



Artículo de investigación

Patología placentaria en restricción del crecimiento fetal y trastornos hipertensivos del embarazo

Pathology of the placenta in hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction

Jorge A. Potosí MD^a
Robert A. Ortiz MD^b
Jesús R. Bermudes MD^c
Miguel A. Castro MD^d
Jhon Edinson Ijaji MD^e

^a Ginecología y Obstetricia, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

^b Ginecólogo y Obstetra, Mag. en Epidemiología, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

^c Ginecólogo y Obstetra, Esp. en Medicina Materno Fetal, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

^d Esp. en Patología y Laboratorio Clínico, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

^e Medicina Social y Salud Familiar, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los trastornos hipertensivos del embarazo y la restricción del crecimiento fetal son patologías de gran impacto, compartiendo el origen fisiopatológico en la placentación anómala. El estudio histológico de la placenta permite comprender parte de estos fenómenos, además de tener implicaciones académicas, médicas y legales. **Objetivo:** caracterizar los hallazgos anatomopatológicos en placentas de madres con diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo y/o restricción del crecimiento fetal, en un hospital de alta complejidad de Popayán, Colombia. **Métodos:** estudio observacional de corte transversal, la población fue de pacientes con restricción del crecimiento fetal y/o trastornos hipertensivos del embarazo diagnosticadas entre 2019 y 2020, con estudio anatomopatológico de la placenta. **Resultados:** se analizaron 155 casos con hallazgos de malperfusión vascular materna 99.35%, malperfusión vascular fetal 70.97%, maduración tardía de las vellosidades 4.52% e inflamación 41.35%. **Conclusiones:** el presente estudio reveló alta prevalencia de hallazgos histopatológicos anormales acercándose a lo reportado en la literatura.

Palabras clave: placenta, patología, preeclampsia, retardo del crecimiento fetal.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: abril 28 de 2023
Fecha aceptado: noviembre 14 de 2023

Autor para correspondencia:

Dr. Jorge A. Potosí :
jorgepotosig@gmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1448

ABSTRACT

Introduction: hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction are conditions which have a great impact, sharing their pathogenesis in abnormal placentation. The histological study of the placenta allows understanding part of these phenomena, besides having academic, medical, and legal implications. *Objective:* to characterize placental anatomopathological findings in women diagnosed with hypertensive disorders of pregnancy and/or fetal growth restriction in a high complexity hospital in Popayán, Colombia. *Methods:* a cross-sectional observational study, including a population of women who during their pregnancy were diagnosed with fetal growth restriction and / or hypertensive disorders, between 2019 and 2020, in whom a placental anatomopathological examination was performed. *Results:* of the 155 cases analyzed, 99.35% evidenced maternal vascular malperfusion, 70.97% fetal vascular malperfusion, 4.52% delayed villous maturation, and 35% inflammation. *Conclusions:* this study revealed high prevalence of abnormal histopathological findings which correlate to those reported in the literature.

Keywords: placenta, pathology, preeclampsia, fetal growth retardation.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La reducción de la mortalidad materna es el tercer objetivo del *desarrollo sostenible* al estimar la cifra de 70 por cada 100.000 nacidos vivos para 2030.¹ Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son la segunda causa de mortalidad a nivel mundial afectando entre 5 y 10% de las gestaciones², con incremento del riesgo de complicaciones maternas, fetales y neonatales.³ La restricción del crecimiento fetal (RCF) es una de las entidades asociadas con los THE, tiene una incidencia variable entre 4 y 15% de todos los embarazos.⁴ Un estudio local reportó una incidencia de 20.15%⁵ y como sucede con los THE, cursaron con efectos a corto y largo plazo incrementando la morbilidad y mortalidad neonatal. En la niñez se asociaron con menor desempeño académico y social, alteraciones visuales, auditivas y parálisis cerebral. En la adultez aumentó el riesgo cardiovascular y de enfermedades psiquiátricas.⁶

