se indica en el Cuadro 1, nos sugiere mal desarrollo vellosa en él lo que habrá de contribuir con una mayor pérdida de sus vellosidades. La mayor trombosis intervellosa del grupo estudiado impide que la vellosidad capte nutrientes y gases, ocasionalmente inflamándose, dañando las paredes de sus vasos y expresando una calcificación distrófica mayor en el grupo con cvafdtm según Cuadro 1 observándose así menor número de vellosidades conteniendo de 4 a 6 vasos.

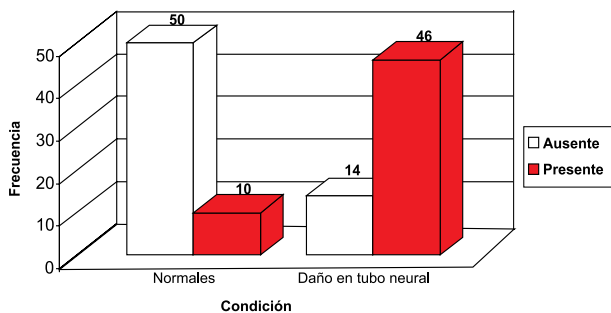


Figura 7. Frecuencia de edema en placentas asociadas a fetos normales y con daños en el tubo neural.

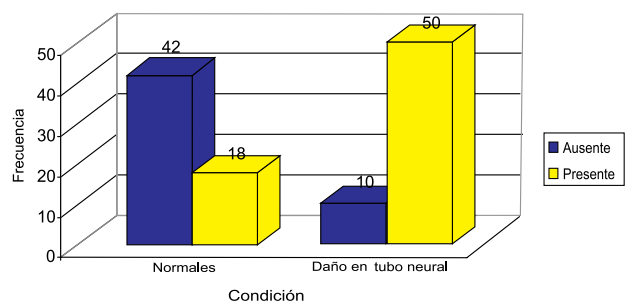


Figura 8. Frecuencia de necrosis trofoblástica en placentas asociadas a fetos normales y con daño en el tubo neural

Cuadro 1
Datos correlacionados de las variables del grupo de placentas con malformaciones y grupo control

| Variables | Proporción grupo de malformaciones | Proporción grupo control | P- Valor |
|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|----------|
| Nudos sincitiales | 0,5500 | 0,7833 | 0,3480ns |
| Cambios fibrinoides | 0,9000 | 0,8667 | 0,9097ns |
| Necrosis trofoblástica | 0,8333 | 0,3000 | 0,0210* |
| Edema | 0,7667 | 0,1667 | 0,0126* |
| Fibrosis estromal | 0,7667 | 0,6333 | 0,5584ns |
| Trombosis | 0,3333 | 0,6333 | 0,6698ns |
| Inflamación de la pared del vaso | 0,0167 | 0,0333 | 1,0000ns |
| Número de vasos | 0,8667 | 1,0000 | 0,1818ns |
| Calcificación intraluminal | 0,1667 | 0,0667 | 1,0000ns |
| Daño de la pared del vaso | 0,3500 | 0,1667 | 0,4406ns |
| Trombosis intervellosa | 0,2500 | 0,1000 | 0,4310ns |
| Células inflamatorias | 0,0167 | 0,0000 | 1,0000ns |

* Con diferencias significativas
ns: Sin diferencias significativas

DISCUSIÓN

El significado de la investigación placentaria en las malformaciones congénitas del tubo neural ha sido enfatizado. El grupo de placentas con cvafdt n lo hemos considerado como si estuviese bajo el impacto de los mismos agentes causantes de las anomalías. El segundo grupo por no estar asociado con fetos anómalos del tubo neural nos sirvieron como control. En el primero, el comportamiento de las doce variables no había sido descrito hasta la fecha, siendo ésta la primera estimación estadística realizada al respecto. Estos resultados pudieran ser la expresión fenotípica de los mismos agentes causales de las malformaciones fetales como indicaremos más adelante. De acuerdo con los resultados observados en el Cuadro 1 una mayor presencia de nódulos sincitiales en el grupo normal se debe a que en la placenta normal el árbol vellosa está bien ramificado, en el grupo estudio se han perdido ramales de vellosidades por la hipoxia existente que incrementa la necrosis trofoblástica que a su vez termina por originar vellosidades fibróticas al morir los vasos por deficiencia en la captación de nutrientes (11). Por otro lado estos fetos con anomalías genéticas no tienen fuerza para hacer circular sangre en las vellosidades y éstas terminan, al trombosarse, degenerando.

