



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA



SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA

PROYECTO TERMINAL

**“HALLAZGOS HISTOLÓGICOS QUE SUGIEREN ALTERACIONES
CROMOSÓMICAS, ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA E INFECCIONES EN LOS
ABORTOS DE PRIMER TRIMESTRE”**

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

SANDRA PÉREZ HERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ASESORES DEL PROYECTO TERMINAL

**M.C.ESP. MARIA DE LA LUZ CRUZ HINOJOSA
ASESORA CLINICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.C.ESP. SONIA OMAÑA HERNÁNDEZ
ASESORA DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**DR. EN C. MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

**“HALLAZGOS HISTOLÓGICOS QUE SUGIEREN ALTERACIONES CROMOSÓMICAS,
ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA E INFECCIONES EN LOS ABORTOS DE PRIMER TRIMESTRE”**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA”,QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

SANDRA PÉREZ HERNÁNDEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA.EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

DR.EN C. MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. GUILLERMO BARRAGAN RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECO OBSTETRICIA

M.C.ESP. MARIA DE LA LUZ CRUZ HINOJOSA
ASESORA DEL PROYECTO TERMINAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por guiarme y ponerme en el lugar en donde estoy el día de hoy, rodeándome de las personas que me han apoyado en culminar esta etapa de mi formación médica y de vida, enseñándome que la paciencia, dedicación y amor son piezas fundamentales para llegar a mis metas.

A mis padres por el cariño y apoyo siempre en cada decisión tomada para lograr mis objetivos incluyendo los de mi formación académica y a mi hermano por las risas en los días difíciles.

A mis maestros que compartieron conmigo su sabiduría para la vida profesional y fuera del hospital, así como enseñarme a transmitir a mis compañeros los conocimientos aprendidos.

Gracias a los amigos que con empatía y cariño se volvieron familia, que me enseñaron a no renunciar y alegraron los días dentro y fuera de hospital.

Y gracias al hospital General de Pachuca, por ser mi casa estos años, por ser parte fundamental de mi formación, y el lugar donde conocí a grandes personas y profesionales.

INDICE	Página
Introducción	1
I. Antecedentes	2
II. Justificación	8
III. Objetivos	9
IV. Planteamiento del problema	10
IV.1 Pregunta de investigación	11
IV.2 Hipótesis	11
V. Material y métodos	12
V.1 Diseño de Investigación	12
V.2 Análisis de la información	12
V.3 Ubicación espacio- temporal	12
V.3.1 Lugar	12
V.3.2 Tiempo	13
V.3.3 Persona	13
V.4 Selección de la población de estudio	13
V.4.1 Criterios de inclusión	13
V.4.2 Criterios de exclusión	13
V.4.3 Criterios de eliminación	13
V.5 Determinación del tamaño de la muestra y muestreo	14
V.5.1 Tamaño de la muestra	14
V.5.2 Muestreo	14
VI. Marco teórico	15
VII. Aspectos éticos	18
VIII. Recursos humanos, físicos y financieros	18
IX. Resultados	19
X. Discusión	31
XI. Conclusiones	32
XII. Recomendaciones	33
XIII. Bibliografía	34
XIV. Anexos	38

INTRODUCCIÓN

El aborto espontáneo es un importante problema de salud pública. Se han propuesto diversas etiologías que incluyen anomalías cromosómicas, anomalías uterinas, enfermedad endocrina, autoinmune, anomalías aloinmunes, trombofilia e infección. Los primeros estudios de abortos espontáneos en los años 70 a 80 demostraron una asociación con alteraciones cromosómicas, con tasas de anomalías de alrededor de 40-50% actualmente han informado tasas más altas de hasta 60% el motivo de este cambio no está claro, pero podría reflejar una mejora en la metodología de reenvío de muestras para su estudio histopatológico y/o la introducción de metodologías moleculares que pueden hacer que sea más probable que se diagnostiquen anomalías cromosómicas

Se realizó un estudio de tipo transversal, analítico, se revisaron los reportes de patología de pacientes que ingresaron en el periodo de enero 2018 a enero 2019 con diagnóstico de aborto y que fueron tratadas con evacuación uterina, y se correlacionaron para identificar la causa del aborto de acuerdo a los hallazgos descritos en la bibliografía.

Esto para caracterizar cuáles son los hallazgos histológicos que sugieren alteración cromosómica, enfermedad trofoblástica e infecciones en abortos de primer trimestre.

Según los hallazgos histopatológicos las características morfológicas más frecuentes fueron: 73.5% proliferación trofoblástica, variaciones en la forma y tamaño vellosidades coriales (44.4%), cambios hidrópicos (35.9%), principalmente; de acuerdo a su presencia podemos sugerir la causa del aborto.

Es importante mencionar que en el 41% de las pacientes no fue posible identificar una causa del aborto a pesar de realizar la revisión histopatológica de las muestras, y siendo identificada solo en un 59% la causa sugerente del resto de muestras.

I. ANTECEDENTES

Incidencia

La frecuencia de pérdida temprana de embarazo reconocida clínicamente para las mujeres de 20 a 30 años es de 9-17%, y esta tasa aumenta considerablemente; 20% a la edad de 35 años, 40% a los 40 años y 80% a los 45 años.¹

El comité promotor de "Maternidad sin Riesgo" (conformado por un grupo plural y multidisciplinario constituido por ocho organismos gubernamentales, ocho organizaciones de la sociedad civil, seis agencias internacionales de cooperación y nueve comités estatales), estima que en México ocurren aproximadamente 4,200,000 embarazos por año, de los cuales solamente 60% llega a término de la gestación; los demás embarazos terminan con abortos espontáneos o abortos inducidos.

En el hospital General Pachuca, en un año, comprendido del periodo de enero del 2018 a enero 2019, se identificaron 130 pacientes que ingresaron por el servicio de urgencias para atención del aborto que se encontraban en el primer trimestre del embarazo.

Etiología

Aproximadamente el 50% de todos los casos de aborto espontáneo se deben a anomalías cromosómicas.² Se detectan en las muestras de tejido después del aborto.³ Algunos autores refieren rangos entre 20 y 40% de todas las pérdidas gestacionales espontáneas del primer trimestre tienen alteraciones cromosómicas; de éstas, 52% son trisomías, y las más frecuentes son las de los cromosomas 16, 22 y 15; 18% son monosomías, 22% poliploidías y 7% otro tipo de alteraciones estructurales o mosaicismos.^{4,5}

Factores de riesgo

Se ha demostrado que el riesgo de aneuploidías aumenta proporcionalmente al incremento del número de abortos previos^{6,7} y las anomalías numéricas, principalmente las trisomías libres, se asocian a edad materna avanzada.^{8,9}

Un estudio epidemiológico prospectivo de Jurkovic encontró que el riesgo de aborto espontáneo es de 15% o menor en mujeres de 34 años, pero se incrementa al 25% en edades de 35 a 39 años, 51% en mujeres de 40 a 44 años y mayor del 90% en mujeres de 45 años o mayores.³

Histopatología del aborto espontáneo

Las vellosidades coriónicas se desarrollan a partir del corion y entran en el endometrio en forma de proyecciones microscópicas y contiene capilares para el flujo sanguíneo y la transferencia de nutrientes de la madre al feto ¹⁰.

Las malformaciones congénitas se definen como un conjunto de defectos físicos, genéticos y químicos presentes al momento de nacer, cuya etiología es diversa y su manifestación simple o compleja.¹¹ En su mayoría estas alteraciones pueden ser diagnosticadas por ultrasonografía, existen otras que no pueden ser precisadas.¹² El parénquima placentario está representado por las vellosidades coriales¹³ las cuales durante el curso de la gestación pueden presentar cambios regresivos o degenerativos, cuando están lesionadas afectan a una gran proporción de vellosidades se puede comprometer el desarrollo normal del feto provocando malformaciones estructurales.

