

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

***MORBIMORTALIDAD FETONEONATAL
RELACIONADA CON DIABETES Y
EMBARAZO Y SUS VARIACIONES
HISTOMORFOLÓGICAS PLACENTARIAS***

Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor de Medicina

Sra. Méd. María Mabel Oviedo

CORDOBA, 2010

Director de Tesis

Prof. Dr. Ricardo Rizzi

Comisión de tesis

Prof. Dra. María Dionisio de Cabalier

Prof. Dr. Julio Cosiansi

Dedicatoria

A mis padres;
Walter Oviedo y Celia Gavet
Quienes inculcaron en mí
desde niña los principios de
honorabilidad y respeto.

A mis hijos;
María Celeste,
Juan Alejandro,
Gastón Franco Jesús y
Fernando Nicolás;
a quienes resté muchos días de presencia y atención.

A mis maestros,
Prof. Dr. Carlos Alberto Serra,
Prof. Dr. Robert Loubière

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a los integrantes de la comisión de tesis, con especial mención a mi director el Prof. Dr. Ricardo Rizzi, la persona que ha motivado a realizar este trabajo, por su dedicación, conocimientos, aportes brindados y por el espíritu docente que en él nunca cesa.

A los Profesores y quienes sirvieron de guía y aportaron su experiencia en la elaboración del presente trabajo.

Un especial agradecimiento a la Prof. Dra. María Elisa Dionisio de Cabalier, quién incentivó en mí la senda de la investigación y publicación científica durante los años compartidos desde la residencia, lo académico y fundamentalmente desde la amistad que nos une .

Al Prof. Dr. Julio Cosiansi, quién permitió con su apoyo el desarrollo de este trabajo de tesis.

A los directores del Hospital Materno Provincial, Dres. Elio Villar y José Alberto Oviedo, por su desinteresado apoyo durante estos años y permitirme desarrollar en la institución mi investigación.

A los integrantes del Servicio de Patología; Médicos, Técnicos y Administrativos, por su constante comprensión.

A mis verdaderos amigos y amigas, que de una u otra manera aportaron a la investigación con su tiempo, estudio y sugerencias.

A la Licenciada Gloria Echave, por amistad y sus aportes en la traducción del summary.

Al Sr. Alfredo Benito de Recursos Fotográficos, por su comprometido apoyo profesional técnico.

A todos ellos mi reconocimiento.

Reglamento de Carrera de Doctorado

Artículo 30:

"LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS".

RESUMEN

El embarazo asociado a hiperglucemia es en nuestra población uno de los factores de riesgo más importantes, así también en la morbi-mortalidad pre y perinatal. La diabetes incluye dos grandes grupos bien conocidos Tipo I insulino dependiente y Tipo II no insulino dependiente, es necesario aclarar que es vital el control permanente del embarazo en pacientes diabéticas.

Nuestro trabajo descriptivo y prospectivo se realizó con el estudio anátomo patológico de 120 placentas en pacientes diabéticas confirmadas distribuidas en grupos: Tipo I, Tipo II y Gestacional.

Todas fueron atendidas en consultas prenatales y partos en el Hospital Materno Provincial "Felipe Lucini" de la Ciudad de Córdoba, el estudio se realizó en el Servicio de Patología de la Institución, incluyó macroscopia y microscopia; las placentas fueron coloreadas con H/E, PAS y Masson, y los hallazgos fueron relacionados con la clínica y la bibliografía.

De los resultados obtenidos concluimos que en las embarazadas estudiadas en nuestro hospital existen diferencias significativas similares a las encontradas en la literatura. Especialmente en lo referido a edad y tipo de diabetes. Se evidenció que excepto en la diabetes I, se manifestaron similitudes en lo referido al avance de cambios coincidentes con tendencia a la cronicidad. En la gestacional hubo mayor incidencia de macrosomía. Nuestros resultados fueron coincidentes en pacientes mal controladas prenatalmente y en disbalance metabólico.

Finalmente las alteraciones patológicas placentarias se encontraron en los tres grupos con variación de intensidades. Cabe concluir que no existen lesiones anátomo-patológicas específicas patognomónicas de Diabetes en las placentas de nuestra casuística.

SUMMARY

Pregnancy is associated with hyperglycemia in our population one of the most important risk factors and morbidity also in pre-and perinatal mortality. Diabetes includes two well-known groups insulin-dependent Type I and Type II non-insulin is necessary to clarify that it is vital to the continuous monitoring of pregnancy in diabetic patients.

Our descriptive and prospective study was performed with the anatomic pathology of 120 placentas confirmed in diabetic patients divided into groups: Type I, Type II and Gestational.

All were attending antenatal clinics and deliveries at Provincial Maternity Hospital "Felipe Lucini" City of Cordoba, the study was conducted at the Department of Pathology of the institution, including macroscopy and microscopy, the placentas were stained with H / E, PAS and Masson, and the findings were related to the clinical literature.

From these results we conclude that the pregnant women in our hospital there are significant differences similar to those found in the literature. Particularly in relation to age and type of diabetes. It showed that except I diabetes, demonstrated similarities with regard to the progress of changes coincide with a tendency to chronicity. In the gestational had higher incidence of macrosomia. Our results were similar in patients poorly controlled prenatally and metabolic imbalance.

Finally, the placental pathological changes were found in three groups with varying intensities. It can be concluded that there are no specific pathological anatomic lesions pathognomonic of Diabetes in the placentas of our cases.

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivos	23
Material y métodos	24
Resultados	35
Discusión	54
Conclusiones	62
Bibliografía	65
Anexo	72

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

El embarazo asociado a hiperglucemia (Diabetes Gestacional DG, Diabetes Tipo I IDDM y Diabetes Tipo II: NIDDM)⁽¹⁻⁵⁾ es en nuestra población uno de los factores de riesgo más importantes en la evolución de la gestación y en la morbi-mortalidad pre y perinatal.

La diabetes puede acarrear serias complicaciones en el equilibrio del intercambio madre-feto.⁽⁶⁾ La diabetes en sí es una enfermedad que puede interpretarse como alteración metabólica de los hidratos de carbono, pero en realidad corresponde a un síndrome complejo, compuesto clínica y genéticamente por un grupo de patologías que tienen en común la hiperglucemia.^(7,8)

La diabetes como síndrome incluye dos grandes grupos bien conocidos Tipo I o Insulino-dependiente y Tipo II No Insulino Dependiente. Actualmente gracias a los avances de la inmunología, genética y biología celular existe información adecuada para orientar a familias de diabéticos, especialmente en lo referido a que no existe aumento de malformaciones en RN de madres diabéticas o de mujeres que desarrollan diabetes gestacional.^(9,10) Sin embargo, es necesario aclarar que es fundamental el control estricto y permanente del embarazo en estas pacientes de riesgo, dado que puede presentarse un incremento en el número de abortos espontáneos, fetos muertos o retardos del crecimiento intrauterino.

En la clasificación de la Diabetes podemos identificar:

a) IDDM que remeda a una enfermedad crónica de tipo autoinmune de las células pancreáticas insulares B en pacientes genéticamente susceptibles. Los haplotipos del HLA (complejo mayor de histocompatibilidad) tienen intensa influencia de susceptibilidad a la diabetes.^(11,12,13) Los antígenos de histocompatibilidad son glicoproteínas de la superficie celular que dan a los tejidos de cada individuo una respuesta biológica única. El componente más importante de la susceptibilidad para la IDDM fue identificado como una variación de genes cuya localización se halla cerca o incluida en la del HLA en el brazo corto del cromosoma 6, heredados en su mayor parte por herencia mendeliana simple.⁽¹⁴⁾

Los genes en sus locus en cromosomas homólogos no son siempre idénticos y podemos encontrar un gran número de alelos en cada población. La asociación más común fue descrita en HLA-DR3 y KLA-

BR4 sin embargo NO es indicativo de IDDM. De todos modos actualmente se estima que existe una susceptibilidad genéticamente transmitida. A esto se debe agregar que no se conoce bien sobre el entorno y su influencia como por ejemplo la alimentación, exposición a infecciones virales y/o toxinas que conviertan la susceptibilidad en enfermedad. Teniendo en cuenta que existen además diferencias geográficas y raciales. La IDDM aparece como una afección lenta, que acompaña a una rápida y gradual destrucción de células B insulares, todo indica que su aparición coincide con clínica y etiología heterogénea.⁽¹⁶⁾

b) La Diabetes Tipo II o NIDDM es la más ampliamente conocida en el mundo. Su presentación es igualmente de manera heterogénea y se caracteriza por rarezas en la acción de la insulina asociadas a una insulinoresistencia (en algunos pacientes se han descrito insulina de composición química anómala).⁽¹⁷⁾ La NIDDM no tiene marcadores genéticos específicos, pero existen asociaciones genéticas firmes más importantes que para la IDDM, como por ejemplo la presentación en gemelos homocigotos, comparando ambas variedades IDDM y NIDDM. En principio la NIDDM no seguiría el patrón mendeliano clásico. A esto se le asocia el rol importante, en la patogénesis, de los factores ambientales.^(9,18) El consejo genético para las pacientes NIDDM es en general una precaución por los riesgos teratogénicos posibles debidos a los antidiabéticos orales.⁽¹¹⁻⁵⁾⁹⁾ La MODY (*Maturity On-set Diabetes of the Young*) en un sub-grupo importante de NIDDM, que se manifiesta a edad temprana y no tiene asociación con antígenos HLA.^(9,14,15)

Es importante de tener presente una variedad especial de los carbohidratos en el embarazo llamada Diabetes Gestacional.⁽²¹⁻²⁴⁾ Ella es generalmente detectada en la segunda mitad de la gestación, cuando la placenta llega al pico más importante de péptidos y hormonas esteroideas. En estas pacientes las pruebas de tolerancia a la glucosa son tempranamente anómalas. Además hay concentraciones elevadas de HbA1c, más importantes que en la NIDDM. Este tipo de patología es reversible, la mayor parte de pacientes son obesas y pueden no tener historia familiar de diabetes. En este grupo de pacientes con diabetes gestacional, obesas o no, la intolerancia a la glucosa es reversible y sus cifras de HbA1c no difieren de las normales.⁽²⁵⁾

Las pacientes de riesgo para esta variedad son aquellas que: a) tienen antecedentes familiares; b) síntomas de diabetes o glucosuria; c) hiperglucemia, d) obesidad especialmente durante la gestación; e) niños de más de 4.100 gr al nacer f) feto muerto de causa inexplicada; g) aparición de polihidramnios o de feto macrosómico. Concluyendo todos los signos y síntomas de la diabetes se verían modificados, alterados y acelerados durante la gestación.⁽²⁶⁾

El rol de la placenta en un embarazo NORMAL es fundamental para obtener y mantener un entorno adecuado para la embriogénesis, desarrollo, maduración y la sobrevivencia del nuevo ser. Por este motivo la gestante sufre detrimento de sus funciones, por ejemplo hiperglucemia secundaria a los niveles aumentados de estrógeno y progesterona, etc.^(27,28) Este juego hormonal contribuye a una intolerancia de la glucosa. La unidad feto-placentaria juega un rol importantísimo en la que se refiere a los intercambios, receptores, carriers, saturaciones, etc.⁽²⁹⁾ La relación nutrientes-insulina en pacientes normales, diabéticas y con problemas en el embarazo son en este momento elementos clave para comprender el desarrollo fetal, y sus posibles alteraciones (RCIU - Macrosomía, etc). El proceso de fecundación consiste en la fusión de los gametos femeninos y masculinos a nivel de la trompa de Falopio. El gameto posee número haploide de cromosomas; la célula resultante denominada huevo o cigoto, recupera la carga diploide normal de las células somáticas.

Segmentación: el huevo se divide (mitosis), con aumento del número de células (siempre en progresión geométrica). Estas células, blastómeros, que después de un cierto número de divisiones, se lo designa Mórula.

La mórula con 12 a 16 blastómeros, llega a la cavidad uterina aproximadamente a los tres días después de la fecundación (72 horas *in vivo*, 60 horas *in vitro*). Los líquidos cérvico-uterinos atraviesan la membrana pelúcida y se ubican en los espacios intercelulares, originando una cavidad única central o blastocele. El cigoto ahora se llama Blastocito. Las células blastoméricas del grupo central se localizan hacia uno de los polos conformando el botón embrionario o macizo celular interno. Los blastómeros del grupo periférico constituyen el trofoblasto, se aplanan ligeramente y forman la pared del blastocito. El blastocito permanece libre 1 ó 2 días en la luz de la cavidad endometrial.