De carácter multifactorial, se considera la placentación anómala como el fenómeno fisiopatológico fundamental en su génesis, relacionando no solo a THE y RCF sino también al parto pretérmino, abrupcio de placenta y ruptura prematura de membranas.⁷ Por lo anterior, el estudio histopatológico placentario está recomendado por el Colegio Americano de Patólogos.⁸ Así se dispone de un mayor reporte de hallazgos anormales en pacientes con estas entidades y se identifica la asociación con resultados maternoperinatales adversos.⁹ Para estandarizar el estudio anatomopatológico placentario se publicó en 2016 el consenso del Grupo de Trabajo de Amsterdam que definió las lesiones y las recomendaciones para el procesamiento macroscópico, así como la descripción y nomenclatura de las lesiones microscópicas.¹⁰ El propósito de este estudio fue determinar y caracterizar los hallazgos anatomopatológicos en las placentas de madres con diagnóstico de trastornos

hipertensivos del embarazo y/o RCF, en un hospital de alta complejidad de Popayán, Colombia.

MÉTODOS Y MATERIALES

Se realizó un estudio observacional de corte transversal para determinar los hallazgos anatomopatológicos de placentas de pacientes con restricción del crecimiento fetal y trastornos hipertensivos del embarazo diagnosticadas entre 2019 y 2020. Los criterios utilizados para RCF fueron los del consenso consignados en el procedimiento Delphi¹¹ y para THE de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo.¹² La población estuvo constituida por las pacientes afiliadas al sistema de seguridad social vigente en el país, atendidas en la unidad de medicina materno fetal del Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia, catalogado como de alta complejidad y centro de referencia del departamento del Cauca y el suroccidente colombiano.

Se tomó el universo, por lo que no se realizó muestreo. Se excluyeron las gestantes cuya historia clínica estuviera incompleta en 10%, sin diagnóstico de THE o RCF según los criterios establecidos^{11,12}, los embarazos múltiples, fetos con sospecha o diagnóstico de anomalías cromosómicas determinadas por hallazgos ecográficos y confirmado con cariotipo de bandas G y aquellos casos que no tuviesen diagnóstico anatomopatológico de la placenta. Este estudio se realizó según el protocolo institucional para el manejo macroscópico, se realizaron cortes a 2-3 centímetros desde el inicio de las membranas en el punto donde se rompen hasta el margen placentario del cordón umbilical en sentido transversal y del disco placentario. Para los cortes

microscópicos se utilizó la tinción de hematoxilina-eosina. Con el aval del comité de ética institucional, se procedió a la búsqueda de los reportes de patología y las historias que cumplieran con los criterios de inclusión.

La recolección de datos se hizo mediante un cuestionario semiestructurado, diseñado por los investigadores, revisado por expertos y ajustado por una prueba piloto. Dado que en la institución no se habían implementado de forma completa las recomendaciones del consenso Amsterdam¹⁰, se procedió a revisar los informes patológicos en detalle y en los casos que no se reportó de acuerdo con estos parámetros, un patólogo experto y entrenado en el área placentaria revisó las placas de histología para la aplicación del concepto. La base de datos se elaboró en *excel* realizando el control del ingreso de la información a través de reglas de validación para garantizar la confiabilidad y calidad, luego se llevó al programa *stata versión 15.0*. Se analizó la población total y los tres grupos (RCF, THE y RCF más THE). El grupo THE se subdividió de acuerdo con criterios de severidad y el RCF según la aparición en temprana y tardía. Se midieron variables clínicas maternas, fetales y neonatales. Para la descripción de las lesiones placentarias se evaluaron las inserciones anómalas del cordón umbilical y el peso placentario expresado en percentiles según lo publicado por Thompson, J y col.¹³ En las lesiones microscópicas se tuvieron en cuenta los principales grupos descritos por el Consenso de Amsterdam como malperfusión vascular materna y fetal, maduración tardía de las vellosidades, villitis de origen desconocido y hallazgos inflamatorios.