En la población general,¹⁴ las anomalías cromosómicas constituyen un importante problema sanitario. La incidencia de anomalías cromosómicas graves es aproximadamente de 1 de cada 200 nacidos vivos (0,6%); 1 de cada 20 muertes perinatales (5%) y 1 de cada 2 en abortos espontáneos (50%).¹⁵

Las anomalías cromosómicas más comunes son las trisomías autosómicas (trisomía 21, trisomía 18 y trisomía 13) y cuatro tipos de aneuploidías sexuales: síndrome de Turner (45, X), Síndrome de Klinefelter (47, XXY), 47, XYY y 47, XXX. La triploidía y tetraploidía ocurren en un pequeño número de casos, particularmente en abortos espontáneos.¹⁵

Cariotipos anormales sin vellosidades dismórficas:

Características microscópicas: los embarazos anembrionicos generalmente muestran características indicativas de un saco coriónico indicativo de primer trimestre (corion delgado y vellosidades escasamente ramificadas e incompletamente vascularizadas, ambos mostrando estroma edematoso sin colágeno). Las vellosidades distales carecen de vasos fetales, resultando en degeneración hidrópica debido a función trofoblástica continua, transporte de fluidos y electrolitos al estroma de la circulación materna. En casos de retención prolongada, vellosidades avasculares uniformemente hidrópicas se convierten a vellosidades fibróticas/hialinizadas uniformes. Este fenotipo se observa en un 18% de los abortos con un cariotipo anormal comparado con un cariotipo normal.^{16,17}

Implicaciones pronósticas: una pérdida gestacional temprana esporádica con cariotipo anormal y sin características dismórficas se asocia a buen pronóstico para futuros embarazos. Una excepción sería en casos con translocación parental. Pérdidas recurrentes pueden reflejar defectos genéticos en la meiosis o mosaicismo gonadal parental.

Cariotipo anormal con características dismórficas:

Características microscópicas: características dismórficas específicas incluyen las siguientes: contorno irregular de vellosidades caracterizadas por invaginaciones festoneadas que afectan el árbol veloso distal.^{16,18} Inclusiones trofoblásticas que representan ocasionalmente una sección oblicua de las vellosidades trofoblásticas y caen dentro del estroma debido a un incremento en la tasa proliferativa del interior del trofoblasto relativo a la capa externa del sincitiotrofoblasto. Células estromales vellosas aisladas con cariomegalia nuclear, es más común en triploidías o poliploidías de alto orden.^{16,19} Pueden ser de cualquier origen trofoblástico u histiocítico. Patrón vascular anormal usualmente se manifiesta como un laberinto, red capilar, pero con aislada ramificación de capilares vellosos, sinusoides venosas dilatados, y/o inusualmente grandes vasos.^{16,20,21} Cisternas vellosas que representan el aclaramiento de células estromales de la porción central de vellosidades hidrópicas, llevando a un manto estromal debajo de las vellosidades trofoblásticas. Hiperplasia trofoblástica puede ser visto con severas anormalidades cromosómicas incluyendo trisomías 7, 15 y 22; monosomías x y triploidia diandrica.^{16,22}

Mola hidatiforme parcial:

Es una de las dos formas de embazo molar en el cual existe una proliferación del trofoblasto patológica que forma vellosidades coriónicas molares.^{23,24,25} Aunque la mola parcial comparte algunas características genéticas e histológicas con la mola completa, el potencial de resultados clínicos adversos es significativamente menor.

Una mola parcial es una de las formas de enfermedad trofoblástica gestacional en donde ocurre un desarrollo embrionario sustancial. Aunque la actividad cardíaca fetal puede observarse, hay un alto grado de pérdidas intrauterinas, usualmente a las 8-9 semanas

de gestación.²³ Por consiguiente, una mola parcial a menudo se presenta como sangrado tardío de primer trimestre y tamaño uterino pequeño para la edad gestacional estimada.^{23,26} el riesgo de mola parcial es de 1 a 3 por 1,000 nacimientos vivos. 3-5,6) Como en la mola completa, el problema fundamental es un desbalance en la contribución genética de ambos padres.^{23,27} Ambas formas de mola hidatiforme tienen exceso de material hereditario paterno. La distinción clave entre molas parciales es la retención de al menos un material haploide materno. La forma más común de mola parcial es una triploidía (por ejemplo, tener 69 cromosomas).

Características histológicas: es clásicamente descrita por presentar entremezclado de poblaciones de vellosidades coriales diferentes en tamaño y forma. Una de las poblaciones mezcladas relativamente normal; sin embargo, las vellosidades en la otra población son distintivamente alargadas y tienen y tienen contornos festoneados.^{23,28} La proliferación del trofoblasto es ligeramente atípica respecto a las vellosidades normales.

Mola hidatiforme completa:

Es el producto de una fertilización aberrante. Según la edad gestacional aumente, las vellosidades molares crecen uniformemente a un tamaño macroscópico que forma quistes parecidos a racimos de uva. Esta alteración ocurre a un ritmo ligeramente menor que 1 en 1000 embarazos en estados unidos 3-33,34. Pero esta es substancialmente mayor en centro América y Asia.

La patogénesis propuesta: después de una investigación considerable, la mola completa puede ser dividida en 2 grupos: androgenética y biparental. La mayoría de las molas son diploides y un pequeño número tetraploídes. La regulación anormal genética es debida a una metilación aberrante del DNA.

Características microscópicas: las molas completas exhiben un rango de hallazgos histológicos que dependen de la edad gestacional. Primero, vellosidades grandes e hidrópicas que pueden ser visibles macroscópicamente. Así como el edema de las vellosidades debido a la degeneración del estroma y la proliferación trofoblástica, cavitación central es frecuente. Las cisternas resultantes están llenas con fluido claro proteináceo. La atipia del trofoblasto es común. Con raras excepciones puede

encontrarse células rojas nucleadas auscentes.^{23,29,30} No se encuentra desarrollo embrionario a diferencia de la mola parcial.

El desarrollo del fenotipo hidrópico es progresivo según avanza la gestación, *Keep et al*; describieron las características histológicas en una mola completa “temprana”.³¹ Sus vellosidades no son hidrópicas, pero tienen formas características con contornos festoneados o en nudillo. Las invaginaciones del trofoblasto dentro de las vellosidades coriales en el estroma son descritas como parecidas a palomitas o coliflor, y dedos de los pies. El estroma de las molas tempranas es remarcablemente hipercelular y compuesto por matriz extracelular mixoide. Las características clave de una mola completa temprana son invaginaciones estrechas del trofoblasto, estroma prominente mixoide azul, y frecuente degeneración estromal.

Implicaciones pronósticas: la incidencia reportada en la malignidad del trofoblasto después de una mola completa varía desde 15 a 20 %. La detección temprana de hormona gonadotrofina coriónica (HGC), no ha alterado la incidencia, pero la detección temprana y los niveles bajos de HGC son factor favorable para una paciente^{23,32} . Las variedades malignas incluyen mola invasiva, embarazo molar metastásico y coriocarcinoma.

Los embarazos molares de bajo riesgo pueden ser tratados con evacuación uterina y monitoreados con cuantificación de gonadotropina coriónica seriada por al menos 6 meses después de alcanzar niveles indetectables, mientras que las pacientes con embarazo molar de alto riesgo se les puede ofrecer una dosis profiláctica de quimioterapia (como metotrexate o actinomicina D)^{23,33}

Infecciones

Características microscópicas: la afectación no uniforme del parénquima placentario es una característica distintiva que distingue la villitis de etiología desconocida de la villitis de etiología infecciosa. La afectación no uniforme del parénquima usualmente es histológicamente normal. Las vellosidades están afectadas por un infiltrado linfohistiocítico, además se presentan neutrófilos y granulomas. La presencia de estos 2, particularmente multifocal, debe ser sospechoso de una etiología infecciosa. Similarmente las células plasmáticas pueden ser parte de villitis de etiología desconocida.

Su presencia debe alertar al patólogo de potenciales causas infecciosas incluyendo sífilis y citomegalovirus. También se han demostrado presencia de células plasmáticas en presencia del virus del zika ³⁴.

La villitis de etiología desconocida se debe distinguir de la villitis de origen infeccioso. Este último en ocasiones incluye una infiltración más prominente en las vellosidades por neutrófilos, células plasmáticas, y/o (menos común) granulomas, además de linfocitos y macrófagos³⁴.

La investigación de productos de la concepción, tienen el potencial de dilucidar la etiología y guiar la consejería clínica y cuidados para optimizar futuros embarazos. Por ejemplo, la consejería genética puede ser fomentada si uno o ambos padres tienen un riesgo hereditario de pérdida gestacional. Mujeres con evidencia de depósitos de fibrina inter vellosa pueden beneficiarse del uso de aspirina o anticoagulación³⁵. De acuerdo a Halit (2018) se sugiere el método de la evaluación de vellosidades coriales de manera sistemática identificar los hallazgos histopatológicos que ayuden a determinar etiología de estos³⁵.

