

## **Madurez de las vellosidades coriales y su relación con desordenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta**

Olivar C Castejón S<sup>1</sup>, María P Molinaro V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Análisis Docente (CIADANA), Laboratorio de Microscopía Electrónica, Fac. Cs de la Salud, Universidad de Carabobo.

<sup>2</sup>Dpto. de Ciencias Morfológicas Fac. Cs de la Salud, Núcleo Aragua, Maracay

Correspondencia: Olivar C Castejón.  
Centro de Investigación y Análisis Docente (CIADANA)  
Laboratorio de Microscopía Electrónica, Fac. Cs. de la Salud.  
Universidad de Carabobo.  
Ap. P. 4944, Maracay, Venezuela  
E-mail: [Olivar\\_ciadanauc@hotmail.com](mailto:Olivar_ciadanauc@hotmail.com)  
Tlf. 0243 2713422 Ext. 102.

Recibido: junio 2004

Aprobado: octubre 2004

---

### **RESUMEN**

#### **Madurez de las vellosidades coriales y su relación con desordenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normoinserta**

**Objetivo:** Evaluar la madurez de las vellosidades placentarias indicada por la presencia de vellosidades intermedias, inmaduras o maduras y de membranas vásculosincitiales en el estroma de vellosidades cercanas a la superficie de separación de la placa basal en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normo inserta . **Método:** Se tomaron diez placentas, siete de pacientes con desórdenes hipertensivos y tres sin hipertensión. Se recolectaron las características microscópicas referidas a la madurez de las vellosidades y a la presencia de membranas vásculosincitiales con técnicas de microscopia de luz.

**Ambiente:** Laboratorio de microscopia electrónica del CIADANA y Dpto. Ginecología y Obstetricia del Hospital Central de Maracay, Área de Estudios de Post-Grado. **Resultados:** En el grupo de las hipertensas se encontró un mayor número de placentas con vellosidades maduras, mientras que en el grupo de normotensas se encontró un mayor número de placentas con vellosidades inmaduras. El mayor número de placentas con membranas vásculosincitiales periféricas se observó en el grupo de las hipertensas y con membranas vásculosincitiales centrales en

el grupo de normotensas. **Conclusión:** Un escenario mixto de madurez e inmadurez de las vellosidades está asociado al desprendimiento prematuro de placenta, que podría ser indicativo de que la hipertensión está provocando una acelerada maduración que favorecería un rápido envejecimiento de la vellosidad, facilitándose el desprendimiento.

**Palabras clave:** Madurez placentaria, vellosidad placentaria, desorden hipertensivo, desprendimiento placentario.

### **SUMMARY**

#### **Maturity of chorionic villi and its relationship with hypertensive disorders in cases of severe premature placental detachment of normal insert placenta**

**Objective:** To evaluate the villous maturation indicated by the presence of intermediate villi, mature or immature and vasculosyncytial membranes, in the stroma of villi near to the surface of placental separation of the basal plate, in cases of severe abruptio placentae.

**Method:** Ten placentas were taken. Seven patients with hypertensive disorders and three without hypertension. Features were collected with reference to intermediate immature villi and vasculosyncytial membrane with light microscopy stain. **Setting:** Laboratory of electron microscopy, CIADANA and Department of Obstetrics and Gynaecology of Central Hospital, Maracay. **Results:** It was found a higher number of placentas with mature villi in the hypertensive group. The normotense group showed a higher number of placentas with immature villi. The higher number of placentas with peripheric vasculosyncytial membrane was observed in the hipertense group and with central vasculosyncytial membrane in the normotense group. **Conclusion:** A mixed scenary of maturation is associated to abruptio placentae

**Keys word:** Placental villi maturity, Hypertensive disorder. Abruptio placentae.

### **INTRODUCCIÓN**

La madurez de las vellosidades coriales es el grado de crecimiento o desarrollo alcanzado por ellas en el árbol velloso de acuerdo con la edad de gestación determinada por la historia clínica o el peso fetal y placentario (1). Durante la gestación normal pueden provocarse disturbios en este proceso de maduración. La vellosidad placentaria puede acelerar o retardar su crecimiento. Las vellosidades Intermedias inmaduras (vii), en una placenta madura normal, se localizan en la porción central del placentoma o lóbulo placentario, son vellosidades que todavía proliferan y representan una clase de reserva del crecimiento (1)

La prevalencia de este tipo de vellosidad es indicativo de inmadurez. Se caracteriza por contener canales estromales con macrófagos, limitados por células reticulares, propias del primer trimestre del embarazo. Las vellosidades intermedias maduras (vim) son usualmente vistas en sección longitudinal, ligeramente curvas, con estroma formado por haces de tejido conjuntivo laxo, pobremente vascularizado, se ramifican dando origen a vellosidades terminales las cuales en sección transversal, con microscopía de luz, son idénticas a éstas.