Tabla 1. Características de la población

	n (%)
Edad (años)	26,1 +/- 7,81
Procedencia n (%)	
rural	119 (79,77)
urbana	36 (23,23)
Etnia n (%)	
mestiza	74 (47,74)
indígena	50 (32,26)
afrodescendiente	31 (20)
otros	0
# Embarazos n (%)	
primigesta	118 (76,13)
2-3	20 (12,9)
>4	17 (10,97)
Vía del parto n (%)	
vaginal	33 (21,29)
cesárea	122 (78,71)
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	35 (+/- 3,93)
>37	64 (41,29)
<37	91 (58,71)
34-36,6	45 (26,68)
<34	46 (29,03)
Peso al nacer. gr	2039 +/- 966
>2500gr	52 (33,55)
<2500gr	103 (66,45)
Trastorno hipertensivo del embarazo n (%)	92 (59,3)
Restricción del crecimiento fetal n (%)	29 (18,7)
temprano	13 (8,38)
tardío	16 (10,32)
RCF+THE n: (%)	34 (21,94)

Fuente: los autores.

RESULTADOS

Se incluyeron 155 pacientes, 29 en el grupo RCF, 92 en el THE y 34 en el RCF y preeclampsia. La edad materna promedio fue 26.1 ± 7.81 años y la edad gestacional al nacimiento 35 ± 3.93 semanas (**tabla 1**). La complicación materna más frecuente fue crisis hipertensiva (43.87%), seguida de síntomas premonitorios (41.9%) y disfunción renal (12.9%). Las complicaciones neonatales se reportaron hasta en 80% de los casos, siendo la causa más común del ingreso a UCI neonatal (74.19%) (**tabla 2**). En cuanto a los hallazgos anatomopatológicos se reportaron inserciones anormales de cordón 17.42% y peso placentario <p10 32.9%, hallazgos de malperfusión vascular materna (MVM) 99.35%, malperfusión vascular fetal 70.97%, maduración tardía de las vellosidades 4.52% correspondiendo todas al tipo difuso, y los hallazgos inflamatorios fueron 41.35% (**tabla 3**).

Tabla 2. Complicaciones maternas y neonatales

Variable	n (%)
Complicaciones maternas	
crisis hipertensiva	68 (43,87%)
síntomas premonitorios	65 (41,9%)
disfunción renal	20 (12,9%)
abrupción de placenta	14 (9,03%)
síndrome de HELLP	11 (7,1%)
eclampsia	9 (5,81%)
hemorragia posparto	5 (3,23%)
muerte intrauterina	6 (3,87%)
Complicaciones neonatales	
resultado adverso perinatal	124 (0%)
ingreso a UCI neonatal	115 (4,19%)
ictericia neonatal	94 (60,65%)
SDRA del recién nacido	75 (48,39%)
ingreso a UCI neonatal	115 (4,19%)
ictericia neonatal	94 (60,65%)
SDRA del recién nacido	75 (48,39%)
sepsis neonatal	78 (43,15%)
temprana	68 (36,77%)
tardía	10 (6,45%)
hipoglucemia	29 (18,71%)
Apgar <7 5 min n (%)	28 (18,06%)

Fuente: los autores.

Tabla 3. Hallazgos anatomopatológicos

Variable	n (%)
Peso placentario (gr)	475 +/- 177gr
normal	101 (65,16%)
P<10 n	51 (32,90%)
no aplicable	3 (1,94%)
Inserción de cordón umbilical	
normal	128 (82,58%)
anormal	27 (17,42%)
Malperfusión vascular materna	154 (99,35%)
Malperfusión vascular fetal	110 (70,97%)
Maduración tardía de las vellosidades	
focal	0 (0%)
difusa	7 (4,52%)
Villitis de origen desconocido	0 (0%)
Corioamnionitis sin respuesta inflamatoria fetal	2 (1,29%)
Corioamnionitis con respuesta inflamatoria fetal	4 (2,58%)
Inflamación subcorial	55 (35,48%)

Fuente: los autores.