II.- JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en el mundo se estima que se presentan de 40-50 millones de abortos por año, que corresponden a 125,000 abortos por día. La pérdida espontánea del embarazo tiene una ocurrencia sorprendentemente común. Mientras aproximadamente el 15% de todos los embarazos reconocidos clínicamente resultan en pérdida, hay muchos más embarazos que fallan antes de ser reconocidos clínicamente. Solo el 30% de todas las concepciones resultan en un nacimiento vivo. Aproximadamente el 80% de todos los casos de pérdida de embarazo ocurren dentro del primer trimestre.

La frecuencia de pérdida temprana de embarazo reconocida clínicamente para las mujeres de 20 a 30 años es de 9-17%, y esta tasa aumenta considerablemente; 20% a la edad de 35 años, 40% a los 40 años y 80% a los 45 años. La evaluación patológica del tejido de aborto espontáneo es una fuente de conocimiento sin explotar. La información reportada por el patólogo es de utilidad clínica para delinear la etiología o predecir el riesgo de recurrencia.

El objetivo principal del examen histopatológico de los productos después de los abortos espontáneos durante el primer trimestre es confirmar la presencia de embarazo intrauterino y descartar la presencia de patologías que requieran de un tratamiento adicional.

En el presente trabajo, la evaluación de las muestras histopatológicas de abortos de primer trimestre, tendrán como fin caracterizar los hallazgos ya descritos por la literatura y de ser compatibles, identificar las principales causas de abortos en este hospital así como conocer que pacientes podrían requerir un seguimiento en la consulta para brindar tratamiento acorde a sus resultados, ya sea por detectar causa infecciosa, por enfermedad trofoblástica o por otras lesiones histopatológicas identificadas en alteraciones genéticas.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar los hallazgos histológicos que sugieren alteraciones cromosómicas, enfermedad trofoblástica e infecciones en los abortos de primer trimestre en el periodo enero 2018- enero 2019 del Hospital General de Pachuca.

Objetivos específicos:

- 1.- Caracterizar los hallazgos histológicos que sugieren alteraciones cromosómicas.
- 2.- Caracterizar los hallazgos histológicos que sugieren infección.
- 3.- Caracterizar los hallazgos histológicos que sugieren enfermedad trofoblástica.
- 4.- Identificar los abortos de los que podemos sugerir la causa.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según el boletín médico del Hospital Infantil de Mexico, en 2012, refiere que el aborto como causa de muerte materna en México es poco notorio dentro de las estadísticas vitales (6% según los datos del INEGI para 2009). Sin embargo, de acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, dicho porcentaje es de 13% de la mortalidad materna global y de 24% en la región de América Latina. Es importante destacar que, en apoyo a la afirmación anterior, las cifras de incidencia de abortos (incluidas todas las causas) medidas a través de los egresos hospitalarios registrados por las instituciones del Sistema Nacional de Salud superaron los cien mil casos anuales durante el periodo 2004-2009; Según la guía de práctica clínica de mayo 2015, del Colegio Americano de Gineco Obstetricia, la incidencia del aborto es común, ocurriendo en el 10% de los embarazos confirmados. Aproximadamente el 80% de todos los casos de abortos suceden durante el primer trimestre. Por lo que de acuerdo a la incidencia reportada en el hospital General de Pachuca de acuerdo a los censos del servicio de patología la mayor parte de estos abortos se encuentran en el primer trimestre de edad gestacional (hasta la semana 12.6). Es por este motivo, que se realizará este estudio en pacientes con pérdidas dentro de esa temporalidad del embarazo, y de acuerdo a los hallazgos identificar las principales causas para mantener seguimiento a estas pacientes y dar tratamiento específico en caso de ser necesario.

IV.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen hallazgos histológicos que sugieran alteraciones cromosómicas, enfermedad trofoblástica e infecciones en los abortos de primer trimestre en el Hospital General Pachuca?

IV.2 - HIPÓTESIS

Hipótesis:

A.- Hipótesis Alterna:

Existen hallazgos histológicos que sugieren alteraciones cromosómicas, enfermedad trofoblástica e infecciones en los abortos de primer trimestre.

B.- Hipótesis Nula:

No existen hallazgos histológicos que sugieren alteraciones cromosómicas, enfermedad trofoblástica e infecciones en los abortos de primer trimestre.

V.- MATERIAL Y METODOS

V.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio de diseño transversal, analítico y retrolectivo.

V.2 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se realizó el análisis de la siguiente manera:

Análisis univariado.

Este consistió en medir y describir cada una de las variables, para la cual se utilizó la estadística descriptiva, se calculó: medidas de tendencia central, dispersión o variabilidad.

Análisis bivariado

Consistió en buscar una relación entre dos variables en este estudio en particular se realizó la prueba de t de student entre las variables de tipo cuantitativas, y se utilizó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas.

El análisis se llevará a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS, versión 24, 2016. Los resultados se presentan en gráficos, tablas y cuadros.

V.3 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

V.3.1 LUGAR

A) Servicio de Ginecología y Obstetricia

Hospital General de Pachuca

B) Expediente clínico y/o laminillas de tejido ovulo placentario.

Servicio de Ginecología y Obstetricia – Archivo Clínico

V.3.2 TIEMPO

Se revisaron los expedientes de pacientes que fueron hospitalizadas para atención de aborto durante el periodo de enero 2018 a enero del 2019 para realizar la caracterización de los hallazgos histopatológicos.

V.3.3 PERSONA

Expedientes y laminillas de tejido ovuloplacentario de pacientes atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia con diagnóstico de aborto, hospitalizadas para la realización de evacuación uterina.

V.4 SELECCION DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

V.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes y laminillas de pacientes de edad indistinta que acudió para atención de aborto con manejo de evacuación uterina por presencia de restos ovuloplacentarios.
2. Expedientes y laminillas de abortos menores de 12.6 semanas de gestación (primer trimestre).

V.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Todo expediente que no contaba con reporte del estudio histopatológico y laminillas con material que no correspondieron a tejidos ovuloplacentarios.

V.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Aquellas laminillas en donde no se observaron restos ovuloplacentarios pero en las que se corroboren aborto con presencia de células del trofoblasto.

V.5 DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO

V.5.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se calculó tamaño de muestra, se trabajó con censo del servicio de Patología de pacientes con diagnóstico de aborto que recibieron atención en el servicio de Ginecología y Obstetricia durante el periodo de enero del 2018 a enero del 2019 se identificaron 130 laminillas.

V.5.2 MUESTREO

Se integró un censo a partir de los reportes del servicio de Patología de pacientes con diagnóstico de aborto, durante el periodo de enero del 2018 a enero del 2019, siendo el número de registros de 130 laminillas.

VI. MARCO TEÓRICO

El aborto se define como la interrupción espontánea o inducida del embarazo antes de la viabilidad fetal³⁶.

La organización mundial de la salud; lo define como la expulsión o extracción uterina de un embrión (incluidos huevos muertos) o de un feto de menos de 500 g, peso que corresponde a una gestación de 20 a 22 semanas, si bien este límite puede variar según la bibliografía que se consulte³⁷.

La pérdida gestacional temprana es definida como como la expulsión del producto prematura o de un producto no viable de un embarazo de 13 semanas o menos³⁸. Esta es clínicamente dividida en 2 subgrupos, embrionario (menos de 10 semanas) y fetal (después de la semana 10)³⁹. Sin embargo, la edad gestacional no siempre correlaciona con el desarrollo, así que suele ser útil, para los reportes de histopatología iniciar describiendo las muestras en términos de la edad aparente según su desarrollo. Las siguientes guías pueden ser útiles⁴⁰:

1. Un saco coriónico temprano (menor de 8 semanas) tiene un corion delgado con escaso, pobremente ramificado y vellosidades poco vascularizadas; ambos, corion y vellosidades tienen un estroma edematoso sin presencia de colagenización.
2. Un saco coriónico medio de primer trimestre (de 8 a 10 semanas) a menudo tiene un amnios separado, colagenización temprana del corion y vellosidades proximales, y un volumen intermedio homogéneo de vellosidades distales con marcada presencia de capilares vellosos.
3. Un saco coriónico tardío de primer trimestre (mayor a 10 semanas) es caracterizado por la fusión del amnios y el corion, corion y vellosidades bien colagenizados, vasos de paredes finas fetales, y numerosas vellosidades con división entre las ramas proximales y distales.

Un marco teórico útil para considerar la pérdida gestacional temprana es separarla en tres categorías:

1. Pérdida inevitable de una gestación anormal.
2. Falla en el mantenimiento de una gestación normal debido a problemas fisiológicos o estructurales maternos.