Estas vim no poseen canales estromales y son propias del último trimestre del embarazo (2). Según nuestro estudio preliminar (3) el promedio de la edad de gestación de embarazadas no afectadas por hipertensión fue de 36,5 semanas, la de gestantes con desórdenes hipertensivos fue de 33 semanas. Esto quiere decir que encontraríamos, al analizar la placenta, más inmadurez en las gestantes de 33 semanas.

El estudio de la madurez de las vellosidades en el desprendimiento prematuro grave de la placenta normalmente inserta (DPPNI), pudiera ser de interés por cuanto las gestantes con desórdenes hipertensivos sufren un proceso de acelerada maduración placentaria; un envejecimiento rápido puede dar origen a una temprana apoptosis o necrosis del trofoblasto que provocaría una separación de las vellosidades de anclaje, fijadas en la placa basal, en consecuencia el desprendimiento de la placenta sería inminente (3-5).

Evaluar la madurez de las vellosidades que están flotando libres en el espacio intervelloso cercanas a la placa basal, lugar donde se empotran las vellosidades de anclaje, puede darnos información del estado del desarrollo de éstas en los casos de DPPNI. Nos proponemos identificar los tipos de vellosidades, clasificadas según grado de madurez y los tipos de membrana vâsculosincitial por la posición de los vasos sanguíneos en el estroma de la vellosidad (1). De esta manera determinamos el grado de maduración alcanzado por las vellosidades en las gestantes con desórdenes hipertensivos y en las que carecen de hipertensión, así ubicadas en las zonas cercanas a la superficie de separación placentaria (5). Suponemos que las flotantes y las ancladas tienen aproximadamente la misma edad.

Un indicador de inmadurez de la vellosidad es la membrana vâsculosincitial o placa epitelial, compuesta de citoplasma del sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto, membrana basal del trofoblasto, tejido conjuntivo estromal, membrana basal vascular y el endotelio. Constituyen una barrera metabólica efectiva entre la circulación fetal y materna, de intercambio de gases, agua, aminoácidos y electrolitos. Como la maduración de la vellosidad también implica un crecimiento en el número y volumen de los capilares; cuando las vellosidades van madurando

sufren una transformación desde las vellosidades intermedias inmaduras hacia las troncales y las intermedias maduras que habrán de dar origen a las terminales. En estas últimas, la membrana vasculosincitial ocupa de 25% a 40% de la superficie vellosa(1). En otras palabras, las vellosidades intermedias inmaduras presentan los vasos ubicados en el centro del estroma o alejados de la superficie del trofoblasto, a medida que se originan las terminales, los capilares se acercan a la superficie del trofoblasto y se originan de 2 a 4 capilares sinusoides (1).

Según estos criterios una evaluación de la madurez de las vellosidades placentarias cercanas a la superficie de desprendimiento será realizada con técnicas de microscopía de luz en los casos de DPPNI grave.

### **PACIENTES Y MÉTODOS**

Se tomaron diez placentas, procedentes de siete pacientes con diagnóstico de DPPNI grave, quienes presentaron patologías hipertensivas como hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia, eclampsia) e hipertensión tardía o transitoria y de tres pacientes no hipertensivos que presentaron obesidad con parto podálico, púrpura trombocitopénica y polihidramnios respectivamente. Las características de estas gestantes fueron descritas en trabajo preliminar (3). Los pacientes numerados con 2, 6 y 10 en Tabla 1 (ver referencia 3) merecen los comentarios siguientes con respecto a su selección: Si bien la obesidad y el polihidramnios son factores predisponentes de preeclampsia, la revisión de la historia médica del paciente 2 o sus antecedentes no revelaron que haya estado su obesidad asociada con preeclampsia, desorden menstrual, hormonal, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, pulmonar, pancreática o tiroidea. Tampoco describe que el factor etiológico del parto podálico haya sido una mala inserción placentaria: previa, fúndica, o lateral, alteración del líquido amniótico o cordón umbilical corto. Con el control prenatal y el adecuado manejo se mantuvieron cifras tensionales normales. El paciente 6 no presenta antecedentes asociados con preeclampsia y hay una parte de la literatura (6) que no describe lesiones placentarias atribuidas a la púrpura trombocitopénica. La púrpura trombocitopénica que si pudiera afectar el desarrollo de la vellosidad no es la exhibida por el caso. El paciente 10 presenta desproporción feto pélvica, factor materno, no placentario, con antecedente de aborto pero lamentablemente no reporta información de cariotipo. No hay evidencia de que el polihidramnios sea producto de malformaciones genéticas fetales que pudiesen afectar el desarrollo de la vellosidad placentaria. La literatura que describe anomalías de presentación o distocias no reporta cambios en el crecimiento o desarrollo de las vellosidades (16). Bajo la consideración de estos criterios, fueron seleccionadas las placentas de estos pacientes normotensos, con más del 60% de superficie de desprendimiento, en el lapso de enero-junio del 2001. Las vellosidades de