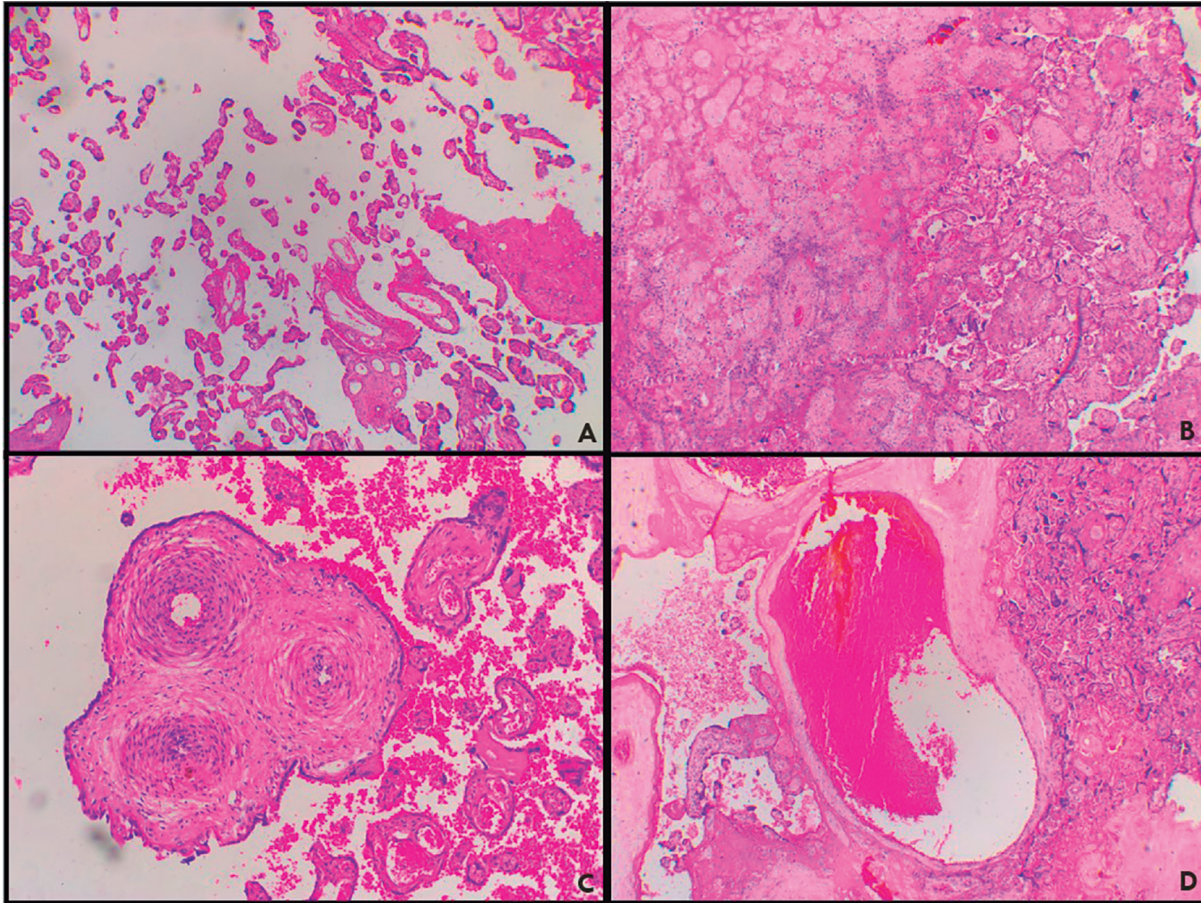


Figura 1. Hallazgos histopatológicos de placentas asociados con trastornos hipertensivos del embarazo y restricción del crecimiento fetal. **A)** Hipoplasia vellosa distal. **B)** Infarto placentario agudo. **C)** Obliteración de vaso stem (troncular) **D)** Ectasia vascular. Fuente: los autores.

Los hallazgos de MVM más frecuentes fueron hipoplasia vellosa distal (96.13%) (**figura 1A**), maduración acelerada de las vellosidades (92.9%) e infartos placentarios (85.81%), (**figura 1B**) en especial los agudos (83.87%). En MVF los más comunes fueron depósito intramural de fibrina (49.68%), obliteración de vaso *stem* (troncular) (49.68%) (**figura 1C**) y ectasia vascular (47.10%) (**figura 1D**) (**tabla 4**).

Al analizar los grupos principales (RCF, THE y RCF + THE) se observó en RCF mayor frecuencia de inserción anormal del cordón umbilical (27.5% vs 13.15% vs 17.65%) y peso placentario (55.17% vs 23.33% vs 42.4). Los hallazgos de MVM fueron muy similares entre los tres grupos. Los de MVF (76.47%) e inflamatorios (44.12%) fueron más frecuentes en el grupo RCF + THE.