Cortez y Muñoz (13) en su estudio histopatológico de 60 placentas analizadas debido a complicaciones maternas o fetales, han llegado a similares resultados al analizar la placenta en tres casos de malformaciones donde encontraron vellosidades avasculares, corangiosis e inflamación.

La posible pérdida de vellosidades en el grupo con cvafdt n es debida probablemente a una mala perfusión placentaria por disminución del flujo sanguíneo provocada por trombosis intravellosa e intervallosa. Esta última se ha correlacionado con movimientos vigorosos fetales (13). Las malformaciones fetales son anomalías que contribuyen con las trombosis intervallosa (11). Asimismo la hipoxia se deduce de la congestión vascular y la presencia de corangiosis (14) que también fue vista durante las observaciones. El grupo estudiado afectado por aneuploidías parciales o totales (15,16) tiene impedida la normal maduración del árbol vellosa pues éste depende del desarrollo del sistema excretor urinario el cual está congénitamente mal formado. El edema, que resultó con diferencias significativa en ambos grupos por trombosis intervallosa e intravellosa (17), provoca mala perfusión vascular evidenciada al interrumpirse el flujo de nutrientes por necrosis trofoblástica que

posteriormente dañaría la pared de los vasos.

Al desaparecer los vasos, la fibrosis estromal encontrada es indicativa de mala perfusión fetal y riesgo elevado de muerte fetal. Además, nos advierte que hay daño intrauterino del feto (11). La cantidad apreciable de cambio fibrinoide, en el grupo de estudio, proceso que se origina desde el inicio del embarazo (18), pudiera estar provocado por isquemia de la vellosidad reemplazando al dañado sincitio, como transporte o barrera inmune. Cuando el edema es notable la hipoxemia fetal resultante daña los pulmones y otros órganos fetales que provocarán su muerte. Edema e hipoplasia trofoblástica se observa en fetos aneuploides con problemas cardiovasculares (19). El elevado número de vasos por corte transversal de vellosidad es evidencia de que en ambos grupos las vellosidades evolucionan con hipoxia.

La corangiosis como reacción placentaria ante esta última puede llevar a la muerte fetal (14) y es indicativa de muy baja hipoxemia tisular o hipoperfusión placentaria crónica (18, 21). Todo esto es indicativo de daño hipóxico acentuado (10). La placenta ha llegado a su máximo desarrollo a las 40 semanas de gestación siendo una condición que agrava el cuadro morfológico. Anomalías del desarrollo del sistema circulatorio fetal han sido asociadas con malformaciones fetales. Fetos con problemas cardíacos o circulatorios no tienen la fuerza suficiente para hacer circular la sangre a través de las vellosidades placentarias. Los eritrocitos sufren estasis a nivel endotelial y se inicia la degeneración del componente vascular de la vellosidad en este estudio demostrada.

Fetos acardíacos, por efecto de la isquemia y la hipoxia, generan malformación del sistema nervioso central con la consecuencia de disturbios de perfusión placentaria que provoca a su vez deficiencia nutricional y suministro de oxígeno con implicaciones en el patrón de la anomalía (21). Estos datos soportan el concepto de que la estructura y función de la placenta está determinada, en gran parte, por el cariotipo fetal lo que explica la morbilidad y mortalidad vista en estos fetos (22).

La mayor proporción de calcificación en el grupo con cvafdt n nos sugiere que la mineralización histológica de la vellosidad es un hallazgo que parece ser exclusivo de los fetos que van hacia una muerte segura (23). La presencia del edema en esas placentas pudiera ser asignada también a mutaciones genéticas responsables de estas severas malformaciones, así por ejemplo, se conoce que cambios del gen L1-CAM está asociado con la hidrocefalia (24) o bien, a procesos

de trombosis y alteraciones de macromoléculas transmembranales a nivel del trofoblasto o amnios como recientemente ha sido sugerido (25).

Estos cambios degenerativos también se observan asociados a desórdenes hipertensivos que afectan el componente materno de la placa basal (26,27). De manera que se comporta de forma similar indicándonos que no son específicas de las alteraciones placentarias asociadas a las malformaciones del tubo neural.