este grupo exhiben menos deposición de fibrinoide y de fibrosis estromal que las vellosidades afectadas por la hipertensión (4,7).

Los aspectos clínicos del diagnóstico, las definiciones de la enfermedad vascular materna y criterios histopatológicos del diagnóstico de desprendimiento prematuro de placenta fueron especificados en dicho trabajo (3).

Especímenes de placenta fueron fijados y procesados según se indicó en el trabajo preliminar; observándose al azar 250 láminas teñidas con hematoxilina y eosina (H-E). La presencia o ausencia de vellosidades maduras o inmaduras se detectó mediante el objetivo de 40X, con microscopía de luz, según los criterios señalados en la literatura (1). La membrana vásculosincitial se clasificó en central si se observaba el capilar en el centro de la vellosidad o algo alejada del trofoblasto (más de 15  $\mu$ m en vellosidades inmaduras), o periféricas si estaba endentando la superficie del trofoblasto como realmente se presenta en las vellosidades terminales maduras. La información se recolectó siguiendo los lineamientos dados en trabajo previo (4).

Los numerales que aparecen en los cuadros de resultados indican el número de placentas. Este estudio es aplicable a gestantes del tercer trimestre, entre los 16 y 28 años, entre las semanas 28 y 38 de gestación (3).

## **RESULTADOS**

En Tabla 1 pueden observarse los números de placentas referidos a la madurez de las vellosidades coriales en caso de DPPNI grave y su relación con la presencia o no de patología hipertensiva.

**Tabla I Madurez de las vellosidades coriales en caso de DPPNI grave y su relación con la presencia o no de patología hipertensiva (HTA)**

<b>TIPO DE VELLOSIDAD</b>	<b>HTA (n=7)</b>	<b>Sin HTA (n=3)</b>	<b>TOTAL (n=10)</b>
<b>Madura</b>	4	1	5
<b>Inmadura</b>	3	2	5

Se encontró un número superior de placentas con vellosidades maduras en el grupo de las hipertensas. El grupo de las normotensas demostró un número superior de placentas con vellosidades inmaduras. En Tabla II se exhibe el tipo de membrana vásculosincitial de las vellosidades coriales

en caso de DPPNI grave y su relación con la presencia o no de patología hipertensiva

**Tabla II Tipo de membrana vasculo sincitial de las vellosidades coriales en caso de dppni grave y su relación con la presencia o no de patología hipertensiva**

<b>MEMBRANA VASCULOSINCICIAL</b>	<b>HTA (n=7)</b>	<b>Sin HTA (n=3)</b>	<b>TOTAL (n=10)</b>
<b>Central</b>	3	2	5
<b>Periférica</b>	4	1	5

Se observó un número superior de placentas con membrana vásculosincitial periférica en el grupo de las pacientes hipertensas y con membrana vásculosincitial central en el grupo de las normotensas. Hay un mayor número de placentas con vellosidades maduras en las hipertensas cuando se comparan con las normotensas ( 4 > 1). Este número, está asociado a las placentas que tienen una mayor superficie de desprendimiento (100% > 60%), cuando se comparan los porcentajes de desprendimiento en hipertensas con las de normotensas (3). Estas observaciones son consistentes con la hipótesis expuesta. La enfermedad materna vascular no parece influir mucho en el desarrollo de las membranas vásculosincitiales ya que los valores encontrados en el grupo de las hipertensas están cercanos.

Vellosidades troncales y vellosidades intermedias maduras que originan vellosidades terminales cortas y globulosas, con capilares congestionados de eritrocitos, se nota en numerosas observaciones. Cuando se observan vii (Fig.1) éstas se localizaron en regiones centrales del placentoma o lóbulo placentario. Vellosidades troncales, en proceso de formación, a partir de vii se observaron cercanas a la placa basal (Fig.2). El grado de desarrollo alcanzado por las flotantes y las ancladas parece ser similar (Figs. 3, 4, 5). La vellosidad de anclaje que previamente sufre apoptosis del trofoblasto puede posteriormente separarse de su conexión con la matriz extracelular de fibrinoide (Fig.6).