Al subdividir el total de los trastornos hipertensivos del embarazo (n: 123) en preeclampsia (PE) sin y con características graves, no hubo mayores diferencias en la inserción anormal del cordón umbilical y el peso placentario < p10. Los hallazgos de MVM fueron muy similares entre los dos grupos, siendo mayor en THE sin características graves (95.24% vs 100%). La presencia de MVF e inflamación subcorial fue más común en PE con características graves (76.19% vs 52.38% y 28.57% vs 38.10%). Al subdividir

Tabla 4. Hallazgos de malperfusión vascular materna y fetal, patología placentaria en restricción del crecimiento fetal y trastornos hipertensivos del embarazo

Variable	n (%)
Malperfusión vascular materna	
Hipoplasia vellosa distal	149 (6,13)
Maduración acelerada de las vellosidades	144 (2,9)
Infartos placentarios	133 (85,81)
agudos	130 (83,87)
crónicos	3 (1,93)
Arteriopatía decidual	61 (39,35)
Aumento de las islas de fibrina	20 (12,9)
Necrosis decidual membranosa	54 (34,84)
Pseudoquiste placentario	0 (0)
Pseudoquiste del Corión Leve	1 (0,65)
Malperfusión vascular fetal	
Deposito intramural fibrina	75 (49,68)
Obliteración de vaso stem	76 (49,68)
Ectasia vascular	73 (47,1)
Vellosidades avasculares	5 (4,52)
Cariorexis estromal / vascular vellosa	9 (6,45)
Trombosis n (%)	4 (2,58)

Fuente: los autores.

RCF en temprano y tardío, se encontró mayor inserción anómala del cordón en RCF temprano (28.2% vs 12.5%); en cuanto a bajo peso placentario se vio más en RCF tardío (58.33% vs 42.11%). La MVM fue similar en ambos grupos. La MVF y la inflamación subcorial fue más frecuente en el grupo del RCF temprano (76.36% vs 66.67% y 41.03 vs 33.33%).

DISCUSIÓN

En la macroscopía se vieron más inserciones anormales del cordón y bajo peso placentario en RCF. En la actualidad existe evidencia de que las características macroscópicas placentarias tienen relación con su capacidad funcional, así el área y peso placentarios bajos se han asociado con alteraciones doppler de las arterias uterina y umbilical, e incluso con bajo peso al nacer.¹⁴ Hubo alta prevalencia de hallazgos en MVM y MVF similares a los reportados. Sehgal A. y col.¹⁵ en un estudio retrospectivo de cohorte con hijos prematuros nacidos entre 28 y 32 semanas, encontraron mayor prevalencia de MVM y MVF en RCF respecto a los controles sanos (65% vs 20% y 25% vs 0%). Además, al subdividir los grupos en RCF, THE y RCF más THE, se hallaron cifras muy similares en los tres grupos para MVM, siendo la MVF más frecuente en pacientes con las dos patologías. Esto no es congruente a lo reportado por Sánchez-Cobo D y col.¹⁶ en un estudio retrospectivo de casos y controles divididos en 4 grupos con PE, RCF, PE y RCF y otro control. La MVM fue más frecuente en el grupo de THE y RCF con 92.3% y MVF en el grupo de RCF 66.2%.

Fillion A. y col.¹⁷ en un estudio prospectivo de casos y controles con 75 pacientes divididas en PE pretérmino, PE a término y controles, encontraron más MVM en la PE pretérmino (92% vs 10% vs MVM 4%), lo que apoya la teoría de un papel protagónico de la lesión placentaria en las presentaciones pretérmino. Michal Levy y col.¹⁸ en un estudio retrospectivo en preeclampsia recurrente encontraron una mayor frecuencia de MVM en el primer embarazo complicado con PE que en su recurrencia (84.3% vs 62.6%), lo que sugiere la existencia de otros factores extraplacentarios en la génesis de la recurrencia como sería la lesión endotelial durante el primer embarazo. Ditisheim A. y col.¹⁹ en un estudio retrospectivo de casos con PE posparto, temprana, tardía y con controles, hallaron menos hallazgos de MVM y maduración acelerada en la PE posparto en comparación con la temprana (24.2% vs 74.3%), sugiriendo que dada la etiología desconocida de la PE posparto, esta entidad sucede en gestantes predispuestas.