Alrededor del séptimo día después de la fecundación se inicia la nidación; el blastocito toma contacto con el epitelio de superficie de la mucosa endometrial. Que es invadido por el trofoblasto del blastocisto, a medida que prolifera el desarrollo de la placenta, dicho trofoblasto se convierte en una importante fuente de hormonas esenciales para el mantenimiento y desarrollo del embarazo. La secreción de la hormona gonadotropina criónica humana (HCG) se inicia a los 8 días de la ovulación y su presencia en sangre constituye la base de una de las pruebas más comunes de embarazo.

La HCG actúa sobre el ovario manteniendo el cuerpo luteo del embarazo. Igualmente la progesterona se une a receptores específicos de las células musculares lisas del miometrio, inhibiendo las contracciones y garantizando el reposo del músculo miometrial durante la gestación. Se ha postulado que la progesterona además, bloquea una respuesta inmune mediada por linfocitos T cuya acción sería el rechazo del feto como estructura antigenéticamente extraña. Los efectos hormonales se hacen presentes en las células estromales fusiformes del endometrio, que se originan de células deciduales, pálidas, de aspecto poligonal, cuyos citoplasmas contienen grandes cantidades de glicógeno y lípidos. Su función es aún discutida: crean aparentemente entorno favorable para la nutrición del embrión-feto en etapas iniciales del desarrollo y en etapas avanzadas facilitaría el desprendimiento de la placenta durante el alumbramiento.

En el polo embrionario o macizo celular interno, el trofoblasto forma un disco compacto compuesto por una capa interna de células claras, de aspecto tenue, con un único núcleo, denominada: citotrofoblasto, y una zona externa más oscura, multinucleada, sin límites entre las distintas células, denominada sincitiotrofoblasto.

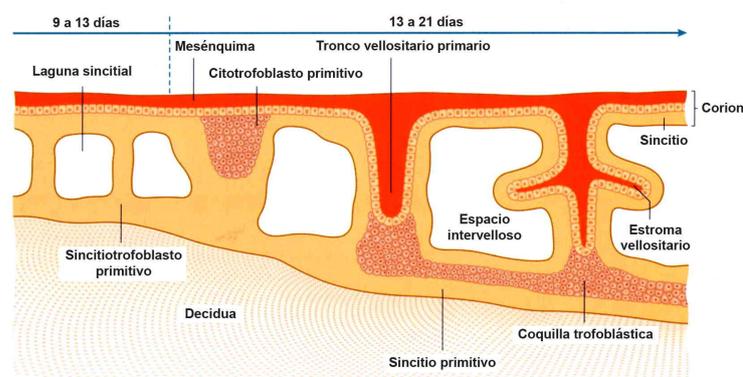


Figura 1: Estadios del desarrollo placentario precoz.

Las células trofoblásticas del polo embrionario proliferan activamente, infiltrándose entre las del epitelio endometrial, del estroma e incluso de las glándulas endometriales. El estroma muy edematoso evidencia capilares de luces dilatadas y congestivas y glándulas de paredes flexuosas activamente secretoras de glucógeno. Se describen numerosos factores que participarían condicionando el éxito de la nidación, etapa fundamental en la evolución de la gestación.⁽³⁰⁾ Entre ellos se consideran particularmente la preparación de la mucosa endometrial, en base a un adecuado juego endocrino, mediante aporte de concentraciones hormonales óptimas, estado de salud del organismo materno, no solo referido a un buen estado de nutrición, sino también a hábitos higiénicos-dietéticos, sin tóxicos ni infecciones, y una constitución genética sin taras.

La nidación se halla completa al finalizar el décimo segundo día, el embrión humano ya se encuentra totalmente ubicado en el espesor del estroma modificado, decidualizado, de la capa compacta del endometrio.

Sobre el polo embrionario los bloques de células sincitiales evidencian vacuolas intra citoplasmáticas, que hacen confluencia para dar origen a los espacios lacunares (etapa lacunar). Cuyos espacios lacunares forman una gran red comunicante. El estroma endometrial que rodea al trofoblasto continua con los signos descritos de gran congestión vascular, y células ricas en glucógeno, PAS positivas.

Las células sincitiales penetran más profundamente en el estroma y erosionan las paredes endoteliales de los capilares maternos gracias a la secreción de sustancias vasodilatadoras, capilares sinusoides, ramas de las arteriolas espiraladas endometriales, que cada vez se hallan más dilatados y congestivos.^(30,31)

El sincitio se encuentra en continuidad con las células endoteliales de los vasos y la sangre materna penetra en el sistema lacunar y cada vez un número mayor de sinusoides es invadido, comprometiendo tanto capilares arteriales como venosos; que por efecto de la diferencia de presión establecerán una circulación de sangre materna en el sistema lacunar trofoblástico, iniciando así la circulación útero placentaria.

La diferenciación del trofoblasto no se detiene, tienen dos hojas cito y

sincitiotrofoblasto; hacia la parte interna del citotrofoblasto se diferencia una capa de células que van a formar un tejido laxo y tenue, que se extiende entre el trofoblasto por fuera y el amnios y la vesícula vitelina primitiva por dentro, llamado mesenquima extraembrionario.

Al inicio de la tercera semana. Se observa un gran número de vellosidades trofoblásticas primarias constituidas por un eje de citotrofoblasto rodeado de una capa sincitial. A continuación, de las células mesenquimáticas primitivas, provenientes de la somatopleura extraembrionaria, o de las propias células citotrofoblasticas se forman ejes mesenquimaticos que penetran en las vellosidades, en dirección divergente hacia la decidua. Llamadas vellosidades coriales secundarias definitivas,³¹ presentan un eje conjuntivo laxo recubierto por una capa de cito trofoblasto, rodeado por una capa de sincitiotrofoblasto.

Al fin de la tercera semana, las células mesenquimatosas, se diferencian y aparecen las primeras células sanguíneas. Se forman así pequeños capilares, que forman redes, que se desarrollan rápidamente en el mesenquima extra embrionario tapizando la cara interna del trofoblasto y del pedículo embrionario. Estos vasos van conectándose con el sistema circulatorio intra embrionario y al final de la cuarta semana se establecerá la comunicación entre la circulación placentaria y la embrionaria. Durante estos sucesos, las células citotrofoblasticas vellositarias atraviesan el sincitio en forma de expansiones, que forma la envoltura citotrofoblástica.

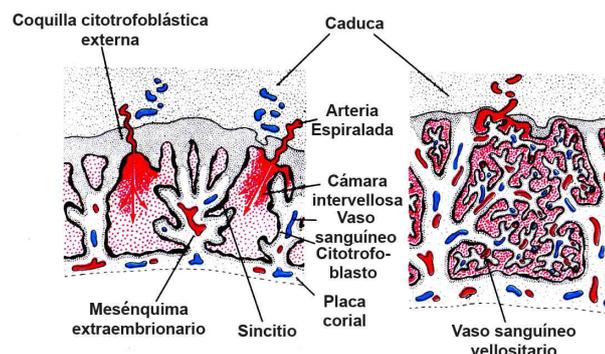


Figura 2: Etapas tempranas del desarrollo placentario desde la implantación total hasta el término. Modificado de Langman³¹

Al comienzo del segundo mes del desarrollo el trofoblasto que toma el nombre de corion presenta numerosas vellosidades coriales que le dan un aspecto radiado característico. Estas vellosidades se hallan fijas al mesodermo de

la placa corial. El revestimiento superficial de las vellosidades está formado por sincitio, que reposa sobre una capa de células citotrofoblásticas las cuales a su vez recubren un eje mesenquimático vascular. Ese mesénquima, inicialmente se halla del lado coriónico de las vellosidades; pero poco a poco, a medida que desarrolla la placenta, van infiltrando hacia el lado decidual. La red capilar de los ejes de troncos vellosos, rápidamente se comunican con los capilares del corion y del pedículo de fijación formando el sistema vascular extra embrionario. Este sistema a su vez se comunica con la red vascular intra embrionaria.

En el curso de los meses siguientes de los troncos vellositarios, nacen numerosas pequeñas prolongaciones en dirección a los espacios lacunares o cámaras inter vellosas, estas nuevas vellosidades tienen estructura similar a la de los troncos primarios ya descritos, pero hacia el comienzo del cuarto mes las células citotrofoblásticas se inactivan o desaparecen, al igual que parte de las células conjuntivas axiales, las circulaciones fetal y materna estarán solo separadas por el sincitiotrofoblasto, el endotelio de los capilares y sus respectivas membranas basales. El sincitio se adelgaza, dejando descamar grandes fragmentos nucleados, nudos sincitiales, hacia los lagos sanguíneos. Estos pueden pasar a la circulación y migrar sin dar síntomas y finalmente disgregarse.

La desaparición de las células del citotrofoblasto, avanza desde las vellosidades distales de pequeño calibre hacia las proximales de mayor calibre, cabe recordar que ellas siempre persisten en número variable en los troncos vellositarios mayores y que los vasos sanguíneos de las mismas no participan en el recambio entre las dos circulaciones.

En las primeras semanas del desarrollo las vellosidades recubren la totalidad de la superficie del corion, su disposición se ve modificada poco tiempo después y en el polo embrionario continúan su crecimiento y su división en ramas cada vez más pequeñas dando origen al denominado corion frondoso o corion vellososo.

En el corion frondoso la caduca basal constituye una capa compacta en estrecho contacto con el corion y recibe el nombre de placa basal o decidual. En el polo anti-embrionario recibe el nombre de decidua capsular, refleja u ovular, que al comienzo tiene aspecto similar a la basal, pero a medida que el huevo aumenta de tamaño se distiende y degenera.

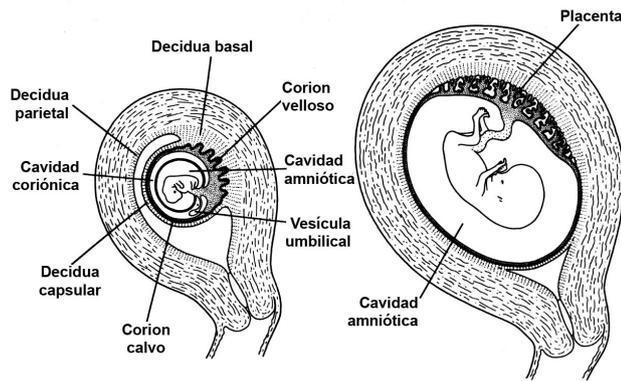


Figura 3: útero, placenta, decidua y membranas.

Finalmente hacia el cuarto mes la caduca capsular se pondrá en contacto con la caduca parietal, que tapiza la totalidad de la cavidad uterina, ambas se fusionan y la luz uterina es obliterada. Finalmente la única porción funcionalmente activa del corion, es el corion frondoso que unido a la caduca basal constituyen la placenta.

Al fin del cuarto mes la placenta esta constituida por dos porciones:

- 1- La fetal formada por el corion frondoso o vellosos
- 2- Una porción materna formada por la caduca basal.

La cara fetal de la placenta esta limitada por la placa corial y la cara materna por la caduca basal, donde la capa compacta o placa decidual esta íntimamente unida e incorporada a la placenta y las celulas diciduales y trofoblásticas están en íntimo contacto.

En el transcurso del cuarto y del quinto mes la caduca basal emite un determinado número de tabiques, los septos intercotiledónicos, que profundizan en parte en los lagos maternos pero sin llegar a comprometer la placa corial. Estos septos tienen un eje de tejido materno, pero están recubiertos en superficie por una capa de citotrofoblasto. Como consecuencia de la aparición de estos tabiques la placenta queda dividida en un determinado número de compartimentos, los cotiledones.

Poco tiempo después de la aparición de eritrocitos maternos en la etapa lacunar, día 13 del desarrollo, masas ciegas sicitiales protruyen en las lagunas. Con el aumento del largo y del diámetro se forman sucesivamente las

vellosidades crónicas primarias y secundarias, como ya de describió. Se inicia entonces el desarrollo del árbol vellosos, desde las ramas tronculares y en forma trabecular. Aquellas que continúan en contacto con la cáscara trofoblástica se denominan vellosidades de anclaje.