3. Eliminación patológica de una gestación normal debido a un proceso de enfermedad materna.

Una pérdida gestacional temprana con un cariotipo normal es más probable que se presente como una pérdida de un saco coriónico temprano o tardío que una pérdida gestacional temprana con un cariotipo anormal. Mas del 50% de pérdidas gestacionales tempranas tienen un cariotipo anormal comparada con aproximadamente 5% de las perdidas tempranas realizadas de manera electiva.

El porcentaje con alteraciones del cariotipo es superior en menores de 6 semanas (70%), intermedio de 6 a 10 semanas (45%), y declina después de la semana 10 (menos del 20 %). Un cariotipo anormal puede manifestarse clínicamente con niveles bajos de hormona gonadotropina coriónica humana (hGC), falla en el desarrollo del saco de Yolk o del polo fetal, diámetro reducido del saco coriónico, restricción fetal, y/o anomalías en la frecuencia cardíaca, pero todos estos hallazgos son inespecíficos. Ciertos hallazgos histopatológicos (vellosidades dismórficas) son altamente específicas para un cariotipo anormal, pero solo se observan en la minoría de los casos.^{41,42}

Cariotipos anormales sin vellosidades dismórficas:

Concepción genéticamente anormal sin anomalías histopatológicas específicas.

La mayoría de estos especímenes son identificados por ultrasonido como no viables y evacuados por curetaje y muchos se pierden espontáneamente. Estos se pueden presentar en cualquier estado del desarrollo, pero 2 fenotipos son los más comunes; embarazos anembrionicos tempranos (menos de 8 semanas) con vellosidades avasculares hidrópicas y sacos coriónicos tardíos (mayores de 8 semanas) con cambios secundarios involutivos (pobremente vascularizados, parcialmente hialinizados y vellosidades hidrópicas).^{41,43}

Muchas aneusomías (situación en la que se ha perdido un segmento de los cromosomas homólogos de un par), son consecuencia de la no disyunción de cromosomas durante la meiosis.⁴¹ Una minoría implica traslocaciones desequilibradas hereditarias u otros cromosomas heredados de un portador paterno. Las triploidías son causadas ya sea por dispermia o fertilización de un huevo diploide.^{41,44}

Poliploidías de alto orden usualmente surgen por endo duplicación de cromosomas sin citocinesis.^{41,45}

La ausencia de desarrollo fetal y las vascularizaciones vellosa deficiente debido a una expresión anormal de un gen se creen resultan en un desarrollo limitado de la placenta y perdida de la viabilidad.

Cariotipo anormal con características dismórficas:

El hallazgo de vellosidades dismórficas por un patólogo experimentado es altamente específico para un cariotipo anormal en la mayoría de los estudios.^{41,46,47,48}

En un estudio basado en la población, el valor predictivo positivo después de encontrar 2 o más características dismórficas fue de 90%^{41,46} Sin embargo, menos de un cuarto de especímenes con cariotipo anormal (17%) mostraron estos hallazgos, así que el valor predictivo negativo fue bajo (48%). Resulta que la identificación de vellosidades dismórficas en una pérdida gestacional temprana sin cariotipo es alentador, sugiriendo un error meiótico aleatorio improbable de recurrir en embarazos subsecuentes. Especímenes con vellosidades dismórficas pequeñas y grandes, cisternas vellosas, hiperplasia del trofoblasto, y otras características dismórficas son molas hidatiformes parciales que requieren de seguimiento clínico. La hiperplasia del trofoblasto sola esta incrementada con algunos cariotipos anormales y, cuando es difuso debe considerarse pronto al menos un seguimiento de títulos de hormona gonadotropina coriónica para excluir enfermedad trofoblástica gestacional.^{41,49}

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, esta Investigación se clasifica como investigación sin riesgo.

VIII. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Humanos: Médicos adscritos, médicos residentes del servicio de Ginecología y obstetricia del Hospital General de Pachuca, adscritos del servicio de Patología.

Físicos: Expedientes del servicio de Ginecología y Obstetricia, reportes del servicio de patología, laminillas del servicio de histopatología con tejido ovulo placentario.

Financieros: El costo de los recursos utilizados para la realización de este trabajo fueron los siguientes:

Recuperación bibliográfica, compra de libros e impresiones	\$ 1, 500.00
Útiles de oficina y tecnología (internet, otros)	\$ 500, 00
Total	\$ 2,000.00

IX. RESULTADOS

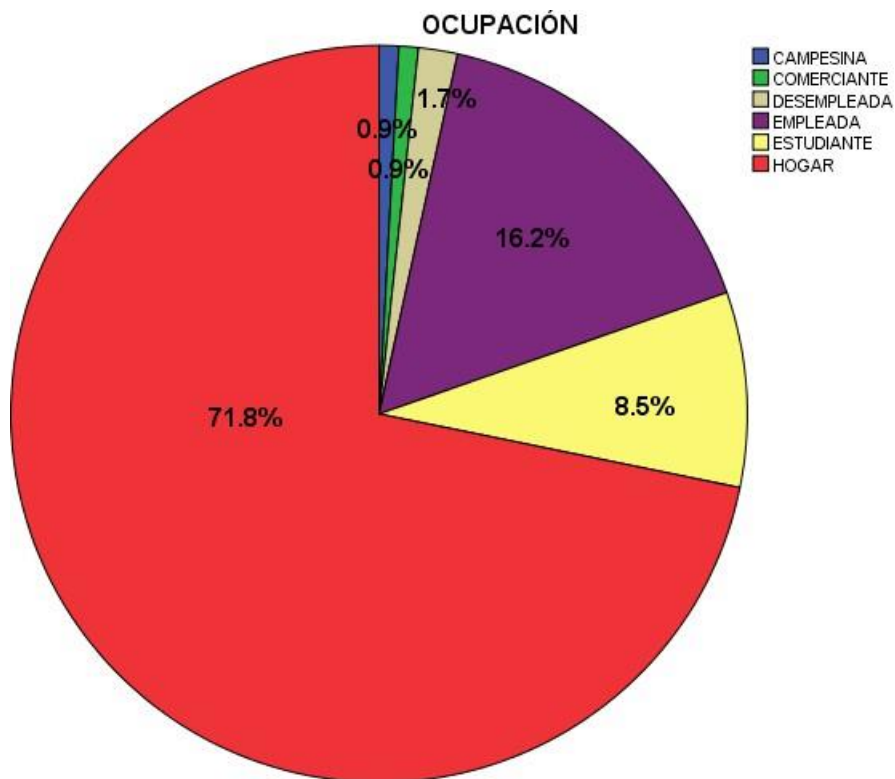
Se incluyeron 117 expedientes y laminillas de pacientes del género femenino, con edad promedio de 25.44 ± 7.182 años, con una edad mínima de 14 años y máxima de 43 años. La estratificación del grupo etario mostró una mayor frecuencia de mujeres jóvenes, en edades de 19 a 25 años ($n=45$; 38.5%), seguido de 26 a 30 años ($n=25$; 21.4%) (Tabla 1).

Tabla I. Características antropométricas y socioculturales de la población (n=117)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Grupo de edad		
14 a 18 años	21	17.9
19 a 25 años	45	38.5
26 a 30 años	25	21.4
31 a 35 años	13	11.1
36 a 40 años	7	6.0
>40 años	6	5.1
Ocupación		
Campesina	1	.9
Comerciante	1	.9
Desempleada	2	1.7
Empleada	19	16.2
Estudiante	10	8.5
Hogar	84	71.8
Escolaridad		
Analfabeta	2	1.7
Primaria	9	7.7
Secundaria	59	50.4
Preparatoria	30	25.6
Carrera técnica	4	3.4
Licenciatura	13	11.1
Estado civil		
Soltera	38	32.5
Casada	18	15.4
Divorciada	4	3.4
Unión libre	57	48.7

FUENTE: Expediente clínico.