La población del estudio además de la alta prevalencia de hallazgos histopatológicos placentarios, también tuvo una elevada frecuencia de complicaciones maternas y neonatales. Weiner E. y col.²⁰, en un estudio retrospectivo observacional compararon los hallazgos placentarios en PE severa con y sin síndrome de HELLP, encontraron una

asociación de lesiones vasculares y vellosas con síndrome de HELLP con un aOR 1.9 (IC95% 1.13-3.53) y aOR 1.8 (IC95% 1.26-2.93) para las lesiones descritas. Hwa Im D. y col.²¹ en un estudio retrospectivo con 240 pacientes, hallaron una asociación entre hallazgos de MVM y morbilidad neonatal (87.1% vs 63.2%). Además de las complicaciones maternas y neonatales a corto plazo, está descrito el impacto a largo plazo para estas gestantes y sus bebés. Yaguchi C. y col.²² en un estudio prospectivo observacional, de una cohorte del estudio Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study) para la investigación de trastornos del espectro autista, tomaron 254 bebés con estudio histopatológico de placenta y realizaron un seguimiento y evaluación del crecimiento hasta los 18 meses, observando una prevalencia de MVM en 46.51% y MVF de 33.33%, además que las lesiones de MVM, en especial maduración vellosa acelerada, fueron predictores significativos de peso bajo durante el seguimiento. Después Ueda M. y col.²³ tomando esta misma cohorte, evaluaron el neurodesarrollo a 40 meses aplicando la escala MSEL (Mullen Scales of Early Learning) que valora 5 hitos del neurodesarrollo, encontrando asociación de lesiones de MVM con una puntuación menor (coeficiente de escala MSEL – 2,12 puntos (IC95% – 3,71 a – 0,54 puntos).

FORTALEZAS Y DEBILIDADES

Este es el primer estudio estandarizado en nuestro medio según las recomendaciones internacionales para la descripción de las lesiones placentarias, incluyendo el análisis histopatológico por un patólogo especializado en el área, aunque solo logró revisar la microscopía a través de un segundo análisis de las placas de histología y hubo datos de la descripción macroscópica ausentes que no pudieron analizarse.

CONCLUSIONES

El buen desarrollo placentario es fundamental para evitar la génesis de múltiples patologías obstétricas, con un gran impacto en la salud materna, fetal y neonatal. El entendimiento de estos procesos ha llevado a grandes avances en la prevención, diagnóstico temprano, oportuno y pronóstico. En este sentido el análisis placentario es una herramienta académica, clínica, investigativa y legal. En el estudio realizado se encontró alta prevalencia de complicaciones maternas y neonatales que reflejan el impacto de las enfermedades estudiadas. A su vez los hallazgos histopatológicos revelaron alta prevalencia acercándose a lo reportado en otras investigaciones, en especial ante la presencia de RCF y THE de forma individual y en THE con características graves. Aunque no se hizo un estudio analítico, la literatura disponible es clara al informar la