Los primeros capilares fetales, derivadas de las células hemangioblásticas originadas a partir de células mesenquimáticas localmente diferenciadas. La circulación feto-placentaria completa se establece alrededor de la quinta semana, tan pronto como los segmentos capilares se fusionan unos a otros para formar un verdadero lecho capilar.

El desarrollo del árbol vellositario continúa en la superficie de las grandes. A su vez en la superficie de las nuevas vellosidades vuelven a aparecer brotes y continúa el desarrollo del árbol vellositario.

Las circulaciones materna y fetal sufren gran aproximación una a la otra. Sin embargo ambas circulaciones se hallan separadas por la barrera.

El desarrollo ulterior de la placenta constituye un permanente crecimiento del tamaño y la longitud de las vellosidades del corion frondoso con su correspondiente expansión hacia el espacio intervelloso.

Circulación Fetal y Placentaria: la placenta humana es de tipo vellosa, hemocorial y corio-alantoideo; las vellosidades placentarias están bañadas directamente por la sangre materna y recorrida por los vasos originados de la circulación alantoidea.

La red vascular intravellositaria se abre paso hacia los vasos umbilico-alantoideos, y da origen a la circulación feto-placentaria.

Existen entre 20 y 30 troncos vellositarios que corresponden a los cotiledones ya descritos, que se ven sobre la cara materna de la placenta a término. Cada tronco vellositario y sus arborizaciones libres se hallan flotando en una cámara, limitada lateralmente por el septo intercotiledóneo. Esta estructura aparece a las 16 semanas del desarrollo, formada por la placa materna, pero sin comprometer la placa corial.

La barrera placentaria a partir del cuarto mes adquiere condiciones muy favorables para el intercambio de nutrientes. El citotrofoblasto prácticamente ha desaparecido, y la membrana esta constituida por:

- Sincitiotrofoblasto
- Endotelio vascular fetal
- Sus respectivas membranas basales separadas por una delgada lamina de tejido conjuntivo

Hacia el final del embarazo el espesor de dicha membrana varía entre 2 y 6 micrómetros. Los intercambios se realizan por difusión simple, como así también por transporte activo y selectivo como resultado de la actividad propia de la estructura de membrana.

Esta superficie de intercambio se halla muy aumentada por la existencia de microvellosidades, que pueden ser observadas al microscopio electrónico. El borde en cepillo, que es visible al microscopio óptico corresponde a esas microvellosidades. La microscopia electrónica ha puesto en evidencia además gran cantidad de mitocondrias de ribosomas y de vacuolas de pinocitosis, lo que da idea de la intensa actividad funcional de intercambio y de síntesis.

La riqueza de división vellositaria origina una superficie placentaria que al término superara los 10 metros cuadrados; lo que constituye un piso importante en la intensidad de los intercambios materno-fetales.

Las vellosidades Crampon o de anclaje, dependiente de un tronco primario se inserta en la placa basal delimitando un área irregularmente circular. El conjunto del árbol vellositario forma esquemáticamente un sistema tambor, que representa un cotiledón, unidad anatómica-funcional de la placenta.

La circulación fetal: la sangre llega a través de las arterias umbilicales, que son ramas de las arterias iliacas del feto. La sangre se disemina en una red extremadamente rica que penetra hasta las más pequeñas ramas vellositarias. Dicha sangre es retomada por la vena umbilical y finalmente drena al sistema de la vena cava inferior del feto.

La sangre sale por las ramas de la vena uterina. El debito sanguíneo entre estas dos circulaciones es elevada: 500 mililitros por minuto, lo que favore-

ce aun más los intercambios feto-placentarios. La circulación materna se origina por una diferencia de presiones: Alta en la arteria (70 mmHg) y presión baja en la cámara (10 mmHg). La sangre se distribuye hasta la placa corial y vuelve hacia la placa basal donde es retomada por las venas uterinas donde la presión es aun menos que en la cámara. La circulación fetal se realiza en un sistema cerrado donde la presión media es de 30 mmHg con respecto a la presión de la cámara que tiene 10 mmHg.

Cambios Anátomo-Patológicos en Placentas Diabéticas: la diabetes compromete un 2-3% de la población general. Se sostiene que la mayoría de los casos dependen de efectos multifactoriales, aunque algunas variedades parece ser transmitidas por probable herencia de un solo o de varios genes diabetógenos en forma autosómica recesiva o dominante.

Existe gran variabilidad en las características morfológicas y en la extensión de las lesiones que comprometen las placentas de madres diabéticas; estos elementos descriptos no permiten entonces hablar de lesiones histopatológicas patognomónicas de la diabetes. Las variaciones morfológicas no solo se presentan en relación con la forma de evolución de esta enfermedad en la madre, difieren además de una a otra, provenientes de pacientes diabéticos que manifiestan cuadros clínicos similares.

El Páncreas

Aproximadamente a los treinta y cinco días del desarrollo (quinta semana) se forma el páncreas a partir de dos brotes endodérmicos: el pancreático ventral que se encuentra en el ángulo inferior del divertículo hepático y el brote pancreático dorsal que esta situado sobre el duodeno, en la zona opuesta al divertículo hepático.

Los islotes de Langerghans se desarrollan en el seno del parenquima pancreático durante el tercer mes de la vida fetal diseminándose en toda la extensión del tejido glandular. La secreción de insulina comienza hacia el quinto mes Falin y los niveles de insulina del feto son independientes de los niveles de insulina de la madre Coltart.

El estudio histológico del páncreas evidencia grupos de células no polarizadas “endocrinas” rodeados por membrana basal y luego invadidas por

capilares sanguíneos, conformando los primeros islotes de Langerghans. La porción endocrina está conformada por estos acúmulos celulares pequeños. Que se hallan distribuidos por toda la glándula aunque son más abundantes en la cola y constituyen sólo el 1 a 2% del volumen glandular.

Los capilares sanguíneos de los islotes son de tipo sinusoide sin función macrofágica. Las células endoteliales presentan numerosas fenestraciones que facilitan el intercambio y una membrana basal peri capilar. La superficie vascular de las células insulares tiene igualmente membrana basal que puede fusionarse con la de los capilares. Las células insulares están relacionadas entre si por las “uniones estrechas o zonula occludens” que corresponden a zonas de membranas fusionadas, donde la unión intercelular es la mas fuerte y de acuerdo a las funciones celulares se han descrito permeables o impermeables, dependiendo del numero del patrón de las funciones. Constituyen una barrera para la difusión de proteínas integrales de membrana. Estos complejos de unión varían de acuerdo con las necesidades funcionales de las células y probablemente delimiten zonas de estimulación de inhibición o de secreción.

Se pueden encontrar uniones tipo “gap” o hendidura, que tienen poros centrales formando un canal hidrofilito continuo que conecta citoplasmas de células contiguas, a través de los cuales pasan libremente iones, amino-ácidos, y otras moléculas de diámetro <2 nm. La permeabilidad de la unión de fisura es modificada por el pH y por la concentración de iones libres de Ca^{++} por lo que se las conoce también como uniones electro tónicas o metabólicas. El numero o la cantidad de complejos de unión, estrecha o de fisura varían y aumentan en número de células insulares estimuladas con glucosa. Esta interrelación entre las células constituye una forma de regulación secretora denominada paracrina.

El islote de Langerghans esta constituido por cuatro diferentes tipos celulares, cada uno capaz de secretar una hormona diferente:

- Células Alfa ⇒ producen Glucagón
- Células Beta ⇒ producen Insulina
- Células Delta ⇒ producen Somatostatina
- Células F ⇒ producen Polipéptido Pancreático

El producto de secreción en todas las células insulares es liberado por exocitosis hacia el espacio extracelular donde disperso puede actuar sobre las

otras células o bien introducirse en las luces capilares a través de los poros. Entre las células de los islotes se pueden visualizar terminaciones axónicas simpáticas y parasimpáticos. Los islotes reciben axones de neuronas ganglionares colinérgicas ubicadas en los ganglios parasimpáticos del páncreas y de neuronas post ganglionares adrenergicas desde el ganglio celiaco y otros ganglios paravertebrales. Las fibras amielínicas contactan con todos los tipos celulares. Entre los mediadores químicos se han identificados noradrenalina, acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo, GABA y galanina.

Fisiología del islote de Langerhans y metabolismo normal de la Insulina: en la actualidad conocemos en detalle la estructura química, la biología molecular, la biosíntesis y el modo de secreción de la insulina. El gen de la insulina humana se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 y se expresa en las células beta de los islotes pancreático, donde se transcribe en el mRNA de la insulina madura.

La insulina es un polipéptido formado por una cadena de 21 aminoácidos en su cadena alfa, y una cadena beta de 30 aminoácidos unidas entre si por dos puentes disulfuro. Es una hormona esencial que influye directa o indirectamente en la función celular de casi todos los órganos de la economía.

La traducción del mensaje se produce en el sistema retículo endoplasmático rugoso, ya que en los ribosomas del RER se forma la pre-pro insulina, una corta secuencia aminoacida de este polipéptido participa en su traslocación a través de la membrana del RER. En la luz del mismo la secuencia es eliminada por acción de enzimas de fragmentación, la que posteriormente produce la rotura proteolítica de la secuencia del péptido precursor para dar lugar a la proinsulina que esta constituida por 86 aminoácidos, conformadas a su vez por las dos cadenas, alfa y beta de la insulina y el péptido conector C. Estos productos son transportados en forma de pequeñas vesículas desde el RER al complejo de Golgi.

Luego penetran por la cara del aparato de Golgi y durante el transporte y a través de este organoide sufren escasa modificación. La conversión de pro insulina tiene lugar en pequeñas vesículas rodeadas por clatrina que se origina a partir de las cisternas de la cara trans del Golgi. Estas vesículas que contienen pro insulina, péptido C y enzimas de fragmentación pierden posteriormente

la cubierta de clatrina, concentran su contenido y dan lugar a los gránulos de secreción que son descargados por exocitosis, se produce la insulina y el péptido C, que se almacenan en gránulos de secreción y se vierten al torrente sanguíneo conjuntamente después de la estimulación fisiológica.

La secreción de insulina por el aumento de los niveles de glucosa en sangre circulante, secundaria a la ingestión de alimentos ricos en productos hidrocarbonatos. También es estimulada por algunas hormonas gastrointestinales que se liberan durante el proceso de la digestión. La insulina liberada y circulante en sangre difunde hacia todas las células de la economía, uniéndose específicamente a receptores de membranas celulares que le permiten el ingreso de la glucosa al citoplasma de las células. Los tejidos más comprometidos por este juego hormonal son hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. En el hígado la glucosa se almacena en forma de grandes moléculas de polisacáridos: el glucógeno, que será liberado fácilmente a fin de mantener niveles adecuados de glucosa en sangre. En el músculo en reposo, se almacena igualmente como glucógeno, para utilización posterior y en el músculo en actividad, la glucosa se utiliza como fuente de energía. En el tejido adiposo se utiliza para la síntesis de glicerol y ácidos grasos.

El receptor de insulina ha sido aislado, purificado, secuenciado y localizado en las membranas citoplasmáticas de la mayor parte de las células del organismo, al igual que los efectos inmediatos de la unión de la insulina con el receptor. La entrada de la glucosa en la célula depende de una proteína transportadora específica denominada: permeasa de la glucosa, cuya unión con la glucosa produce modificaciones de configuración permitiendo el paso de la glucosa al citoplasma celular.

Regulación de la Secreción de la Insulina: la proinsulina se almacena en los gránulos de secreción donde permanecerá hasta su liberación hacia el intersticio en respuesta a estímulos. El Ca^{++} es considerado el principal mensajero intracelular para la secreción de insulina. En el interior de la célula Beta, el Ca^{++} se halla distribuido en distintos compartimientos, comunicados entre sí y con el citosol. A su vez las membranas tienen bombas de Ca^{++} con capacidad para desplazar en catión en contra de su gradiente de concentración.

Agentes o estímulos capaces de modificar la secreción de la

insulina: los mismos pueden clasificarse según actúen en forma directa o solo activen o inhiban el efecto ejercido por los mecanismos antes descriptos.