Edema y trombosis de vellosidades placentarias asimismo se describen en trabajos que correlacionan estudios ultrasonográficos que muestran daño de la sustancia blanca cerebral en recién nacidos prematuros con estudios histopatológicos de la placenta (28).

Ellos son indicativos de daño hipóxico vellosos extenso y mala perfusión placentaria de interés para el entendimiento del diagnóstico posnatal en las malformaciones del tubo neural. Numerosos factores han sido mencionados que se asocian a los defectos del tubo neural como alteraciones cromosómicas, síndromes genéticos polimalformativos, factores ambientales, estado socioeconómico, Pb en dieta o en las aguas, virus, altas temperaturas, ocupación de los padres, obesidad materna, nutrición materna, avitaminosis, consumo de drogas, diabetes mellitus, rubéola, hipertiroidismo materno, talasemias, gestación múltiple, edad materna avanzada o precoz, estrés psico-social, etc. (6). Ante este patrón multifactorial de transmisión desconocido, con interacción de múltiples genes y factores ambientales el embrión o feto queda afectado y la placenta también reacciona y se daña ante los efectos adversos de la genética y del ambiente ya que tanto placenta como feto se han originado de un mismo cigoto.

Esta pérdida de vellosidades deducida en el grupo estudio por la necrosis trofoblástica y el edema nos indica una deficiencia o disfunción de la transmisión placentaria que impide el normal desarrollo de un feto que ya está malformado.

En conclusión, una serie de cambios degenerativos que afectan la vellosidad y al espacio intervilloso han sido cualitativa y cuantitativamente descritos enfatizando sobre el significado de las alteraciones placentarias asociadas a las malformaciones del tubo neural fetal como inespecíficas, comunes al grupo estudiado y control, pero de interés para el diagnóstico cuando se complementan con la determinación de AFP séricas durante el embarazo.

AGRADECIMIENTOS

A las Técnicas Carmen Mendoza y Dolores Madera del Servicio de Anatomía Patológica del

Hospital Central de Maracay por el procesamiento de muestras con H & E, al Dr. Edgardo Corral del Hospital Rancagua, Chile por el envío del material placentario 3,4 y 5. A la Coordinación Administrativa de la Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua, por el fondo fijo institucional para el CIADANA. A la T.S.U. Laury Rosely de Ovalles por transcribir el manuscrito.

REFERENCIAS

1. Castejón OC, Molinaro M, Quiroz D. La vellosidad placentaria en la malformación de Chiari tipo II. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2005;65:23-28.
2. Berge BS. The placenta in anencephali. *Gynaecologia.* 1965;159:359-364.
3. Batson JL, Winn K, Dubin NH, Parmley TH. Placental immaturity associated with anencephaly. *Obstet Gynecol.* 1985;65:846-847.
4. Tapp E. Basement-membrane calcification in the placenta. *J Pathol.* 1969;99:333-335.
5. Castejón OC, Robles N, Morett V. La vellosidad placentaria en caso de meroanencefalía. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1999;5:251-256.
6. Acuña JM, Corral E. Epidemiología de los defectos congénitos del tubo neural. En: Corral SE, Sepúlveda LW, editores. *Defectos congénitos del tubo neural.* Rancagua: Ediciones Taller Dos; 2006.
7. Perales I, Ramos Y, Perfetto P, Mendoza E, González F, Suárez J. Sirenomelia asociada a defectos del tubo neural. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:127-130.
8. Corcoran C, Ryan L, Senchaudhuri P, Mehta C, Patel N, Molenberghs G. An exact trend test for correlated binary data. *Biometrics.* 2001;57:941-948.
9. SatXact 8. User manual. Cambridge: Cytel software; 2007:1303.
10. 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.
11. Lewis SH, Perrin E. *Pathology of the placenta.* Nueva York: Churchill Livingstone; 1999:16-22.
12. Cantle SJ, Kaufmann P, Luckardt M, Schweihart G. Interpretation of syncytial sprouts and bridges in the human placenta. *Placenta.* 1987;8:221-234.
13. Cortez H, Muñoz H. Utilidad clínica del estudio anatomopatológico de la placenta en el hospital universitario San Vicente de Paul. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007;58:60-64.
14. Sheehan MM, Kealy WF, Mundow LS. Placental chorioangiomas associated with fetal death-a case report. *Int J Med Sci.* 1990;159:249-250.
15. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects(II): Partial aneuploidy. *Taiwan J*