asociación de estos hallazgos con complicaciones maternas, fetales y neonatales a corto plazo, e incluso su asociación con el desarrollo infantil en los primeros años de vida.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores, declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Objetivos de Desarrollo Sostenible: Metas. World Health Organization; 2015 [cited 2019 Dec 4]; Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/world-health-statistics>
- Martínez Sánchez LM, Rodríguez Gázquez ÁM, Mejía Ruiz C, Hernández Restrepo F, Quintero Moreno DA, Gómez Arango L. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con trastorno hipertensivo asociado al embarazo en Medellín, Colombia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2018;44(2):1-9.
- Bokslag A, Weissenbruch MV, Mol BW, M de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016;102:47–50. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists', Committee on Practice Bulletins Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e97–109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>.
- Verdugo-Muñoz LM, Alvarado-Llano JJ, Bastidas-Sánchez BE, Ortiz-Martínez RA. Prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino en el Hospital Universitario San José, Popayán (Colombia), 2013. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol*. 2015;66(1):46-2. <https://doi.org/10.18597/rcog.7>
- Alonso-Remedios A, Pérez-Cutiño M, de León Delgado DF. Inmunopatogenia de la enfermedad hipertensiva gravídica. *Rev Cuba Obstetr Ginecol*. 2018;43(4):10-114
- Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019;146(22):dev163428. <https://doi.org/10.1242/dev.163428>.
- Langston C, Kaplan C, Macpherson T, Mancini E, Peevy K, Clark B, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(5):449–76.
- Prieto-Gómez R, Ottone NE, Sandoval-Vásquez C, Saavedra-S A, Bianchi HF. Aspectos morfofocuantitativos de las vellosidades coriales libres en gestas normales, con diabetes, hipertensión arterial y restricción del crecimiento intrauterino. *Int. J. Morphol*. 2018;36(2):551-556. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022018000200551>
- Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler M-A, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698–713. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
- Gordijn, S.J., Beune, I.M., Thilaganathan, B., Papageorgiou, A., Baschat, A.A., Baker, P.N., Silver, R.M., Wynia, K. and Ganzevoort, W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016;48(3):333-339. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.15884>.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku, S. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>.
- Thompson JM, Irgens LM, Skjaerven R, Rasmussen S. Placenta weight percentile curves for singleton deliveries. *BJOG*. 2007;114(6):715–720. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01327.x>.
- Eskild A, Haavaldsen C, Vatten LJ. Placental weight and placental weight to birthweight ratio in relation to Apgar score at birth: a population study of 522 360 singleton pregnancies. *Acta Obst Gynecol Scand*. 2014;93(12):1302–1308. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12509>.
- Sehgal A, Dahlstrom JE, Chan Y, Allison BJ, Miller SL, Polglase GR. Placental histopathology in preterm fetal growth restriction. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(5):582-587. <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.14251>.
- Sánchez-Cobo D, Copado-Mendoza DY, Valdespino-Vázquez MY, Rodríguez-Sibaja MJ, Acevedo-Gallegos S. Cambios morfológicos en las placentas de pacientes con preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino e interpretación de los desenlaces perinatales. *Ginecol Obstet Méx*. 2021;89(11):875-883. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i11.4944>.
- Fillion A, Guerby P, Menzies D, Lachance C, Comeau MP, Bussièrès MC, Bujold E. Pathological investigation of placentas in preeclampsia (the PEARL study). *Hypertens Pregnancy*. 2021;40(1):56–62. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1866008>.
- Levy M, Kovo M, Schreiber L, Kleiner I, Koren L, Barda G, Weiner E. Pregnancy outcomes in correlation with placental histopathology in subsequent pregnancies complicated by preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2019;18:163–168. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2019.09.021>.
- Ditisheim A, Sibai B, Tatevian N. Placental Findings in Postpartum Preeclampsia: A Comparative Retrospective Study. *Am J Perinatol*. 2020;37(12):1217-1222. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1692716>.
- Weiner E, Schreiber L, Grinstein E, Feldstein O, Rymer-Haskel N, Bar J, Kovo M. The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *Placenta*. 2016;47:99–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2016.09.01>.

21. Hwa Im D, Kim YN, Cho HJ, Park YH, Kim DH, Byun JM, Sung MS. Placental Pathologic Changes Associated with Fetal Growth Restriction and Consequent Neonatal Outcomes. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021;40(5):430-441. <http://dx.doi.org/10.1080/15513815.2020.1723147>.
22. Yaguchi C, Itoh H, Tsuchiya KJ, Furuta-Isomura N, Horikoshi Y, Matsumoto M, Kanayama N. Placental pathology predicts infantile physical development during first 18 months in Japanese population: Hamamatsu birth cohort for mothers and children (HBC Study). *Plos One,* 2018;13(4):e0194988. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0194988>.
23. Ueda M, Tsuchiya KJ, Yaguchi C, Furuta-Isomura N, Horikoshi Y, et al. Placental pathology predicts infantile neurodevelopment. *Sci Rep.* 2022;12(1):2578. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-06300-w>.