Receptores insulínicos: la insulina liberada a la sangre como cualquier otra hormona, contacta con todos los tejidos, pero solo algunos de ellos responden con cambios metabólicos. En esos tejidos existen receptores de membrana capaces de reconocer la hormona e interactuar con ella. Los receptores de insulina comparten propiedades generales de los receptores (glicoproteicos) para las hormonas polipeptídicas:

- 1- Ubicación predominante en membrana plasmática.
- 2- Alta afinidad y especificidad.
- 3- Numero finito y saturable.
- 4- Interacción en forma rápida y reversible.
- 5- Relación directa o indirecta en la interacción y el efecto biológico de la hormona.
- 6- Los lípidos no son componentes estructurales de los receptores insulínicos.

Cualquier alteración en el ciclo de transporte de los GLUT, en su inserción en la membrana plasmática, o en su actividad, explicaría la patogenia de estados de insulinoresistencia. Los anticuerpos anti-receptores de insulina son complejos formados por varios componentes, cada uno de los cuales es un antígeno en potencia, y no constituyen una población homogénea. Existen los que reaccionan con los sitios activos del receptor y reproducen efectos biológicos de la insulina. Y existen otros anticuerpos que son capaces de bloquear el acceso de la insulina ni permitiendo de esta manera que la hormona manifiesta su actividad biológica.

Existen igualmente sustancias que tienen actividades similares a la insulina sin estar emparentadas con la hormona, y sin embargo son capaces de reproducir efectos biológicos al interactuar con el receptor insulínico. Por ejemplo: las lectinas, los denominados factores de crecimiento insulínico similares (*insulin-like growth factors IGF*) y algunos anticuerpos anti-receptores de insulina. Todos ellos tienen similitudes de aminoácidos con la molécula de insulina.

Acción de la insulina sobre el metabolismo: la insulina es una hormona anabólica que se caracteriza por promover procesos que facilitan el depó-

sito de sustratos como macromoléculas a nivel de los tejidos y como lógica consecuencia inhibe aquellos procesos que originan efectos contrarios. Entonces la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos son sustratos que se transportan desde el comportamiento extracelular hacia el citoplasma celular, con la lógica disminución de sus concentraciones en sangre circulante.

En la normalidad el incremento de sustratos: glucosa, aminoácidos y ácidos grasos estimulan la secreción de insulina que produce aumento de los depósitos a nivel celular, devolviendo la normalidad a las cifras periféricas. Por retroalimentación desaparece el estímulo para la secreción insulínica y se conserva la homeostasis.

La insulina es entonces la hormona del periodo de absorción digestiva, ya que durante el ayuno la secreción se halla en valores mínimos. La actividad de la insulina depende no solo de sus cifras absolutas, sino del balance entre ella y las hormonas antagonistas, disponibilidad de sustrato intra y extracelulares, de la actividad enzimática, etc. De esta manera una dosis de insulina, administrada en diferentes momentos del día produce efectos cuantitativamente diferentes.

La insulina aumenta el depósito de glucosa a nivel tisular en forma de macromolécula glucógeno, igualmente sucede con las grasas. Por ejemplo estimula la traslocación de transportadores de glucosa hacia los receptores en la membrana. A esa acción inicial de la insulina se le agrega el efecto sobre ciertas enzimas, entonces la glucólisis, glucógeno génesis y lipogénesis son estimuladas, en tanto que la glucógenolisis, lipólisis y gluconeogénesis son inhibidas. Esa acción enzimática puede ser controlada por dos mecanismos diferentes:

- 1- Control rápido modulando la actividad enzimática y modificando las cantidades relativas de las enzimas activas e inactivas.
- 2- Control lento modifica la concentración de la enzima regulando su síntesis o su degradación. La insulina ejerce su acción por cualquiera de esos dos mecanismos independientemente o por ambos en forma simultánea.

La insulina ejerce su control rápido influenciando las reacciones de fosforilación, por ejemplo estimula una fosfatasa que defosforila a la glucógenosintetasa inactiva favoreciendo la síntesis de glucógeno. Igualmente, la insulina modifica procesos nucleares específicos controlando procesos de

transcripción genética, control lento, por ejemplo actúa sobre la fosfo-enol-piruvato-carboxiquinasa que cataliza un paso limitante de la gluconeogénesis, disminuyendo la misma.

En ausencia relativa o absoluta de insulina se produce disminución de la utilización de la glucosa como sustrato oxidable, utilizando en su lugar ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Los aminoácidos también son utilizados como proveedores de energía por proteínelisis, lo que da como resultado un empobrecimiento de las reservas y de los depósitos de energía.

Durante el día y en condiciones fisiológicas, teniendo en cuenta el régimen de ingestas que puede tener, el hombre tiene periodos de gran abundancia de sustratos circulantes en sangre disponibles para la absorción. Existen periodos interdigestivos de tiempos variables, siendo el de mayor intensidad el que se produce durante la noche en la que hay reposo alimentario de ingesta.

OBJETIVOS

GENERAL

Establecer diferencias y similitudes en los grupos de pacientes embarazadas: IDDM, NIDDM, Diabetes Gestacional según las variaciones histomorfológicas de las placentas y su relación con la morbimortalidad fetoneonatal.

ESPECIFICOS

- a) Determinar la influencia de la Diabetes, en la placenta, en el feto, su desarrollo y posterior sobrevida.
- b) Observar lesiones vasculares microscópicas a diferentes niveles: placenta, vellosidades, etc; con técnicas de rutina: HE, PAS y Masson.
- c) Evaluar la importancia de la placenta, alterada por la enfermedad, remarcando la variedad o tipo de lesión histológica y la intensidad de las mismas en cada grupo.

CAPÍTULO 2: MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 120 placentas de pacientes diabéticas que fueron remitidas para su estudio al Servicio de Anatomía Patológica y Fitopatología del Hospital Materno Provincial.

Dicho material procedía de pacientes diabéticas confirmadas, rigurosamente estudiadas en el Servicio de Clínica Médica y Diabetología de la Institución, y que fueron asistidas durante el embarazo y el parto por médicos clínicos y obstetras en nuestro hospital.

Lugar de trabajo:

Laboratorio de Patología del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Materno Provincial “Felipe Lucini”.

El material a estudiar estuvo constituido por las placentas de mujeres diabéticas que tuvieron el parto en dicha maternidad en el período entre 01 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2008.

El estudio macroscópico se realizó en materiales frescos y fijados en formol al 10%. Luego serán procesados con la técnica histológica de rutina hasta bloque de parafina. Serán coloreadas con hematoxilina – eosina, PAS, Masson.

Los datos clínicos maternos, de la gestación, del parto y del RN se tomaron de las historias clínicas de las pacientes en estudio.

Criterios de inclusión:

Pacientes con seguimiento y controles del embarazo en el servicio de obstetricia del Hospital Materno Provincial “Felipe Lucini”, con parámetros clínicos y de laboratorio completos para diagnóstico de diabetes.

Criterios de exclusión:

Aquellas pacientes que llegaron con embarazo a término o en período expulsivo, falta de controles, historias clínicas incompletas, parámetros clínicos y/o de laboratorio incompletos o no consignados, infecciones asociadas (Chagas, EGB, toxoplasmosis, VIH, etc), HTA crónica tratada y no tratada, enfermedades autoinmunes.

Se estudiaron las placentas teniendo en cuenta criterios de exclusión. Así fueron incluidas aquellas, confirmadas por los habituales métodos clínicos de diagnóstico para diabetes, que llegaron:

- a- Correctamente preparadas en formol al 10% en cantidad suficiente para cubrir la pieza en totalidad, permitiendo su correcta fijación.
- b- Con pedido de estudio anatomopatológico aclarando datos clínicos elementales de la paciente.
- c- Tiempo de gestación, aproximado por fecha de FUM o bien por ecografía o por altura uterina. En los casos en que las pacientes carecían de controles por los datos obtenidos del R.N. mediante Capurro.

Se excluyeron aquellas placentas que se encontraban en mal estado de fijación, por ejemplo las que llegan al Servicio los fines de semana o feriados, las que carecían de antecedentes clínicos confirmados, y las que pasaron junto con el cadáver a la conservadora de cadáveres, ya que las modificaciones por congelamiento y descongelamiento no permiten un correcto estudio histológico.

En los casos de feto muerto, no se pudo realizar estudio necrópsico de los mismos, debido a los inconvenientes legales por todos conocidos. Sólo se pudieron autopsiar los malformados, con consentimiento informado, firmado por los padres. Se estudiaron placentas humanas de pacientes diabéticos, entre 35 y 40 semanas de gestación, aunque se incluyeron algunos pocos casos de res-

tos placentarios de aborto en curso de pacientes diabéticas descompensadas, hipertensas, solo a los fines de poder valorar y comparar las lesiones vasculares y los cambios morfológicos previstos en la hipótesis.

En la totalidad de las placentas se efectuó el examen microscópico, seguido de la obtención de material con la finalidad de realizar el estudio estructural, utilizando las técnicas antes descriptas, convencionales y especiales.

Las placentas fueron recibidas en su mayor parte fijadas en solución acuosa de formaldehído al 10% según normativa interna del hospital.

El estudio macroscópico incluyó:

- a- Cuidadoso examen de la torta placentaria en totalidad, tal como fue recibida, manipulándola delicadamente para evitar laceraciones de tejidos.
- b- Control de la cantidad de sangre y coágulos que acompañan a la placenta, tratando de individualizar los anexos placentarios si ellos estuviesen desgarrados o separados de la torta.
- c- Examinar en orden: Membranas, cordón, cara fetal y cara materna.
- d- Comprobar la integridad de las membranas, desgarros, rotura artificial, inserción, necrosis o hemorragia marginal decidual, edema o hemorragia transmembranosa, impregnación meconial, transparencia, brillo, calidad de la superficie, depósitos (amnios nodosos), etc.
- e- Características del cordón umbilical, longitud, inserción, varicosidades, nudos verdaderos, ulceraciones, estrechamientos, bridas, color, impreg-

nación meconial, calidad de la gelatina de Warthon, cantidad de vasos, hematomas de la gelatina, trombosis, etc.

f- Cara fetal: aspecto de la superficie, color, presencia de laceraciones, quistes, tumores, bridas, hemorragias, zonas deprimidas, corioangioma, calidad de los vasos fetales, calcificaciones, anastomosis, anomalías de configuración vascular, trombosis, placas de fibrina subcoriales (cantidad y dimensiones), etc.

g- Cara materna, examen detenido, para comprobar integridad, laceraciones, desgarros, hemorragias retroplacentarios y marginales, cantidad y dimensiones, áreas deprimidas fibrosas, presencia o no de cotiledones y número, depósitos de fibrina de calcio, etc.

h- Peso de la torta placentaria, sola y los anexos por separado, o bien todo en conjunto recordando que a dichos anexos le corresponden aproximadamente 150 gramos del total del peso.

i- Sección sin desgarro de la totalidad del parénquima placentario desde una cara a la otra, en cortes paralelos incompletos, para adecuada fijación. 48 horas de fijación para luego obtener los cortes adecuados para el procesamiento.

j- Cortes en rollo de membranas, de uno a dos centímetros de ancho, que incluirán tejido desde la zona de la rotura artificial o del desgarro hasta el margen placentario. Dicha membrana deberá incluir decidua.

k- Toma de membrana de otro sector alejado de la rotura o desgarro.

l- Sección del cordón umbilical a dos o tres centímetros de la inserción

proximal, y tomar muestra, una o dos secciones de 0,3 ó 0,4 cm de espesor. Si hubiere zonas de laceración, estrechez, hematoma, hemorragia, bridas, etc., igualmente tomar muestra de dichas lesiones.

m- Sección del tejido placentario marginal y enviar a procesar dos o tres cortes. Incluir cortes de placenta en áreas de mayor espesor, teniendo precaución de enviar ambas caras materna y fetal, enviar secciones de placa corial con depósito de fibrina, vasos calcificaciones, corioangiograma, o cualquier lesión presente, infarto, trombos de fibrina, quistes, necrosis, etc.

A los fines de un exhaustivo estudio de la placenta en las secciones se discriminaron: zona central, zona intermedia y zona periférica.