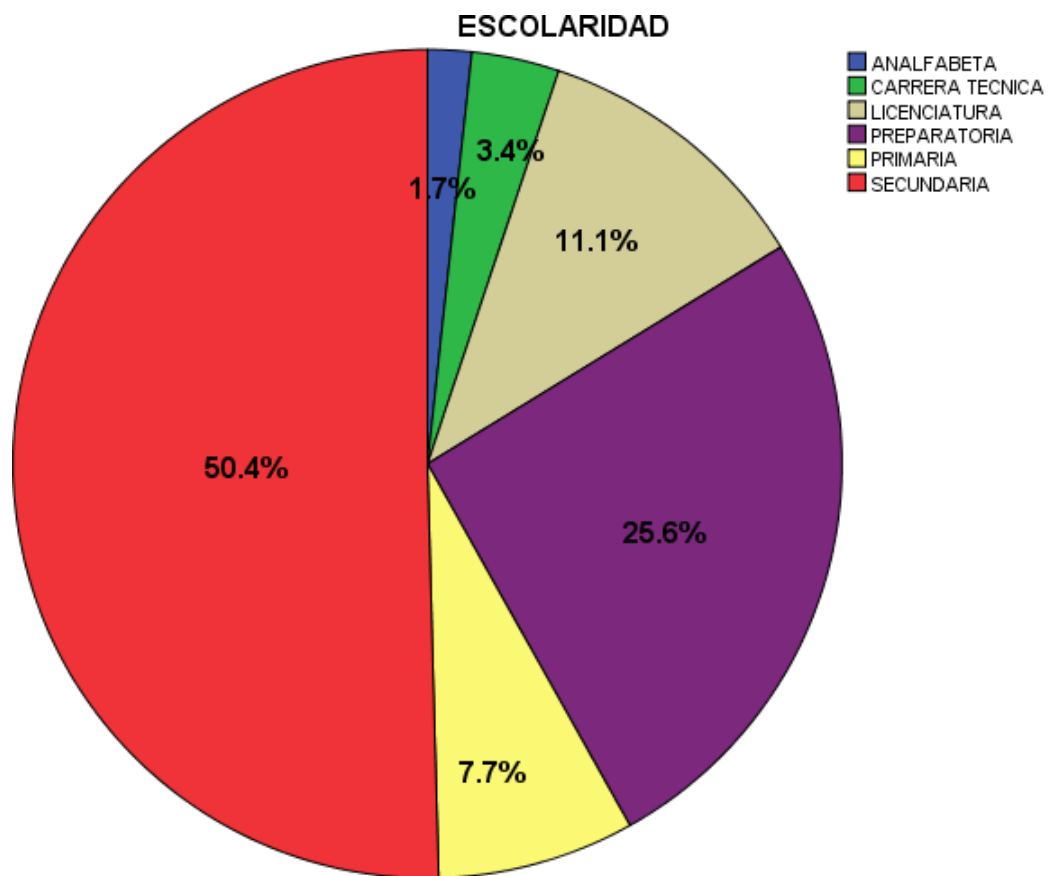
En el análisis de las características socioculturales encontramos que el 71.8% de la población de estudio era ama de casa, el 16.2% era empleada y el 8.5% era estudiante (Gráfico 1). La mayoría de las pacientes tenían como nivel máximo de estudios la educación secundaria (50.4%) (Gráfico 2). En cuanto al estado civil, se obtuvo una frecuencia de 48.7 % unión libre, 32.5% de soltera, 15.4% casada y 3.4% divorciada (Gráfico 3).

Gráfico 1.



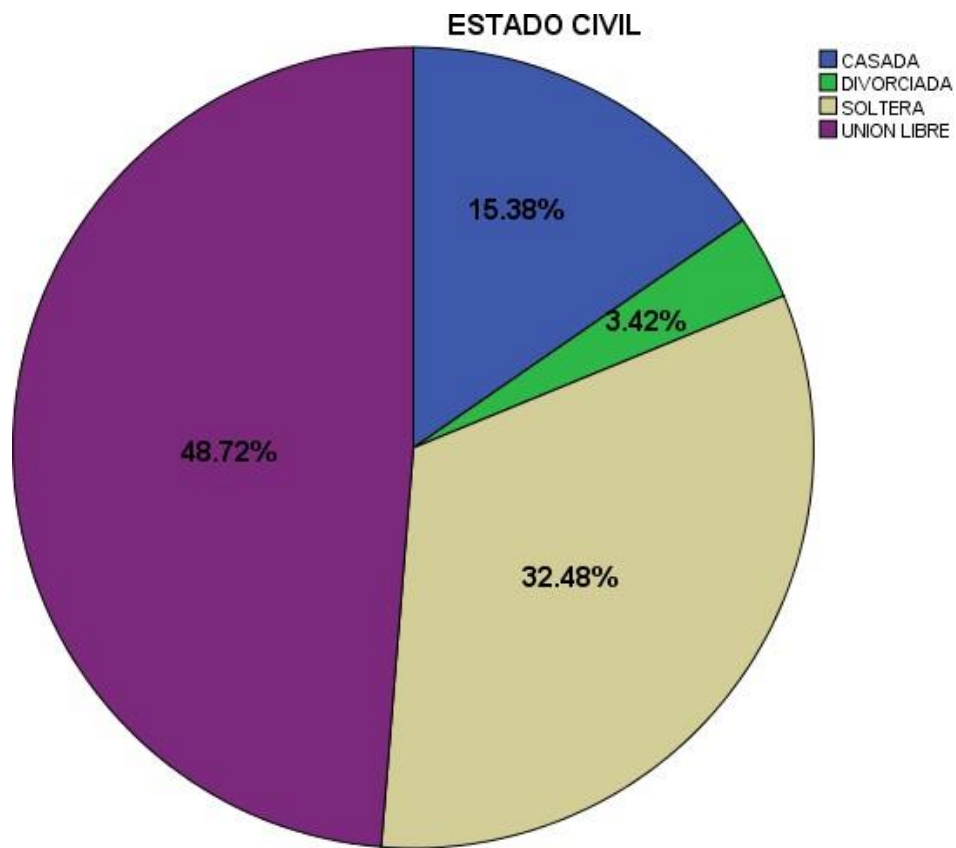
FUENTE: Expediente clínico.

Gráfico 2.



FUENTE: Expediente clínico.

Gráfico 3.



FUENTE: Expediente clínico.

Por otro lado, en el análisis descriptivo de las variables gineco-obstétricas encontramos que el promedio de semanas de gestación fue de 8.32 ± 3.13 semanas, con un mínimo de 3 semanas y un máximo de 13 semanas. El número de gestas promedio fue de 1.9 ± 0.95 , el número de partos fue de 0.68 ± 0.818 , el número de cesáreas fue de 0.22 ± 0.574 y el número de abortos fue de 0.19 ± 0.454 (Tabla II†).

Tabla II. Estadísticos descriptivos para variables gineco-obstétricas (n=117)				
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Semanas de gestación	3	13	8.32	3.137
Número de gestas	1	5	1.90	0.950
Número de partos	0	3	0.68	0.818
Número de cesáreas	0	3	0.22	0.574
Número de abortos	0	2	0.19	0.454

FUENTE: En base a cálculos propios.

El diagnóstico de envío principal en la población de estudio fue aborto incompleto de primer trimestre en el 47.8% de los casos, seguido de aborto diferido de primer trimestre 29.1%, aborto anembriónico de primer trimestre 17.9% y embarazo molar de primer trimestre 5.1%.

Las comorbilidades encontradas en las pacientes fueron: diabetes mellitus, cérvico vaginitis, EVC por accidente, hipertensión arterial, hipotiroidismo, obesidad mórbida y útero bicornue, con una frecuencia de 0.9% respectivamente.

Tabla III. Comorbilidades y diagnóstico de envío de las pacientes (n=117)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Comorbilidades		
Cervico-Vaginitis	1	.9
Diabetes Mellitus	1	.9
EVC por accidente	1	.9
Hipertensión Arterial	1	.9
Hipotiroidismo	1	.9
Obesidad mórbida	1	.9
Útero Bicornue	1	.9
Ninguna	110	94.0
Diagnóstico de envío		

Aborto diferido primer trimestre	34	29.1
Aborto incompleto primer trimestre	56	47.8
Aborto anembriónico de primer trimestre	21	17.9
Embarazo molar de primer trimestre	6	5.1
Diagnóstico final		
Mola completa	4	3.5
Mola parcial	17	14.5
Mola parcial cambios focales	1	0.9
Ninguna	95	81.2

FUENTE: Expediente clínico.

Nuestros resultados demostraron una frecuencia de mola parcial del 14.5%, mola completa de 3.5 % y mola parcial con cambios focales de 0.9% (Tabla III).

Los resultados de patología de las pacientes con diagnóstico de aborto de primer trimestre incluidas en el estudio demostraron que existían vellosidades coriales moderadas en el 82.9% y escasas en el 16.2% de los casos. Solo en el 0.9% de los casos se reportaron vellosidades grandes con formación de cisternas.

Además, en el 92.3% de los casos se presentó decidua con hemorragia. En el 5.1% de los casos no se observó decidua. Se encontró endometrio hipersecretor con reacción de Arias Stella en el 77.8% de los casos (Tabla IV).