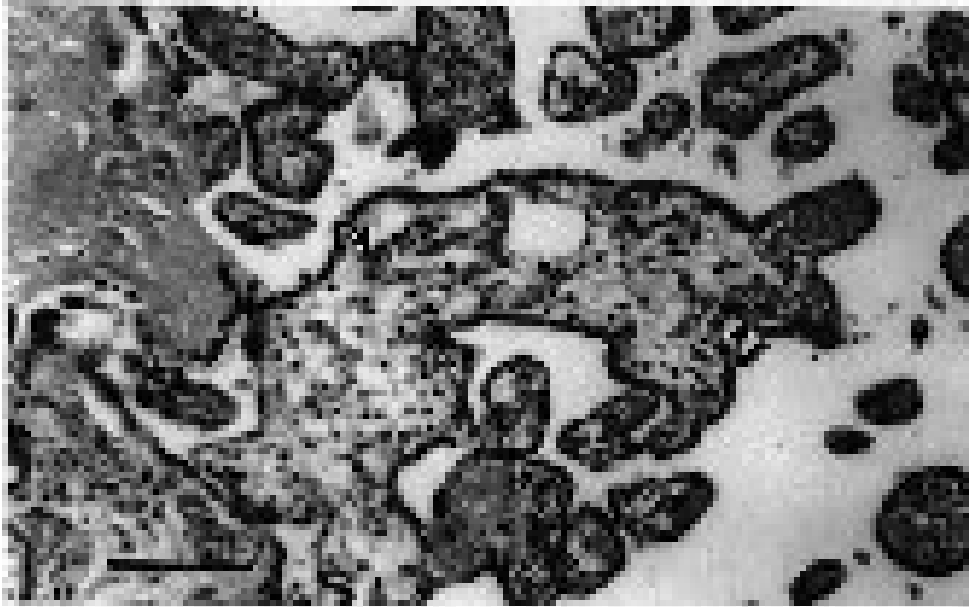


Fig.1. En el centro, una vii muestra un estroma con su carácter reticular. Las flechas curvas indican placas epiteliales. Eclampsia, H-E, Barra: 210  $\mu$ m.

Fig.2. Transformación de vii en vellosidad troncal con formación de fibras en la capa media de los vasos. En la periferia todavía se observa parte del estroma reticular de la vii. Preeclampsia, H-E. Barra: 210  $\mu$ m.