Tinción hematoxilina-eosina

La tinción hematoxilina y eosina es el método mas popular de tinción utilizado en histología y medicina diagnostica. El método supone la aplicación de la tinción de hematoxilina, que por ser catiónica, tiñe estructuras ácidas (basófilas) en tonos azul y púrpura, y el uso de eosina que tiñe componentes básicos (acidófilos) en tonos de color rosa, gracias a su naturaleza aniónica.

Técnica

- Sumergir los preparados histológicos en xilol para eliminar los excesos de parafina.
- Luego pasan por una serie de alcoholes (100°, 95° y 70°).
- Se lava en agua para eliminar exceso de alcohol.
- Se sumerge en hematoxilina por 10 minutos, luego se lava en agua para eliminar excesos y se pasa rápidamente por alcohol ácido.
- Se lava nuevamente.
- Se sumerge 30 segundos en eosina.
- Se pasa por otra serie de alcoholes, en orden creciente (70°, 95° y 100°).
- Finalmente se deja remojar 10 minutos en xilol, antes de realizar el montaje final.

Resultados

- Núcleo celular: Azul
- Citoplasma: Rosa
- Musculatura: Rojo, rosa o fucsia
- Glóbulos rojos: Rojo, anaranjado
- Fibrina: Rosa

Tinción PAS (periodic acid-Schiff)

Principio:

La tinción PAS es uno de los métodos químicos más empleados en histología. En ella se trata el material con ácido peryódico, que oxida los 1,2-glicoles formándose grupos aldehído. Con el reactivo de Schiff, los aldehídos reaccionan dando un color rojo luminoso. Con polisacáridos no substituidos, mucopolisacáridos neutros, mucoproteínas y glucoproteínas, glucolípidos y fosfolípidos, la tinción PAS da una reacción de color específica.

Combinando la tinción PAS con azul alcían pueden identificarse además mucosustancias ácidas (glucosaminoglicanos).

Material:

Como material de partida se emplean cortes de tejido fijado en formalina e incluido en parafina o bien extensiones celulares. Cortes parafínicos de 3-5 μm de espesor

Reactivos

Componentes en el kit de tinción PAS, Merck art. nro. 1.01646.

Solución 1: Ácido peryódico 0,5%, acuoso 500 mL

Solución 2: Reactivo de Schiff 500 mL

Preparación

1. Solución de azul alcían al 1%. Se disuelven, revolviendo, 5 g de azul alcían 8 en 500 mL de ácido acético al 3%. El valor del pH es aprox. 2,5.
2. Solución de ácido acético al 3%. Mezclar cuidadosamente 485 mL de agua destilada con 15 mL de ácido acético del 100%.

Técnica

Desparafinar en forma típica los cortes y rehidratar.

Enjuagar en agua destilada.

Ácido peryódico 5 min.

Agua corriente del grifo, fuente 3 min.

Enjuagar en agua destilada.

Reactivo de Schiff 15 min.

Agua corriente del grifo, fuente 3 min.

Enjuagar en agua destilada.

Solución de hematoxilina modificada según Gill III 2 min.

Agua corriente del grifo, fuente 3 min.

Serie creciente de alcoholes o xileno

Montar

Cubrir con cubreobjetos.

Resultado

Núcleos azul

Polisacáridos, glucógeno, mucopolisacáridos neutros, mucoproteínas y glucoproteínas, glucolípidos, fosfolípidos, membrana basal, colágeno púrpura.

Tinción de Masson

El tricrómico de Masson, al igual que otros colorantes tricrómicos, es una tinción especial que permite visualizar claramente las fibras de colágeno tipo I que forman fibras gruesas o haces, diseñados para dar resistencia; también evidencia, aunque en menor intensidad, las fibras reticulares. Se emplean tres colorantes para diferenciar el núcleo celular, el citoplasma y las fibras de colágeno.

Fundamento:

Primeramente, se tiñen las secciones con un tinte ácido tal como es-
carlata de Biebrich. Todos los elementos acidófilos del tejido tales como el cito-
plasma, el músculo y el colágeno se unirán a los tintes ácidos. Las secciones
entonces se tratan con ácido fosfotúngstico y/o fosfomolibdico. Ya que el cito-
plasma es mucho menos permeable que el colágeno, los ácidos fosfotúngsticos
y fosfomolibdicos permiten que la escarlata de Biebrich difunda del colágeno
pero no del citoplasma. Los ácidos fosfotúngsticos y fosfomolibdicos tienen nu-
merosos grupos ácidos que probablemente actúen como medio de unión entre
el colágeno y el azul de la anilina, que es el tinte del colágeno. Probablemente, el
pH de la solución fosfotúngstico/fosfomolibdico también aumente la coloración y
ayude al colágeno en la difusión o el retiro de los colorantes.

Tejidos con componente conjuntivo, en especial con contenido en fi-
bras colágenas, puede servir como control o ser un tejido diana. Cualquier fijador
es válido, si bien es de elección la solución de Bouin. El grosor de corte óptimo
de las muestras es de entre 4 y 6 micras.

Reactivos:

1. Solución de hematoxilina férrica de Weigert.
2. Solución de escarlata de Biebrich – fucsina ácida:

-
- 90 cc de escarlata de Biebrich al 1% en agua destilada.
 - 9 cc de fucsina ácida al 1% en solución acuosa.
 - 1 cc de ácido acético glacial.

3. Solución acuosa de ácido fosfomolibdico (utilizar ácido fosfotúngstico en la misma proporción, si se va a teñir con verde luz):

- 5 g de ácido fosfomolibdico.
- 200 cc de agua destilada.

4. Solución de azul de anilina:

- 2,5 g de azul de anilina.
- 2 cc de ácido acético glacial.
- 98 cc de agua destilada.

5. Solución de verde luz al 2% (alternativa al azul):

- 2 g de verde luz SF amarillento.
- 99 cc de agua destilada.
- 1 cc de ácido acético glacial.

6. Solución diferenciadora: solución acuosa de ácido acético al 1%.

Procedimiento

- Desparafinar e hidratar hasta el agua destilada de manera habitual.
- En material fijado en soluciones de formaldehído o alcohólicas se recomienda Hacer un mordiente previo con líquido de Bouin durante 1 hora a 56-60°C o toda la noche a temperatura ambiente.
- Enfriar y lavar en agua destilada hasta que desaparezca el color amarillo.
- Teñir con hematoxilina férrica durante 10 minutos. Lavar en agua corriente durante 10 minutos.
- Lavar en agua destilada.
- Teñir con la solución de escarlata-fucsina ácida durante 2-5 minutos.
- Lavar en agua destilada.
- Tratar con la solución de ácido fosfomolibdico-fosfotúngstico durante 10-15 minutos si se va a colorear con la solución de azul de anilina, o

en la solución acuosa de ácido fosfotúngstico al 5% durante 15 minutos si se desea teñir con verde luz.

- Teñir con solución de azul de anilina 15 minutos o con solución de verde luz 5 minutos.
- Lavar en agua destilada.
- Diferenciar en la solución de ácido acético al 1% durante 3-5 minutos.
- Deshidratar, aclarar y montar.

Resultados

- Fibras de colágeno = Azul.
- Estructuras oxidadas + Citoplasma = Rojo.
- Núcleo celular = Lila, marrón.

El método estadístico fue adecuadamente seleccionado. Para ello se tomaron totales de partos producidos por año y la cantidad de partos de pacientes diabéticas en ese mismo período de tiempo, tomando una muestra adecuada de diabéticas y controles normales.

Análisis estadístico: los datos se consignaron en una ficha ad hoc diseñada para este fin y se analizaron mediante métodos categóricos presentados en forma de gráficos (medias, máximos y mínimos) o tablas según corresponda. Se estableció como nivel de significación estadística una $p < 0,05$ para el test T para coparar las medias. Como herramienta estadística se utilizó el programa SPSS v11.0 Sp.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados obtenidos del análisis de la muestra de 120 placentas correspondientes al período entre 01 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2008, que provienen de pacientes con seguimiento y controles del embarazo en el Servicio de Obstetricia del Hospital Materno Provincial “Felipe Lucini”, con parámetros clínicos y de laboratorio completos para diagnóstico de diabetes.

Se realiza una descripción de los datos de interés para la investigación según la información que pueden aportar las historias clínicas analizadas.

Las figuras que a continuación se presentan son relacionadas a datos generales de tipificación de la muestra analizada. Los valores representados corresponden a medias, mínimos y máximos.

La distribución de las embarazadas estudiadas por edad mostró que las diabéticas tipo 2 fueron de mayor edad que el resto (figura 4), siendo las diferencias estadísticamente significativas entre DBT 1 vs DBT 2 vs Gestacionales.

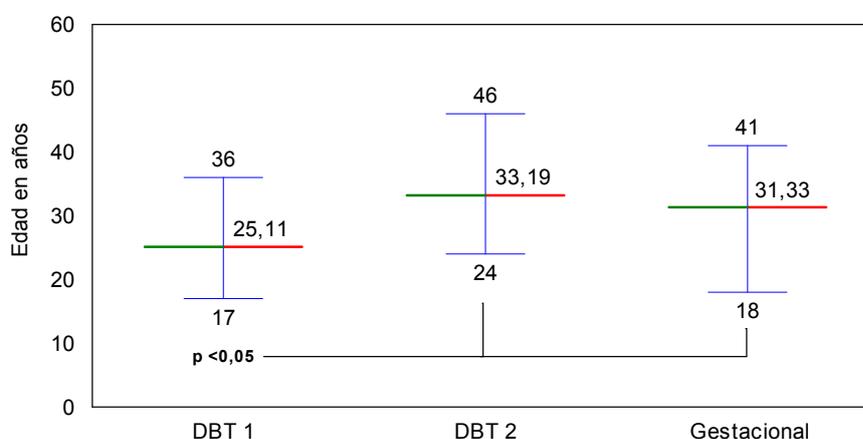


Figura 4: distribución de la muestra según edad de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 vs gestacional. (N: 120)

Cuando analizamos las gestas según grupo se observaron valores similares para diabéticas tipo 2 y diabéticas gestacionales (3,50 vs 3,47, valores

promedio respectivamente), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

La distribución de las macrosomías en los grupos estudiados de embarazadas mostró valores más altos en las diabéticas gestacionales (figura 5).

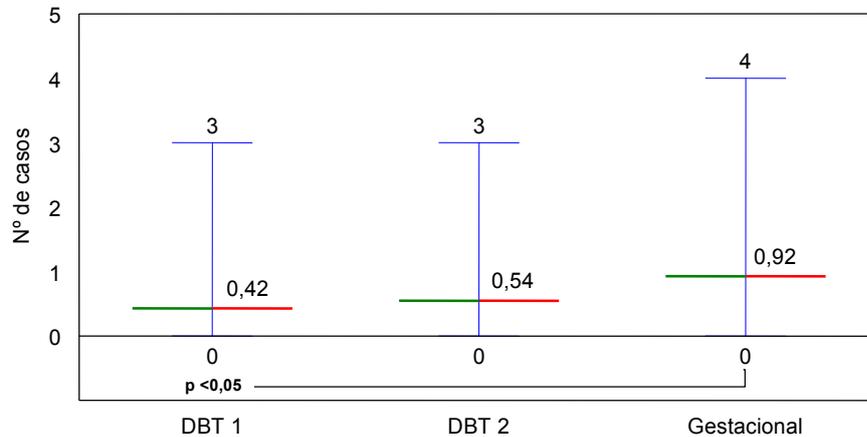


Figura 5: distribución de la muestra según macrosomías, de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0.05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT 2 vs gestacional.. (N: 120)

De igual manera los abortos fueron más frecuentes en el grupo de diabéticas gestacionales (figura 6), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre DBT1 vs DBT2.