Tabla IV. Componentes corioamnióticos (n=117)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Vellosidades coriales en el 1er trimestre		
Escasas	19	16.2
Moderadas	97	82.9
Grandes	1	0.9
Presencia de decidua		
No se observa	6	5.1
con hemorragia	2	1.7
con hemorragia y necrosis	108	92.3
Endometrio		

Hipersecretor con reacción Arias Stella	91	77.8
No se observa	23	19.7
No hipersecretor	3	2.6
Otros componentes corioamnióticos		
Amnioitis	5	4.3
Amnios con necrosis coagulativa	1	0.9
Amnios sin alteraciones	33	28.2
Células del trofoblasto	4	3.4
Tejido embrionario, amnios sin alteraciones	4	3.4
Ninguno	68	58.1

FUENTE: Expediente clínico.

Otros componentes corioamnióticos hallados en nuestro estudio fueron: amnios sin alteraciones en el 28.2% de los casos, amnioitis en el 4.3% de los casos, tejido embrionario con amnios sin alteraciones en el 3.4% de los casos y células del trofoblasto en el 3.4% de los casos (Tabla IV).

Dentro del análisis de las laminillas de tejidos ovuloplacentarios de pacientes atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia con diagnóstico de aborto de primer trimestre encontramos que, los principales hallazgos citológicos fueron: proliferación trofoblástica moderada (73.5%), variaciones en la forma y tamaño de las vellosidades coriales (44.4%), cambios hidrópicos (35.9%), inclusiones trofoblásticas (29.1%), proliferación trofoblástica leve (16.2%), formación de cisternas (16.2%), necrosis coagulativa (6.8%), fibrinoide intervelloso (4.3%), estroma mixoide (3.4%) y nudos trofoblásticos (7.8%), infiltrado inflamatorio de células plasmáticas en vellosidades coriales (Tabla V).

Tabla V. Principales hallazgos histológicos (n=117)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Variaciones en tamaño y forma de las vellosidades coriales		
SI	52	44.4
NO	65	55.6
Cambios hidrópicos		
SI	42	35.9
NO	75	64.1
Proliferación trofoblástica moderada		
SI	86	73.5
NO	31	26.5
Proliferación trofoblástica leve		
SI	19	16.2
NO	98	83.8
Inclusiones trofoblásticas		
SI	34	29.1
NO	83	70.9
Formación de cisternas		
SI	19	16.2
NO	16.2	83.8
Nudos trofoblásticos		
SI	2	1.7
NO	115	98.3
Fibrinoide intervelloso		
SI	5	4.3
NO	112	95.7
Necrosis coagulativa		
SI	8	6.8
NO	109	93.2
Estroma mixoide		
SI	4	3.4
NO	113	96.6
Infiltrado de células plasmáticas		
SI	1	0.9
NO	116	99.1

FUENTE: Expediente clínico.

Tabla VI. Hallazgos histológicos presentes en muestras con enfermedad trofoblástica (n=117)			
Hallazgos histológicos	Daos sugerentes de enfermedad trofoblástica		Valor de p*
	No	Si	
Variaciones en tamaño y forma V. Coriales			0.000**
No	63 (53.8)	2 (1.7)	
Si	32 (27.4)	20 (12.1)	
Cambios hidrópicos			0.043
No	65 (55.6)	10 (8.5)	
Si	30 (25.6)	12 (10.3)	
Proliferación trofoblástica moderada			0.657
No	26 (22.2)	5 (4.3)	
Si	69 (59.0)	17 (14.5)	
Proliferación trofoblástica leve			0.784
No	80 (68.4)	18 (15.4)	
Si	15 (12.8)	4 (3.4)	
Inclusiones trofoblásticas			0.000**
No	79 (67.5)	4 (3.4)	
Si	16 (13.7)	18 (15.4)	
Formación de cisternas			0.000**
No	92 (78.6)	6 (5.1)	
Si	3 (2.6)	16 (13.7)	
Nudos trofoblásticos			0.492
No	93 (79.5)	22 (18.8)	
Si	2 (1.7)	0 (0.0)	
Fibrinoide intervelloso			0.271
No	90 (76.9)	22 (18.8)	
Si	5 (4.3)	0 (0.0)	
Necrosis coagulativa			0.158
No	87 (74.4)	22 (18.8)	
Si	8 (6.8)	0 (0.0)	
Estroma mixoide			0.104
No	93 (79.5)	20 (17.1)	
Si	2 (1.7)	2 (1.7)	
Infiltrado de células plasmáticas			0.629
No	94 (80.3)	22 (18.8)	
Si	1 (0.9)	0 (0.0)	

Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar entre los grupos, un valor de $P < 0.05$ fue considerado significativo.

Se realizó análisis estadístico en programa SPSS versión 24, 2016.

FUENTE: Expediente y en base a cálculos propios.

Se realizó la tabla cruzada para identificar cuáles son los hallazgos citológicos presentes en enfermedad trofoblástica. Los resultados muestran que la variación de tamaño y forma de las vellosidades coriales, la proliferación trofoblástica moderada, los cambios hidrópicos, las inclusiones trofoblásticas y la formación de cisternas, están presentes en las laminillas de tejido ovulo placentario proveniente de mujeres con datos sugerentes de enfermedad trofoblástica. Se encontró una asociación significativa entre la presencia de los hallazgos histológicos: variaciones en tamaño y forma vellosidades coriales, formación de cisternas e inclusiones trofoblásticas con los datos sugerentes de enfermedad trofoblástica ($p<0.001$) (Tabla VI). Los hallazgos histológicos obtenidos a partir de laminillas de tejidos ovulo placentarios de las pacientes con diagnóstico de aborto de primer trimestre nos demuestran que existieron datos sugerentes de infección en el 12.8% ($n=15$) de los casos, siendo esta principalmente villitis (7.7%). Además, se encontraron lesiones sugerentes de alteración cromosómica en el 46.2% ($n=54$) de los casos. Por otra parte, en el 18.8% de los casos se observaron datos sugerentes de enfermedad trofoblástica (Tabla VII).

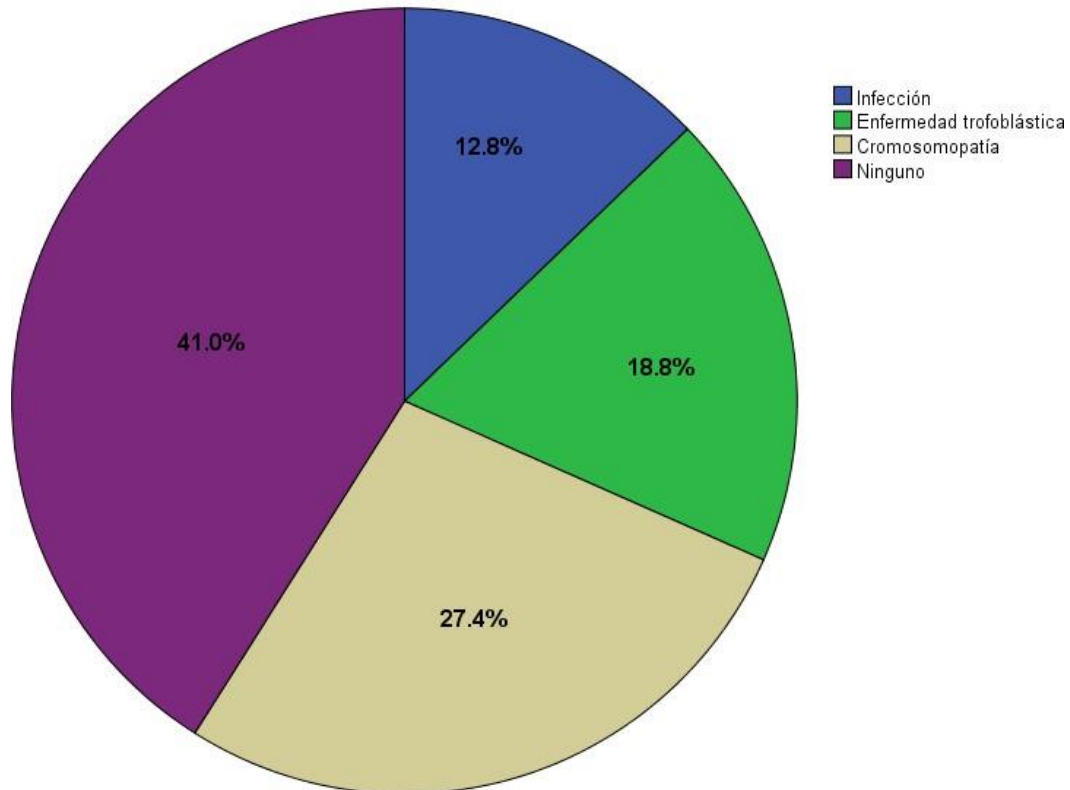
Tabla VII. Datos sugerentes de infección, cromosomopatía o enfermedad trofoblástica (n=117)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Datos sugerentes de infección		
Si	15	12.8
No	102	87.2
Tipo de infección		
Amnioitis	5	4.3
Corion infiltrado por neutrófilos y necrosis	1	0.9
Villitis	9	7.7
Lesiones sugerentes de alteración cromosómica		
Si	54	46.2
No	63	53.8
Datos sugerentes de enfermedad trofoblástica		
Si	22	18.8
No	95	81.2

FUENTE: Expediente y en base a cálculos propios.