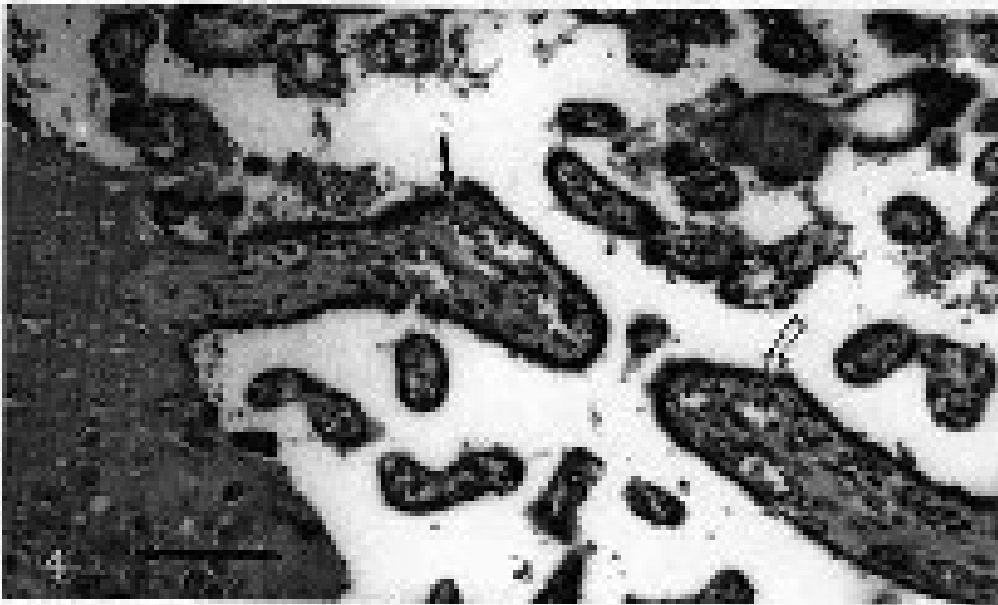
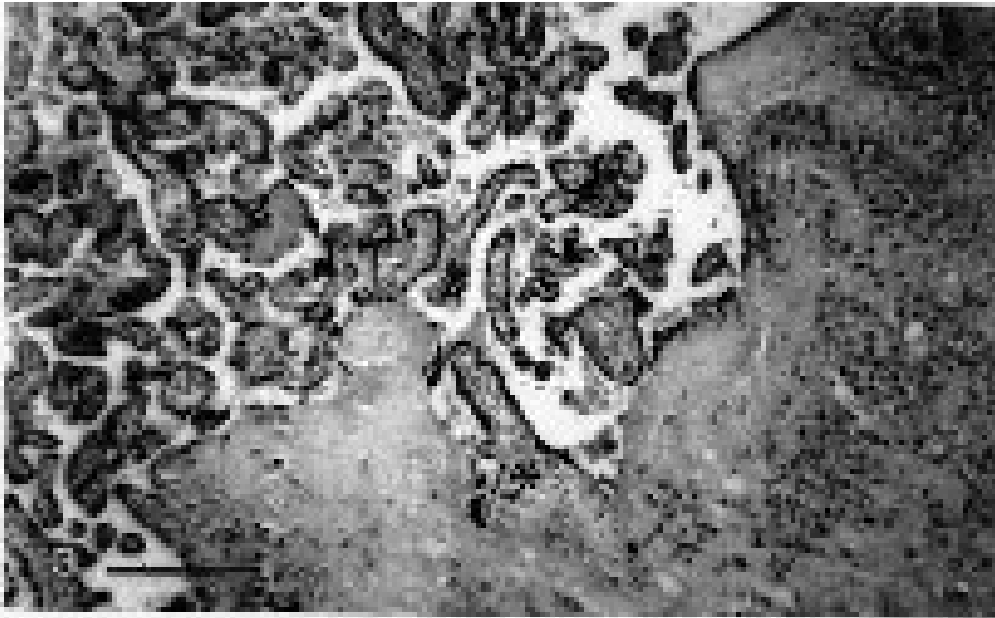


Fig.2. Transformación de vii en vellosidad troncal con formación de fibras en la capa media de los vasos. En la periferia todavía se observa parte del estroma reticular de la vii. Preeclampsia, H-E. Barra: 210  $\mu$ m.

Fig.3. Pueden verse varias vellosidades; unas flotando en el espacio intervilloso y otras ancladas en la placa basal (\*). Eclampsia, H-E. Barra: 210  $\mu$ m.



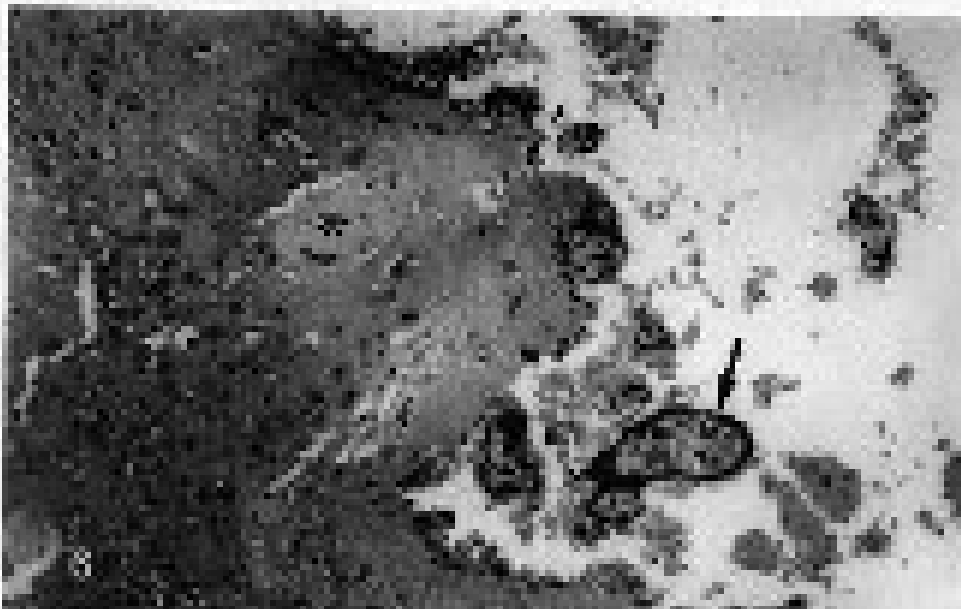


Fig.5. La vellosidad indicada por la flecha curva exhibe edema estromal al igual que la incorporada a la placa basal (flecha). Eclampsia, H-E. Barra: 210  $\mu$ m.