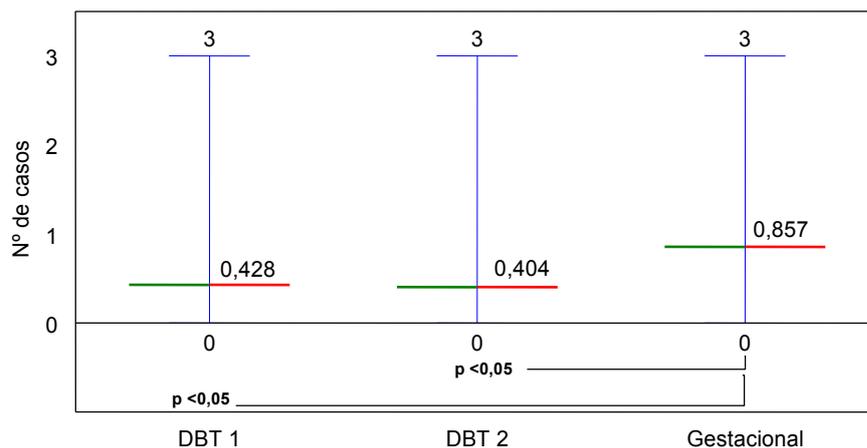


Figura 6: distribución de la muestra según cantidad de abortos de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0.05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs gestacional y DBT 2 vs gestacional. (N: 120) (N: 120)

En relación a partos inmaduros, las diabéticas tipo 2 no tuvieron y las de mayor frecuencia fueron las diabéticas gestacionales (no se observaron diferencias estadísticamente significativas).

Al analizar la cantidad de cesáreas, encontramos que fueron más frecuentes en las diabéticas tipo 1 (no se observaron diferencias estadísticamente significativas).

Las embarazadas hipertensas fueron más habituales corresponden a las diabéticas tipo 2; La hipertensión inducida por el embarazo fue más manifiesta en las diabéticas gestacionales (no se observaron diferencias estadísticamente significativas).

La preeclampsia y eclampsia sólo se presentaron en las diabéticas tipo 1. Al analizar el incremento de peso durante el embarazo encontramos que el mayor aumento y variabilidad fue en el grupo de embarazadas diabéticas tipo 2 respecto al peso de las embarazadas DBT1 y Gestacionales. ($p < 0,05$ vs DBT2) (figura 7).

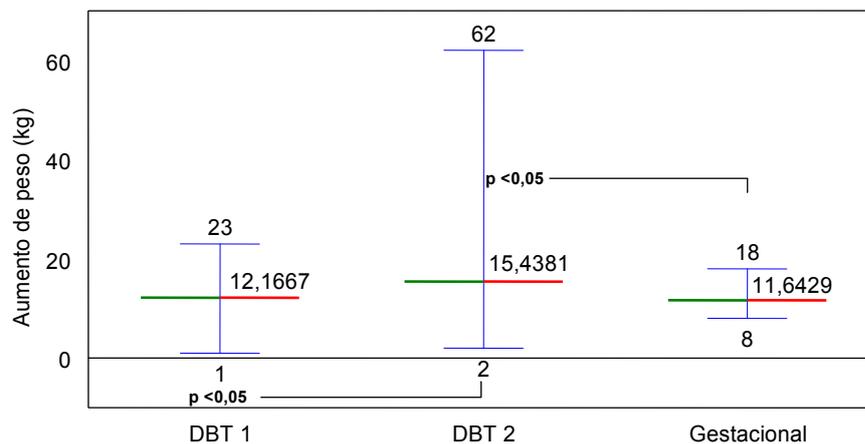


Figura 7: distribución de la muestra según aumento de peso durante el embarazo de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 y DBT2 vs gestacional. (N: 120)

El examen de los valores del índice de masa corporal de las embarazadas estudiadas mostró que las diabéticas tipo 2 tuvieron el índice superior seguidas por las diabéticas gestacionales (figura 8).

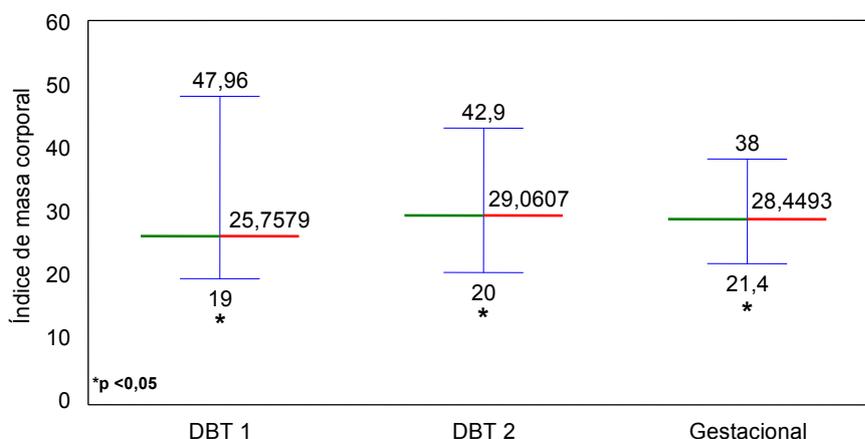


Figura 8: distribución de la muestra según la media del índice de masa corporal de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0.05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 vs gestacional. (N: 120)

Al pesquisar sobre la edad gestacional al momento de la primera consulta encontramos que las más tardías en llegar al control prenatal fueron las diabéticas gestacionales (figura 9).

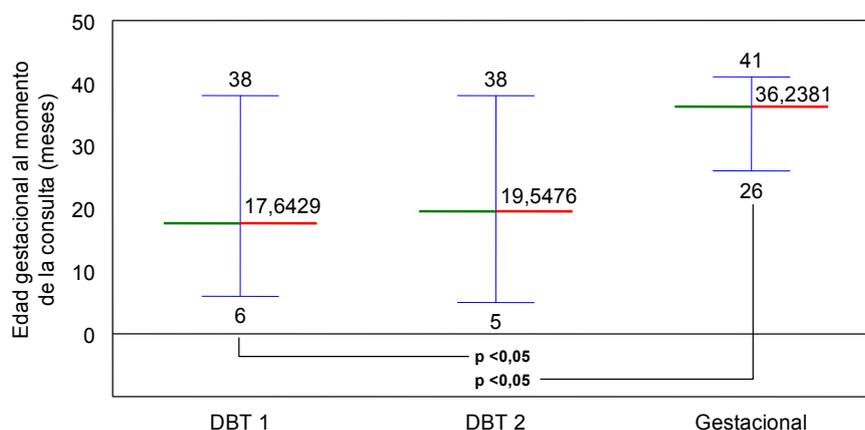


Figura 9: distribución de la muestra según edad gestacional al momento de la consulta de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0.05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 y DBT2 vs gestacional. (N: 120)

De los escasos casos de diabéticas descompensadas encontramos que la mayor frecuencia se dio en las diabéticas gestacionales (figura 10).

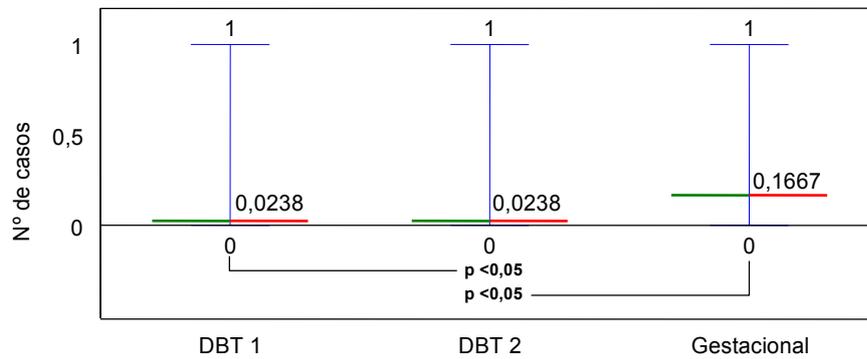


Figura 10: distribución de la muestra según diabetes descompensada de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0.05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 y DBT2 vs gestacional. (N: 120)

A continuación se detallan los resultados obtenidos en relación a recién nacidos:

El apgar consignado al minuto de vida fue menor en recién nacidos de embarazadas diabéticas tipo 2 (figura 11).

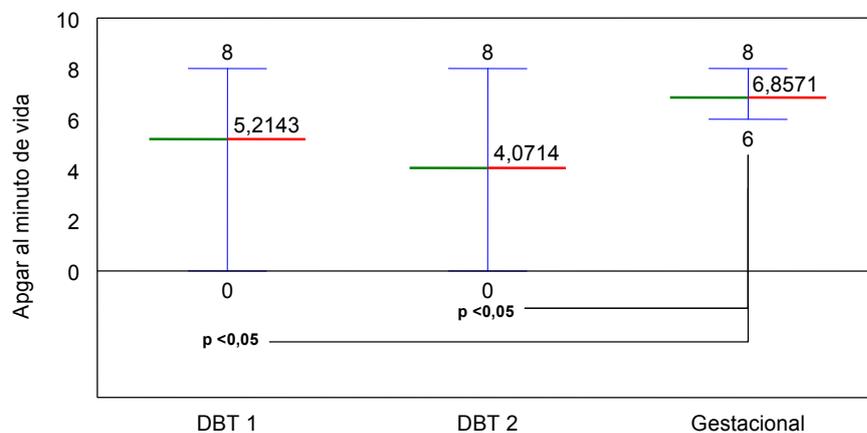


Figura 11: distribución de la muestra según apgar al minuto de vida de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0.05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs gestacionales y DBT2 vs gestacional. (N: 120)

En cambio el apgar a los 5 minutos de los recién nacidos mostró que existe una mayor recuperación en las diabéticas tipo 2 y un descenso en las diabéticas gestacionales (figura 12).

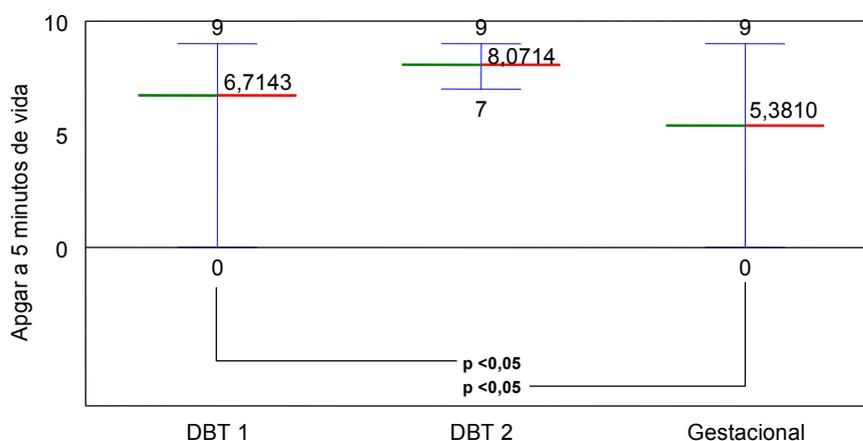


Figura 12: distribución de la muestra según apgar a los cinco de vida de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 y DBT2 vs gestacional. (N: 120)

La distribución de los recién nacidos de embarazadas diabéticas mostró que el mayor peso fue en los hijos/as de embarazadas diabéticas gestacionales (figura 13).

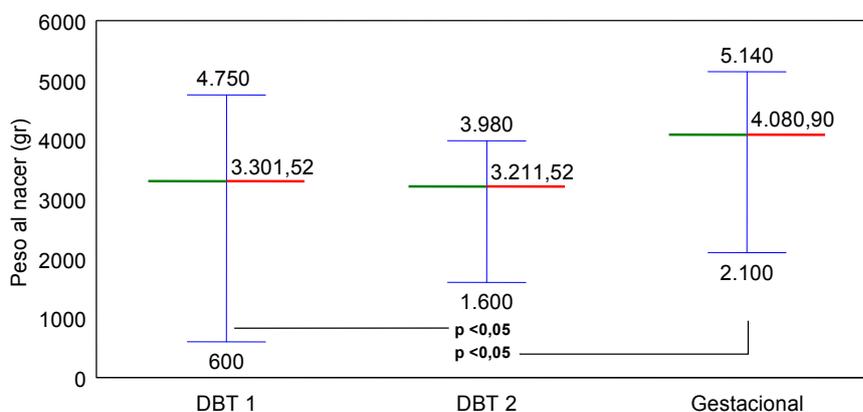


Figura 14: distribución de la muestra según peso al nacer de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 y DBT 2 vs gestacional. (N: 120)

En la continuidad de la presentación de datos se puntualizan los resultados obtenidos relacionados a las placentas estudiadas:

El mayor peso de las placentas analizadas al igual que el peso de los recién nacidos correspondió a las diabéticas gestacionales (figura 15).