- Obstet Gynecol. 2007;46:336-351.
16. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural defects(I): Full aneuploidy. Taiwan J Obstet Gynecol. 2007;46:325-335.
 17. Redline RW, Pappin A. Fetal thrombotic vasculopathy: The clinical significance of extensive avascular villi. Human Pathol. 1995;28:80-85.
 18. Roberts L, Sebire NJ, Fowler D, Nicolaides KH. Histomorphological features of chorion villi at 10-14 weeks of gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancies. Placenta. 2000;21:678-683.
 19. Jauniaux E, Hustin J. Chromosomally abnormal early ongoing pregnancies: Correlation of ultrasound and placental histological findings. Human Pathol. 1998;29:1195-1199.
 20. Schwartz DA. Chorangiomas and its precursors: Underdiagnosed placental indicators of chronic fetal hypoxia. Obstet Gynecol Surv. 2001;56:523-525.
 21. Laure-Kamionowska M, Malinska D, Derewosky D, Piekarski P, Raczowska B. Effects of ischaemia and hypoxia on the development of the nervous system in acardiac foetus. Folia Neuropathol. 2004;42:227-233.
 22. Kuhlmann RS, Werner AL, Abramowicz J, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Placental histology in fetuses between 18 and 23 weeks of gestation with abnormal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:1264-1270.
 23. Pierce BT, Martín LS, Hume RF, Calhoun BC, Muir Padilla J, Salafia CM. Relationship between the extent of histologic villous mineralization and stillbirth in aneuploid and euploid fetuses. J Soc Gynecol Investig. 2002;9:290-293.
 24. Forestier F. Molecular genetics of central nervous system malformations. Childs New Syst. 2003;19:440-443.
 25. Castejón OC, Ali SK, Canache CL. El edema de la vellosidad placentaria en los casos de muerte fetal. Gac Méd Caracas. 2006;114:291-299.
 26. Castejón OC, Molinaro VM. Cambios degenerativos coriónicos y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normoinsera. Gac Méd Caracas. 2003;111:117-122.
 27. Castejón OC, Molinaro VM. 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.
 28. Balanian NC, Mazzitelli NG, Solana C, Dinerstein A. Patologías placentarias y lesiones de la substancia blanca cerebral detectadas por ultrasonografía en recién nacidos prematuros de muy bajo peso dentro de las 72 horas de vida. Rev Hosp Matern Inf Ramón Sarda. 2007;26:64-72.

Correspondencia: Prof. Olivar C Castejón.
Laboratorio de Microscopia Electrónica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua. Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA), Maracay, Apdo. 4944. olivar_ciadanauc@hotmail.com. Telf.: 0243-2713305 Ext. 102 Fax: 2713312.

El ACOG y el requerimiento de la vacuna contra el VPH a las niñas y mujeres inmigrantes

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) se unió a más de 100 organizaciones que representan los derechos de los inmigrantes, derechos de las mujeres, salud pública, medicina y justicia reproductiva para solicitar al Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) la remoción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) de la lista de inmunizaciones requeridas para las inmigrantes femeninas que solicitan residencia permanente o entrada a Estados Unidos. El ACOG también apoya la solicitud que el CDC dirigió a la Oficina de Ciudadanía y los Servicios de Inmigración de suspender el requerimiento de la vacunación anti VPH a las inmigrantes que solicitan ajuste de su estado de inmigración o para obtener visas americanas.

En una carta del 25 de enero dirigida al Dr. Richard Besser, director del CDC, el ACOG junto con otras organizaciones mostraron una vocería colectiva en oposición al requerimiento reciente de que las inmigrantes femeninas con edades entre 11 y 26 años deberían ser inmunizadas contra el VPH. El requerimiento finalizó en julio 2008 y tomó efecto en agosto. Las organizaciones que solicitaron que el CDC se dirigiera al Comité Asesor en Prácticas de Inmunización (ACIP) para modificar su recomendación de establecer la vacunación anti VPH como obligatoria para las inmigrantes. El ACIP recomendó en 2007 que la vacuna contra el VPH se administrara a las mujeres en edades entre 11 y 26 años en Estados Unidos. Esta recomendación se convirtió automáticamente en un requisito para las posibles inmigrantes cuando el gobierno actualizó su lista de vacunación en julio 2008.

Continúa en pág. 34...