Fig.6. La flecha señala una vellosidad con trofoblasto necrótico. En el espesor de la placa basal la vellosidad (\*) se separa de su conexión con la matriz extracelular de fibrinoide siguiendo una banda irregular blanca artefactual (Flecha curva). Eclampsia, H-E. Barra: 210  $\mu$ m.

## DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en la madurez de las vellosidades coriales nos indican que hay un proceso acelerado de la maduración en las gestantes hipertensas cuando se comparan con las no hipertensas, aún y cuando éstas se encontraban en una edad de gestación promedio de 36,5 semanas (s). Es posible que una rápida maduración de la vellosidad esté asociada a una temprana apoptosis o necrosis de las células del trofoblasto, lo que provocaría una separación inmediata de las vellosidades de anclaje (8) de la matriz extracelular en la placa basal como ha sido evidenciado en trabajo reciente (4). En éste, algunas de las vellosidades cercanas a la placa basal mostraron similitudes, en su estructura estromal y trofoblástica, a las encontradas ya fusionadas con fibrinoide en la placa basal.

Un estroma fibrótico, avascular, y la necrosis del trofoblasto en ambas vellosidades son indicativos de que han alcanzado la etapa final de su maduración o muerte tisular (4). La fibrosis estromal pudo haberse acelerado por la presencia en nuestros casos, de cinco óbito fetal y un mortinato ya que después de las 7 u 8 semanas de gestación, al morir el embrión, se desarrolla fibrosis estromal vellosa (2). En este proceso de formación, fibras de colágeno tipo I, III, IV y V, así como fibronectina están participando (9).

La reorganización de las vellosidades de anclaje en la matriz extracelular de fibrinoide de la placa basal, donde ellas sufren una agregación por cambios del microambiente decidual (10) originaría una mayor superficie deprimida o de desprendimiento placentario, en las gestantes con desórdenes hipertensivos. Castejón (5) ha sugerido que estas vellosidades de anclaje agregadas, al morir por isquemia, dejarían espacios mucho más grandes que el de las células cuando mueren aisladas, en la placa basal, facilitando el desprendimiento. La hipertensión parece favorecer, en cierto grado, la maduración de las vellosidades coriales cercanas a la placa basal, según nuestros resultados. Sugerimos que el proceso de maduración de la vellosidad aquí mostrada, en los casos de DPPNI, desde la vellosidad intermedia inmadura hasta la vellosidad terminal transcurre en un espacio intervelloso mal oxigenado y en una placenta mal perfundida a nivel de la placa coriónica (1) que estimula la síntesis de colágeno creando fibrosis estromal y avascularidad en numerosas vellosidades maduras. Por otro lado, en este proceso las membranas vásculosincitiales en vellosidades inmaduras estarían bajo los mismos factores que estimulan la angiogénesis (11), independientemente de la presión sanguínea materna.

De esta manera hemos observado un equilibrio entre vellosidades intermedias inmaduras y vellosidades intermedias maduras o terminales,

según la Tabla I, lo que nos permitió en estas condiciones de desprendimiento, detectar un escenario mixto de madurez con los valores cercanos en el número de placentas, en las gestantes con enfermedad vascular materna.

Hay una comprobación experimental de que las vellosidades flotantes del primer trimestre en un medio de cultivo, retienen la capacidad para diferenciarse en vellosidades ancorantes (12), lo que soporta el hecho de que hay una similitud en la estructura de las vellosidades cercanas a la placa basal y las que están empotradas en ella (4).

Esta evidencia, en el medio de cultivo, de vellosidades ancorantes, que penetran decidua parietal (12) exhibe la liberación de sincitio con la subsiguiente proliferación de citotrofoblasto, que formarán columnas sobre tejido parietal cultivado. El evento contrario es el que hemos tratado de demostrar en un trabajo previo (4), cuando el sincitio degenera, no hay proliferación de citotrofoblasto y la vellosidad sufre apoptosis o necrosis del trofoblasto, pierde la conexión con la matriz extracelular y la vellosidad ancorante se separa de la matriz extracelular de fibrinoide. El ambiente decidual, en parte, que rodea a las vellosidades ancorantes en los casos de gestantes con desórdenes hipertensivos, son masas de fibrinoide tipo fibrina (4) que pueden encontrarse también en etapas tempranas de gestación en embarazadas con hipertensión arterial primaria con los mismos cambios de atrofia de vasos sanguíneos (13). No es raro que estas masas de fibrinoide sirvan de sustrato para complejas reacciones inmunológicas.