Es también importante resaltar que del total de muestras el 41% de estas , no fue posible identificar una causa a pesar de realizar la revisión histopatológica, y solo en un 59% se logró sugerir una causa posible del aborto.

Gráfico 4

Datos sugerentes de alteración en el primer trimestre de embarazo



FUENTE: Expediente clínico.

Al realizar la tabla de contingencia para el análisis de los datos sugerentes de alteración cromosómica contra la variable aborto previo, encontramos que en el 35.9% de los casos los datos sugerentes de alteración cromosómica ocurrieron en pacientes que habían tenido episodios de abortos previos, sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre estos datos y aborto previo ($p > 0.05$). El aborto previo en las pacientes no representó un factor de riesgo para la presencia de datos sugerentes de alteración cromosómica (OR=2.28; 95% IC= 0.829-6.30) (Tabla VIII).

Tabla VIII. Asociación entre los datos sugerentes de alteración cromosómica y aborto previo

Aborto previo	Datos sugerentes de alteración cromosómica		OR	Intervalo de confianza al 95 %		Valor de P
	Si	No		Lim. Inferior	Lim. superior	
No	56 (47.9)	7 (6.0)	2.286	0.829	6.30	0.104 (NS)
Si	42 (35.9)	12 (10.3)				

OR, Odd Ratio o razón de momios.

* Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar entre los grupos, un valor de $P < 0.05$ fue considerado significativo.

FUENTE: Expediente clínico.

Relacionando los datos sugerentes de enfermedad trofoblástica con antecedente de aborto se encontró que sólo el 3.4% de las pacientes que tuvieron aborto previo presentaron datos sugerentes de enfermedad trofoblástica y no existe una asociación significativa entre estas variables ($p > 0.05$). Además, la presencia de aborto previo no representó un factor de riesgo para la presencia de datos sugerentes de enfermedad trofoblástica (OR=1.185; 95% IC=0.351-3.997) (Tabla IX).

Tabla IX. Asociación entre los datos sugerentes de enfermedad trofoblástica y aborto previo

Aborto previo	Datos sugerentes de Enfermedad trofoblástica		OR	Intervalo de confianza al 95 %		Valor de P
	Si	No		Lim. Inferior	Lim. superior	
No	18 (15.4)	80 (68.4)	1.185	0.351	3.997	0.784
Si	4 (3.4)	15 (12.8)				

OR, Odd Ratio o razón de momios.

* Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar entre los grupos, un valor de $P < 0.05$ fue considerado significativo.

FUENTE: Expediente clínico y cálculos propios.

X. DISCUSION

De acuerdo a Stephenson ², se mostró que el 46% de su población (N= 420) presentaba alteración en el número de cromosomas, siendo más frecuentes trisomías, poliploidías y monosomías, las cuales no pudimos diferenciar en el porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones sugerentes del cariotipo al no contar con estudio citogenético, sin embargo, en el presente estudio se logró determinar que de la población total del estudio el 40.7% presentó características sugerentes de alteraciones cromosómicas.

Según los hallazgos histopatológicos se identifica similitud a la bibliografía reportada por Silvestre ¹⁵ ya que las características morfológicas en orden de frecuencia fueron las siguientes: 73.5% proliferación trofoblástica, variaciones en la forma y tamaño de las vellosidades coriales (44.4%), cambios hidrópicos (35.9%), inclusiones trofoblásticas (29.1%), formación de cisternas (16.2%), necrosis coagulativa (6.8%), fibrinoide intervilloso (4.3%), estroma mixoide (3.4%) y nudos trofoblásticos (7.8%), infiltrado inflamatorio de células plasmáticas en vellosidades coriales. Existe cierta variación ya que en el estudio antes mencionado (Silvestre ¹⁵) no se determina en el mismo número de muestras siendo mayor, pero se reportaron estas características coincidiendo con el orden de frecuencia de nuestro estudio siendo las más reportadas la proliferación trofoblástica, secundariamente la alteración en la forma y tamaño de las vellosidades coriales, y en tercer lugar las inclusiones trofoblásticas.

Adicionalmente se identificó similitud a lo descrito por Kilman ¹⁸ en las características de los hallazgos citológicos presentes en enfermedad trofoblástica. Siendo los más asociados variación de tamaño y forma de las vellosidades coriales, proliferación trofoblástica moderada, cambios hidrópicos, inclusiones trofoblásticas y formación de cisternas, con lo que fue posible concluir que esos hallazgos coincidían a los reportados en el estudio realizado ya que fueron los criterios para realizar el diagnóstico de estas pacientes. De acuerdo a Berkowitz ²⁶, se logró caracterizar los hallazgos histopatológicos compatibles con enfermedad trofoblástica ya que fueron similares al estudio mencionado por Kilman ¹⁸, con lo que se identificó en este estudio que existe un 12% de pacientes que no se conocían con este diagnóstico hasta que se realizó la caracterización de los hallazgos histopatológicos.

XI. CONCLUSIONES

Los resultados mostraron que la variación de tamaño y forma de las vellosidades coriales, la proliferación trofoblástica moderada, los cambios hidrópicos, las inclusiones trofoblásticas y la formación de cisternas, están presentes en las laminillas de tejido óvulo placentario proveniente de mujeres con datos sugerentes de enfermedad trofoblástica.

Se encontró una asociación significativa entre la presencia de los hallazgos histológicos: variaciones en tamaño y forma vellosidades coriales, formación de cisternas e inclusiones trofoblásticas con los datos sugerentes de enfermedad trofoblástica por lo que estos hallazgos son suficientes para realizar un diagnóstico de enfermedad trofoblástica.

Los hallazgos histológicos obtenidos mostraron datos sugerentes de infección en el 12.8%, siendo esta principalmente villitis (7.7%). Además, se encontraron lesiones sugerentes de alteración cromosómica en el 46.2% de los casos. Por otra parte, en el 18.8% de los casos se observaron datos sugerentes de enfermedad trofoblástica, por lo que se logró sugerir la causa de los abortos en la mayoría de estas pacientes con solo realizar el estudio histopatológico.

El aborto previo en las pacientes no representó un factor de riesgo para la presencia de datos sugerentes de alteración cromosómica, sin embargo, muchas de estas alteraciones del cariotipo son de orden aleatorio lo que no obliga a presentar abortos de manera consecutiva por este motivo.

Es importante mencionar que en el 41% de las pacientes no fue posible identificar una causa del aborto a pesar de realizar la revisión histopatológica de las muestras, y siendo identificada solo en un 59% la causa sugerente del resto de muestras.

XII. RECOMENDACIONES

Se recomienda para un mejor complemento del estudio en un futuro realizar la correlación de los resultados con pruebas de cariotipo para así lograr identificar todas aquellas pacientes que sí presentan alteraciones genéticas, y valorar el tipo de alteración para limitar el número de pacientes que cursaron con pérdidas pero que aún son de causa indefinida y en el futuro realizar su seguimiento con pruebas específicas de biología molecular que puedan ayudar a un mejor diagnóstico y una valoración genética de los padres.

Se recomienda que, de manera continua, las pacientes acudan a seguimiento por medio de la consulta externa con los resultados de patología para identificar la causa sugerente de la pérdida gestacional y ofrecer orientación preconcepcional a las parejas que desean un embarazo.