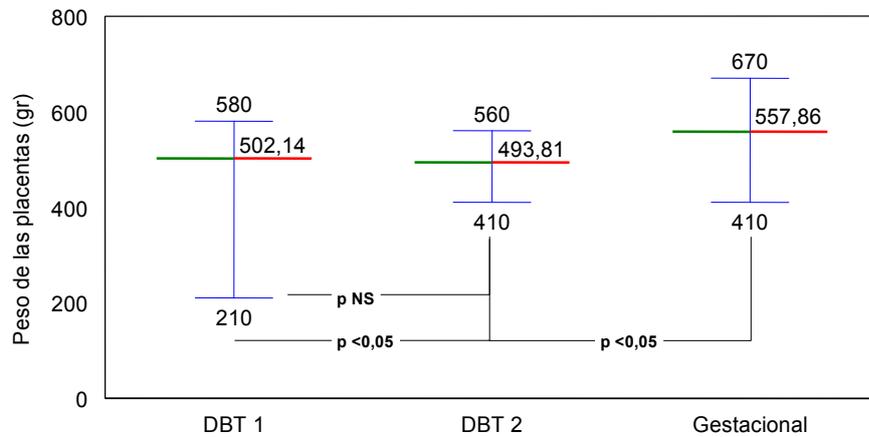


Figura 15: distribución de la muestra según peso de las placentas de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 vs gestacional y DBT2 vs gestacional. (N: 120)

De igual manera el diámetro y el espesor fueron mayores en las placentas de embarazadas gestacionales (figuras 16 y 17).

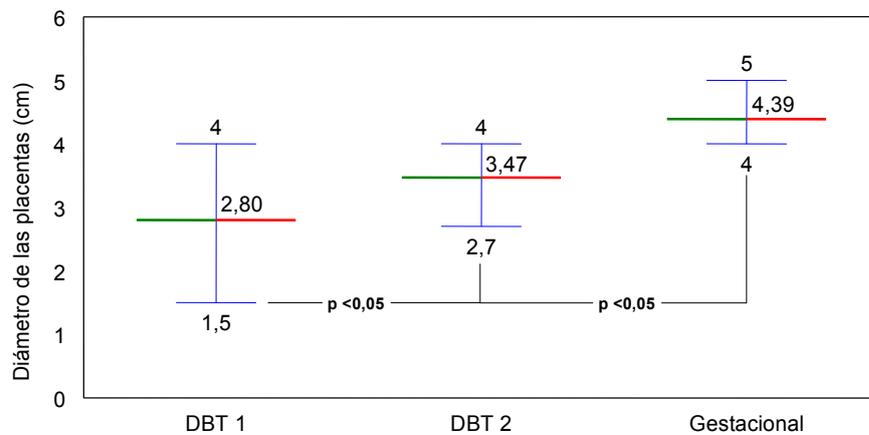


Figura 16: distribución de la muestra según el diámetro de las placentas de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 vs gestacional. (N: 120)

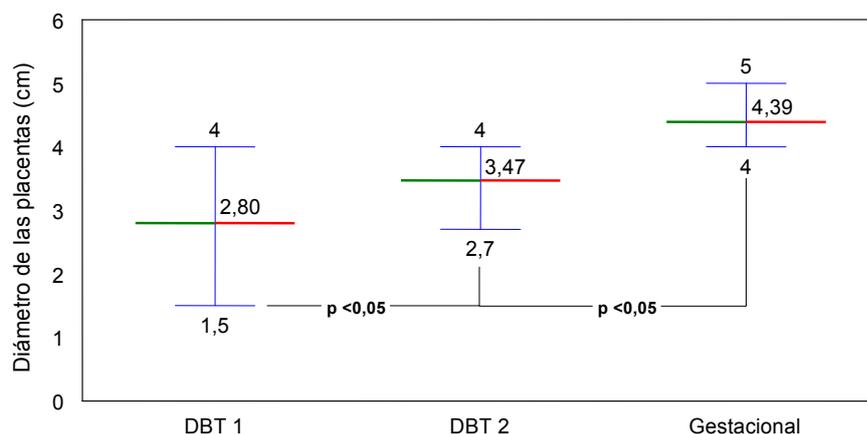


Figura 17: distribución de la muestra según el espesor de las placentas de las parturientas; se expresan las medias y valores máximos y mínimos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre DBT1 vs DBT2 vs gestacional. (N: 120)

Las figuras que a continuación se muestran son valores porcentuales de frecuencias de detalles tomados de las historias clínicas de las pacientes estudiadas. Cabe destacar que muchas de ellas NO suman el 100% puesto que hay variables que se superponen en una misma paciente. La observación directa de las membranas y de la cara fetal placentaria se grafica en la figura 18.

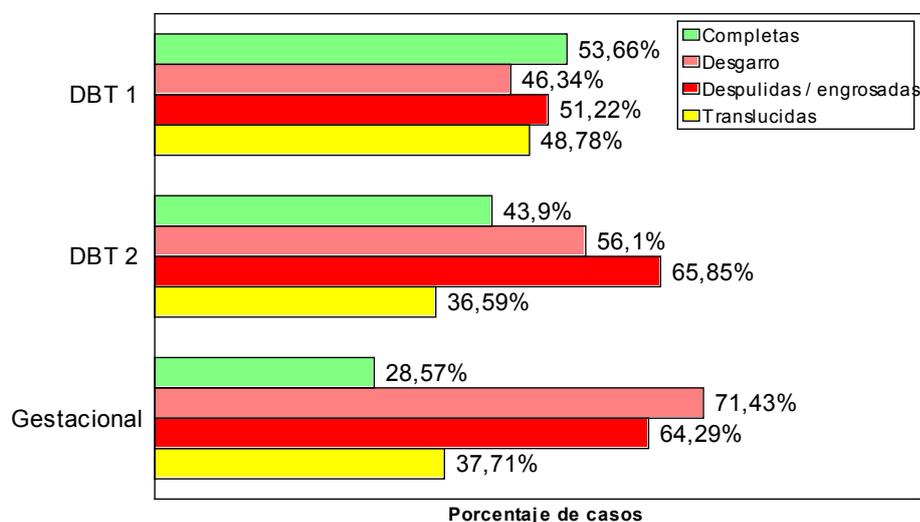


Figura 18: distribución de frecuencias de acuerdo a la clasificación de las membranas placentarias por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 1: niveles de significación para estado de las membranas placentarias (test t de Pearson para muestras)

COMPL1 - COMPL2	,00001
COMPL1 - COMPLG	,00001
DESGARRO1 - DESGARRO2	,007
DESGARRO1 - DESGARROG	,043
TRANSL2 - TRANSLG	,00001
TRANSL1 - TRANSLG	,00001

Referencias: compl: membrana completa, transl: membrana translúcida.

Respecto a la ubicación del cordón hallamos que en la mayoría de las pacientes (>70% en los tres grupos) que fue paracentral: 70,73%; 78,75% y 71,43%, para DBT1, DBT2 y DBT gestacional respectivamente (figura 19).

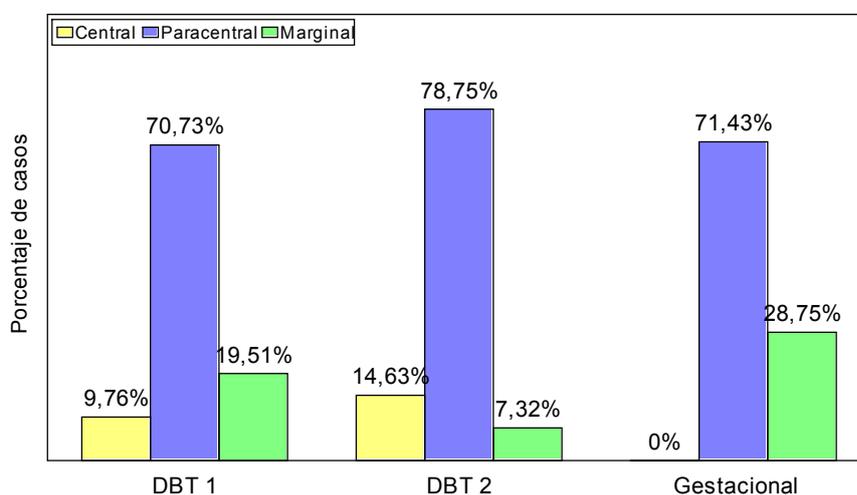


Figura 19: distribución en frecuencias de los porcentajes de la inserción del cordón umbilical según el grupo de placentas estudiadas por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 2: niveles de significación según la inserción placentaria del cordón umbilical (test t de Pearson para muestras apareadas)

Par 1 CENTRAL1 - CENTRAL2	,001
Par 2 CENTRAL1 - CENTRALG	,051
Par 8 MARGIN1 - MARGINING	,00001
Par 9 MARGIN2 - MARGINING	,012

Referencias: margin: marginal

El estudio macroscópico de la cara materna placentaria mostró altos indicios de existencia de cotiledones, desgarrar, fibrina, hematomas y calcio como se muestra en la figura 20.

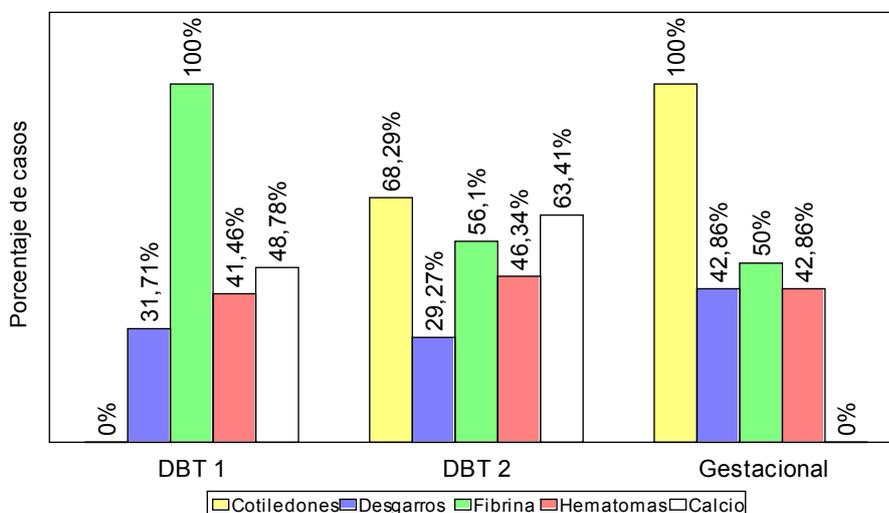


Figura 20: distribución en frecuencias de los porcentajes de cotiledones, desgarrar, fibrina, hematomas y calcio en la cara materna de las placentas estudiadas por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 3: niveles de significación para la observación directa de la cara materna en los grupos de estudio (test t de Pearson para muestras apareadas)

Par 1	COTILE1 - COTILE2	,00001
Par 3	COTILE2 - COTILEG	,00001
Par 7	FIBRIN1 - FIBRIN2	,00001
Par 8	FIBRIN1 - FIBRING	,00001

Referencias: cotile: cotiledones; fibrin: fibrina.

El análisis de la sección placentaria arrojó altos porcentajes de envejecimiento para las DBT 1 y DBT 2, calcio para los tres grupos trombos de fibrina en DBT 2 y Gestacionales (figura 21).

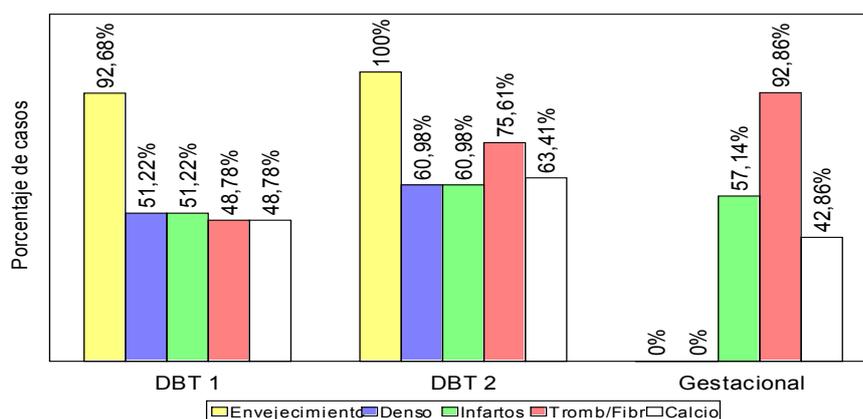


Figura 21: distribución en frecuencias de los porcentajes de envejecimiento, densidad, infartos, trombos fibrinosos y calcio a la sección de la placenta por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2; Trombo/Fibr: trombos fibrinosos. (N: 120)

Tabla 4: nivel de significación de los hallazgos a la sección de las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

ENVEJECIMIENTO1 - ENVEJECIMIENTO2	,00001
DENSO1 - DENSO2	,00001
DENSO2 - DENSO1	,00001
TRFIBR1 - TRFIBR2	,010
TRFIBR2 - TRFIBR1	,010
TRFIBR1 - TRFIBR2	,00001

Referencias: trfibr: trombos de fibrina.