En el grupo de las hipertensas deberían encontrarse las vii en una proporción marcadamente superior porque están en una gestación promedio de 33s, pero no ocurrió así. En el grupo control, sin HTA, las vii deben observarse en un número inferior de placentas por estar en una gestación promedio de 36,5s. Por el contrario, se duplican lo que nos indica que hay factores provocando inmadurez. Anomalías cromosómicas alterando la adrenal fetal podrían ser la causa de la inmadurez en el paciente con polihidramnios, de donde inferimos la necesidad de realizar estudios genéticos. Por otro lado, en éste grupo, una condición de hipoxia postplacentaria, pudo haber provocado que el feto extrajera poco oxígeno de la placenta, creándose una presión parcial de oxígeno intervelloso excesiva la cual inhibe el proceso normal de la angiogénesis en la vellosidad (1). Esto explicaría el mayor número de placentas con vellosidades inmaduras y membranas vásculosincitiales centrales encontradas. Estas vellosidades inhibidas en su crecimiento, con vasos alejados de la superficie del trofoblasto lo cual dificulta el intercambio de gases y nutrientes son más afectadas por cambios degenerativos y procesos de apoptosis o necrosis. Vellosidades de anclaje en estas

condiciones estarían propensas a desprenderse con facilidad de la superficie de la placa basal al igual que las del grupo de las hipertensas.

Las membranas vâculosincitiales periféricas se observaron en un número superior de placentas en las hipertensas, indicando una inclinación hacia el desarrollo de vim, lo que concuerda con el acelerado desarrollo hacia la madurez ampliamente descrito en la literatura sobre preeclampsia severa (1,2). Es natural que estando en una gestación promedio cerca del término haya la orientación hacia la madurez. Ambos grupos han sobrepasado la semana 23 de gestación donde la vellosidad mesenquimal en el árbol veloso se transforma únicamente hacia vim y posteriormente éstas se convierten en terminales (1,14). Es necesario entender que al inicio del desarrollo placentario las vellosidades son mesenquimales, en el intermedio ocurre lo mencionado anteriormente en la semana 23 y a término hay un 40% de vellosidades terminales, 40% de vim y 20% de vellosidades troncales del volumen veloso total de la placenta (1).

Por otro lado, es posible que las contracciones de la fibra muscular lisa del miometrio en una placenta fija provoquen el corte de la vellosidad ancorante, dejando el estroma abierto, para que los linfocitos estromales activen a macrófagos que liberan citocinas; activándose la coagulación por la vía extrínseca (15). Es un hecho conocido que la preeclampsia cursa con coagulación vascular diseminada la cual favorece, en la superficie de separación, la disección tisular de la decidua (15,16).

Una evidencia que refuerza este evento es la observación de vasos trombosados que cruzan la placa basal edematosa y en necrosis (3). Si se presenta un escenario en el cual los vasos no han sufrido los cambios fisiológicos normales, para hacerse más elásticos y adaptarse al flujo sanguíneo que llega al espacio intervelloso, evidentemente que la presión vascular materna rompe la pared del vaso y la ablación de la decidua es causada por la hipertensión.

Como los casos aquí presentados cursaron el embarazo con hipertensión gestacional transitoria, preeclampsia y eclampsia, estas enfermedades han dado tiempo para el desarrollo de un ambiente en la decidua de cambios degenerativos que hacen posible de que la hipertensión sea causa de desprendimiento prematuro de placenta. Situación diferente, si el desprendimiento fuese provocado por acción y reacción de fuerzas o masas en un impacto automovilístico durante un embarazo normal.

Se han numerado más de 15 factores causales de DPPNI (16) cada uno originando la separación placentaria que suponemos en un escenario histopatológico diferente y que esperan por análisis y estudio. Esta enfermedad originalmente descrita en 1897 (17) todavía tiene mucho

material que estudiar y las hipótesis para su entendimiento están entre si la ablación es causada por la hipertensión o si es producto de la liberación de agentes vasoactivos que se liberan inmediatamente después de la separación de la decidua. Además, en los escenarios donde es difícil entender el desprendimiento es necesario buscar la explicación en los mecanismos moleculares que hacen posible la implantación; evento que es motivo de una intensa investigación (1).