También se recomienda este seguimiento ya que se identificaron 16 pacientes que desconocían el diagnóstico de envío como enfermedad trofoblástica del embarazo y los resultados de histopatología nos ayudaron a realizarlo. Por lo que de esta manera se evita que las pacientes pierdan la oportunidad de un seguimiento correcto de acuerdo a sus resultados.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertile Sterile* 2012; 98:1103-1111.
- 2.- Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP, Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reproductive* 2002; 17:446-51.
- 3.- Jurkovic D., Overton C., Bender-Atik R., Diagnosis and management of first trimester miscarriage. Clinical Review. *BMJ* 2013; 346: f3676.
- 4.- Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, et al. Guidelines for the appropriate use of genetic test in infertile couples. *Eur J Human Genetics* 2002; 10:303-312.
- 5.- Warburton D, Kline J, Stein Z, et al. A chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1980; 1:167-169.
- 6.- Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstetric Gynecology*. 2006;107(5):1098-02.
- 7.- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. 1989;299(6698):541-5.
- 8.- Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-12.
- 9.- Fretts RC, Schmittdiel J, McLean FH, et al. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med*. 1995;333(15):953-7.
- 10.- Kubelka-Sabit, K., Bozinovski, G., Dzengis, J., et al. Detection of Placental Chromosomal Aberrations in Early Spontaneous Abortions Correlation with the Histologic Findings. *Macedonian Medical Review*, 2017; 71(1), 64-71.
- 11.- Hagop P, Delgado M, Berdasquera D. Clasificación de las anomalías congénitas. *Revision Portales Médicos.com* 2004; 3: 254-62
- 12.- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4 ed. New York: Springer-Verlag; 2000.
- 13.- Ovalle A, Kakarieka E, Correa A, Vial MT y Aspigalla C. Estudio anatomo-clínico de las causas de muerte fetal. *Revista Chilena Obstetricia y Ginecología*. 2005; 70: 303-12.

- 14.- Sankaranarayan, K. Mutation Res. 1979; 61, 1-28
- 15.- Silvestre E, Cusí V, Borrás M, et al. Hallazgos citogenéticos y morfológicos en vellosidades coriónicas de abortos espontáneos. Defectos de nacimiento. Ser. 1996; 30 (1): 353-7.
- 16.- Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. Environ Mol Mutagen. 1996;28:167-75.
- 17.- Redline RW, Zaragoza MV, Hassold T. Prevalence of developmental and inflammatory lesions in non-molar first trimester spontaneous abortions. Human pathology. 1999;30:93-100.
- 18.- Kilman HJ, Milano KM. The majority of miscarriages are caused by genetic abnormalities. Fertile Sterile. 2013;100 (3):S306.
- 19.- Ornoy A, Salamon-Arnon J, Ben-Zur Z, et al. Placental findings in spontaneous abortions and stillbirths. Teratology. 1981;24:243-52.
- 20.- Redline RW, Hassold T, Zaragoza MV. Prevalence of the partial molar phenotype in triploid of maternal and paternal origin. Human Pathology. 1998;28:505-11.
- 21.- Kleusen S, Larsen LG. Partial moles with maze-like vascular anomaly. APMIS. 1994;102:638-40
- 22.- Redline RW, Hassold T, Zaragoza MV. Determination of trophoblast hyperplasia in spontaneous abortions. Modern Pathology. 1998; 11:762-8.
- 23.- Szulman AE, clinicopathologic features of partial hydatidiform mole. Journal reproductive medicine. 1987;32 (9):640-3.
- 24.- Genest DR. Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, ang gold standard for diagnosis. International Journal Gynecology Pathology 2010: 20 (4):315-22.
- 25.- Makrydimas G, Sebire NJ, Thornton SE, et al. Complete hydatiform mole and normal live birth: a novel case of confined placental mosaicism: case report. Human reproductive. 2002;17(9): 2459-63.
- 26.- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. Obstetric Gynecology. 1985;66 (5):677-81.

- 27.- Melamed A, Gockley AA, Joseph NT, et al. Effect of race/ ethnicity on risk of complete and partial molar pregnancy after adjustment for age. *Gynecology oncologic*. 2016;143 (1):73-6.
- 28.- Redline RW, Hassold T, Zaragoza MV. Prevalence of the partial molar phenotype in triploid of maternal and paternal origin. *Human pathology*. 1998;29 (5): 505-11.
- 29.- Paradinas FJ, Fisher RA, Browne P, et al. Diploid hydatiform moles with fetal red blood cells in molar villi. 1-Pathology, incidence, and prognosis. *Journal Pathology*. 1997;181 (2):183-8.
- 30.- Fisher RA, Paradinas FJ, Soteriou BA, et al. Diploid hydatidiform moles with fetal red blood cells in molar villa. 2 Genetics. *Journal Pathology*, 1997; 181 (2): 189-95.
- 31.- Keep D, Zaragoza MV, Hassold T, et al. Very early complete hydatidiform mole. *Human pathology*, 1996;27 (7):708-13.
- 32.- Berkowitz RS, Goldstein DP, Gestational trophoblastic disease. Principles and practice of gynecologic oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins;2005. p 1005-76.
- 33.- Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *Journal reproductive Medicine*. 2014; 59 (5-6):188-94.
- 34.- Villegas H, González M, Paredes Y, et al., Análisis ultraestructural de placentas con villitis. Estudio retrospectivo. *Ginecología y obstetricia de México*. 1996; 368-76.
- 35.- Halit M, Gibbins K, He M, et al. Early pregnancy losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2018; 37:3 191-209.
- 36.- Cunningham Gary F., Williams. *Gynecology.*, McGraw-Hill, Ed. 24^a, 2015.
- 37.- Ragan L, Rai R., *Epidemiology and the medical causes of miscarriage*. *Best Practice Res Clin Obstetric Gynecology* 2000; 14:839-62.
- 38.- Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, et al. Risk factors for 14-21 week abortions: A case-control study in Europe. The Europop Group- *Human reproductive*. 2000; 15:2426-32.

- 39.- COMMITTEE ON Practice B-G. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss. *Obstetric Gynecol.* 2015; 125:1258-67.
- 40.- Redline RW, Zaragoza MV, Hassold T. Prevalence of developmental and inflammatory lesions in non-molar first trimester spontaneous abortions. *Human pathology.* 1999; 30:93-100.
- 41.- Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen.* 1996; 28:167-75.
- 42.- Farquaharson HG, Stephenson MD. *Early pregnancy*: Cambridge University Press; 2010.
- 43.- Rushton DI. The classification and mechanisms of spontaneous abortion. *Perspective Pediatric Pathology.* 1984; 8:269-87.
- 44.- Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, et al. Origin and phenotype of triploid in spontaneous abortions: predominance of diandry and its association with partial hydatidiform mole. *American Journal Human Genetics.* 2009; 66:1807-20.
- 45.- Lage JM, Bagg A. Hydatidiform moles: DNA Flow cytometry, image analysis and selected topics in molecular biology. *Histopathology.* 1996; 28:379-82.
- 46.- Redline RW, Zaragoza MV, Hassold T. Prevalence of developmental and inflammatory lesions in non-molar first trimester spontaneous abortions. *Human pathology.* 1999; 30:93-100.
- 47.- Salafia C, Maier D, Vogel C, et al. Placental and decidual histology in spontaneous abortion: Detailed description and correlations with chromosome number. *Obstetric Gynecology.* 1993; 82:295-303.
- 48.- Dillon J, González JL, Parks WT, et al. Frequent aneuploidy detection in non-molar conceptuses by molecular analysis of products of conception with atypical villus morphology. *Modern Pathology.* 2017; 302:282^a.
- 49.- Redline RW, Hassold T, Zaragoza MV. Determination of trophoblast hyperplasia in spontaneous abortions. *Modern Pathology.* 1998; 11:762-8.

XIII. ANEXO

ANEXO 1. CUESTIONARIO DE RECOLECCION DE DATOS



Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo

Hospital General de Pachuca

Subdirección de enseñanza e investigación

Jefatura de investigación



“Hallazgos histológicos que sugieren alteraciones cromosómicas, enfermedad trofoblástica e infecciones en los abortos de primer trimestre del Hospital General de Pachuca”

Anexo 1

DATOS DE IDENTIFICACION	
Iniciales	Número de expediente
Ocupación	Escolaridad
Estado civil	Edad
Numero de muestra	Diagnóstico de envío
ANTECEDENTES GINECO OBSTETRICOS	
Gestas:	Partos:
Cesárea:	Abortos:
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS	
Vellosidades coriales	1. Si 2. No
Decidua	1. Si 2. No
Corion	1. Si 2. No
Amnios	1. Si 2. No

Tejido embrionario	1. Si 2. No
Datos de proceso infeccioso	1. Si 2. No
Mola completa	1. Si 2. No
Mola incompleta	1. Si 2. No
Lesiones sugerentes de alteración cromosómica	1.- Si 2.- No