Los mecanismos contrarios a la implantación explicarían el DPPNI; una pérdida de integrina alfa 6 beta 4, por ejemplo, que ancla el trofoblasto a su membrana basal (18), pudiera estar relacionada con la separación de la vellosidad de anclaje de su matriz extracelular. De esta manera la etiología del DPP no está definitivamente aclarada (19-21) coincidiendo numerosos factores causales y de riesgo en la aparición de esta entidad. En conclusión, un escenario mixto de madurez e inmadurez de las vellosidades está asociado al desprendimiento prematuro de placenta que demuestra un predominio de vellosidades maduras en el grupo de las hipertensas y de inmaduras en el grupo de normotensas. El predominio de vellosidades maduras en las pacientes hipertensas sería indicativo de que la hipertensión arterial está provocando una acelerada maduración que favorecería un rápido envejecimiento de la vellosidad, facilitándose el desprendimiento placentario.

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

## REFERENCIAS

1. Benirschke K, Kaufmann P. (2000). Pathology of the human placenta. 4th ed. Springer-Verlag, New York, 62-64, 116-149, 151-181.
2. Lewis SH, Perrin E. Pathology of the placenta. (1999). 2nd. Churchill Livingstone, New York, 89-105, 161-181.
3. 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.
4. Castejón OC, Molinaro VM. Cambios degenerativos coriónicos y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro grave de placenta normoinsera. Gac Med Caracas 2003; 111:117-122.
5. Castejón OC. La superficie de separación placentaria. Rev Obstet Ginecol Venez 2001; 61:95-100.
6. Labarrere CA, Catoggio LJ, Mullen EG, Althabe OH. Placental lesions in maternal autoimmune diseases. Am J Reprod Immunol Microbiol 1986; 12:78-86.
7. Zerpa E, De Gavaller B, Agüero O. La placenta en toxemia del embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez 1954; 14:42-64.

8. Castejón OC, Belouche CR, Perozo AA. 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
9. Rukosuev VS, Nanaev AK, Milovanov AP. Participation of collagen types I, III, IV, V, and fibronectin in the formation of villi fibrosis in human term placenta. *Acta histochem* 1990; 89:11-16.
10. Biagini G, Pugnaroni A, Carboni V, Mazzani L, Cester N, Romanini C et al. Placental villi-decidua interactions in normal and hypertensive pregnancies: a morphological quantitative study. *Ginecol Obstet Invest* 1992; 34:15-19.
11. Castejón OC, Scucces MM, Rivas AA, Vilchez RM. Vasculogenesis en la vellosidad placentaria humana de 9 semanas. *Gac Méd Caracas* 2002; 110:504-511.
12. Vicovac L, Jones CJ, Aplin D. Trophoblast differentiation during formation of anchoring villi in a model of the early human placenta in vitro. *Placenta* 1995; 16:41-56.
13. Lotocki W, Krol E, Drozdewicz M. Regressive changes in the placenta in early pregnancy in women with primary arterial hypertension. *Rocz Akad Med Białymst* 1990; 35:71-79.
14. Castellucci M, Kosanke G, Verdenelli F, Huppertz B, and Kaufmann P. Villous Sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Hum Reprod Update* 2000; 6:485-494.
15. Labarrere CA, Faulk WP. Anchoring villi in human placental basal plate; lymphocytes, macrophages and coagulation. *Placenta* 1991; 12:173-182.
16. Zigelboim I, Guariglia D eds.(2002). *Clínica Obstétrica*. Editorial Disinlimed, Caracas, 323-349, 365-379, 431-436, 645-656.
17. Eskes TK. Abruptio placentae. A "classic" dedicated to Elizabeth Ramsey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75:63-70.
18. Aplin JD. Expression of integrin alpha 6 beta 4 in human trophoblast and its loss from extravillous cells. *Placenta* 1993; 14:203-215.
19. Rivas GM, López GJ, Méndez DN, Bracho de López C, Bentivegna G, Di Terlizzi M. Desprendimiento prematuro de placenta en la maternidad del hospital "Dr. Adolfo Prince Lara", Puerto Cabello. 1984-1993. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999; 59:147-152.
20. León PO, Wallis H, Marcano A, Pineda G, Álvarez J, Linares J, Sucre A. Desprendimiento prematuro de la placenta en la Maternidad "Concepción Palacios" (1951-1964). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1970; 30:161-196.
21. Salazar E, González G, Gaviria M, Gómez T, Gartner B. Desprendimiento prematuro de la placenta en el Hospital Universitario de Caracas. *Med Priv* 1992; 4:83-90.