El examen microscópico de la fibrina placentaria mostró un mayor porcentaje de disposición vellosa en los tres grupos (figura 22).

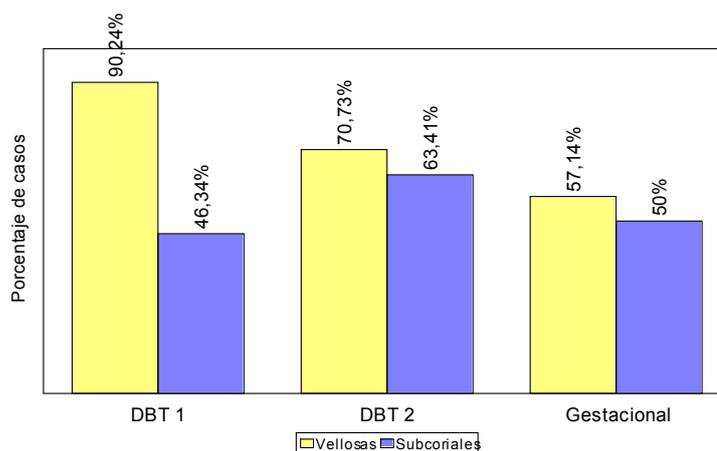


Figura 22: redistribución en frecuencias de los porcentajes de fibrina placentaria por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 5: nivel de significación de los hallazgos de fibrina en las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

VELLOSA1 - VELLOSA2	,044
VELLOSA1 - VELLOSAG	,00001

Referencias: VELLOSA: formación vellosa. 1: diabéticas tipo 1. 2: diabéticas tipo 2. G: diabéticas gestacionales.

El examinar microscópicamente la presencia de formaciones vellosas y/o subcoriales del calcio placentario encontramos que fueron frecuentes en DBT 1 y DBT 2, no así en DBT gestacional (figura 23).

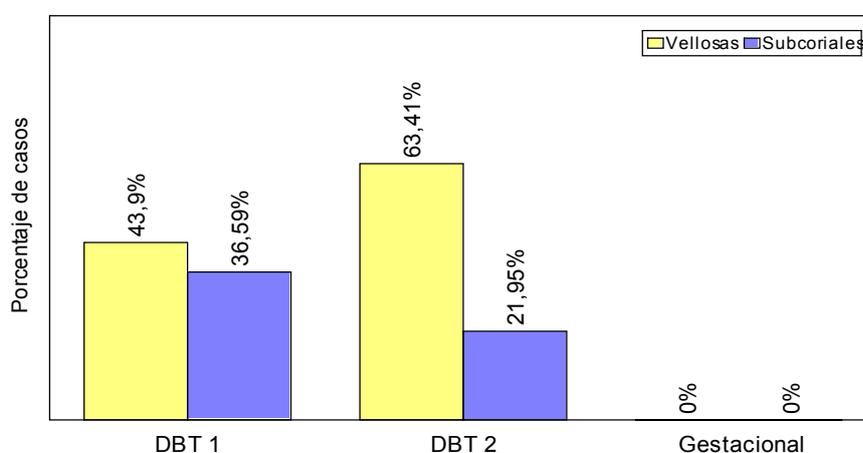


Figura 23: distribución de la frecuencia de los porcentajes de calcio placentario por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

El examen microscópico reveló mayor porcentaje de infartos placentarios para DBT 2 (figura 24).

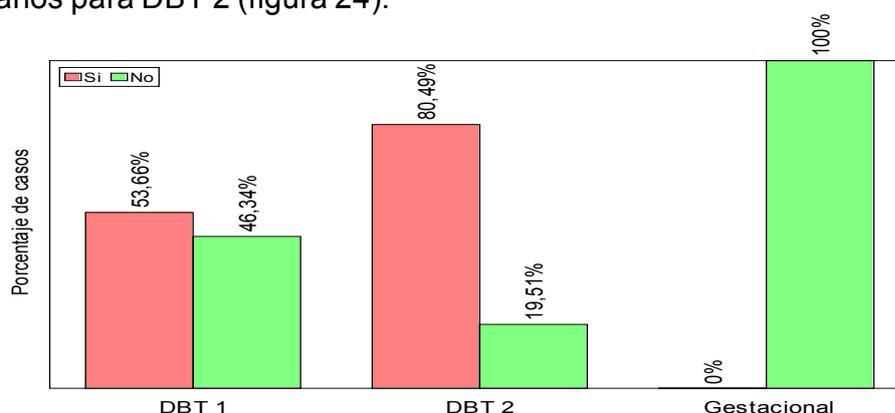


Figura 24: distribución de frecuencia de los porcentajes de infartos placentarios por observación directa en los tres grupos analizados. (N: 120)

Tabla 6: nivel de significación de los infartos en las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

INFART1 - INFART2	,020
INFART2 - INFARTG	,00001
INFART1 - INFARTG	,00001

Referencias: INFART: infarto placentario. 1: diabéticas tipo 1. 2: diabéticas tipo 2. G: diabéticas gestacionales.

La presencia de características normales y fibroides al examen microscópico fue en las DBT gestacionales, la combinación fibroides/hialinas para DBT 1 y DBT 2 (figura 25).

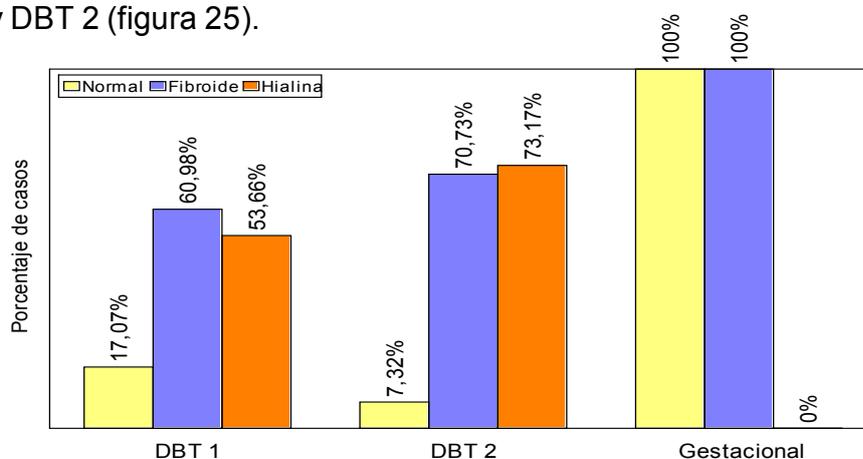


Figura 25: distribución de frecuencia de los porcentajes de las características microscópicas en las placentas estudiadas por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 7: nivel de significación de las características normales y fibroides de las vellosidades en las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

NORMAL1 – NORMAL2	,044
NORMAL2 – NORMALG	,00001
NORMAL1 – NORMALG	,00001
FIBROIDE2 – FIBROIDEG	,00001
FIBROIDE1 – FIBROIDEG	,00001
HIALINA2 – HIALINAG	,00001
HIALINA1 - HIALINAG	,00001

Las características normales y fibroides al examen microscópico fue

en las DBT gestacionales, la combinación fibroides/hialinas para DBT 1 y DBT 2 (figura 26).

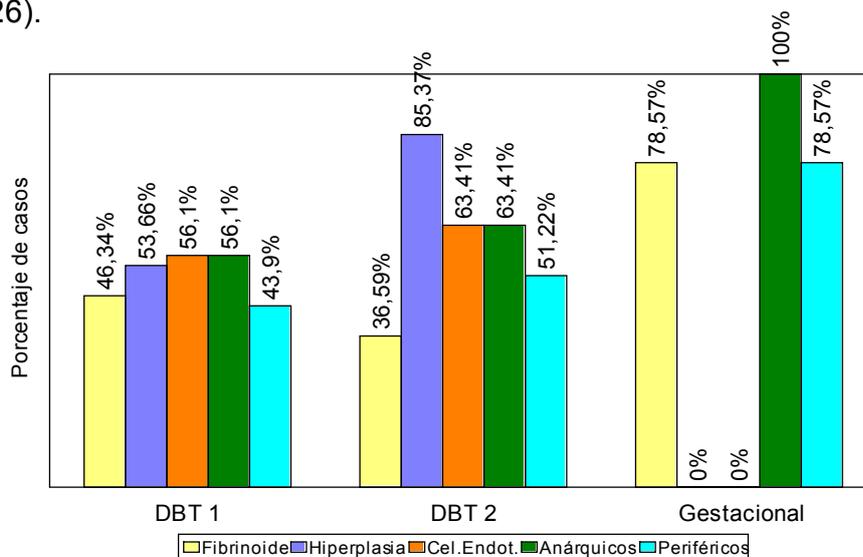


Figura 26: distribución en frecuencia de los porcentajes de las características de los vasos vellositarios por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 8: nivel de significación de las características de los vasos vellositarios en las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

FIBRINOIDE2 – FIBRINOIDEG	,00001
FIBRINOIDE1 – FIBRINOIDEG	,005
HIPERPLASIA1 – HIPERPLASIA2	,002
HIPERPLASIA 2 – HIPERPLASIA G	,00001
HIPERPLASIA 1 – HIPERPLASIA G	,00001
CEL ENDOT 2 – CEL ENDOT G	,00001
CEL ENDOT 1 – CEL ENDOT G	,00001
ANARQUICOS2 – ANARQUICOSG	,00001
ANARQUICOS1 – ANARQUICOSG	,00001
PERIFERICOS2 – PERIFERICOS G	,006
PERIFERICOS 1 – PERIFERICOS G	,003

Referencias: CEL ENDOT: células endoteliales.

Se investigó la presencia de nudos sincitiales y se observó que el 100% de las placentas en DBT los presentaba, seguida por las DBT gestacionales (50%) (figura 27).

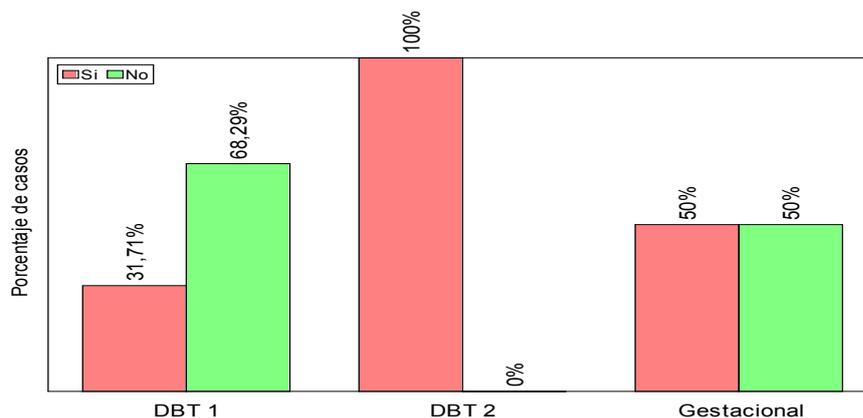


Figura 27: distribución en frecuencias de los porcentajes de nudos sincitiales en las placentas estudiadas por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 9: nivel de significación de los nudos sincitiales en las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

NUDO1 - NUDO2	,00001
NUDO2 - NUDOG	,00001

La decidua fue hemorrágica en los tres grupos, siendo mayores las prevalencias de infiltrado linfocitario (ver tabla 10) y PMN en las DBT 1, de hemorragia en las DBT 2.

Tabla 10: nivel de significación de infiltrado linfocitario en las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

IILINF2 - IILINFG	,00001
IILINF1 - IILINFG	,00001

El 100% de las DBT gestacionales presentó componentes hialinos e invasión corional, las calcificaciones estuvieron presentes en las DBT 1 (figura 28).

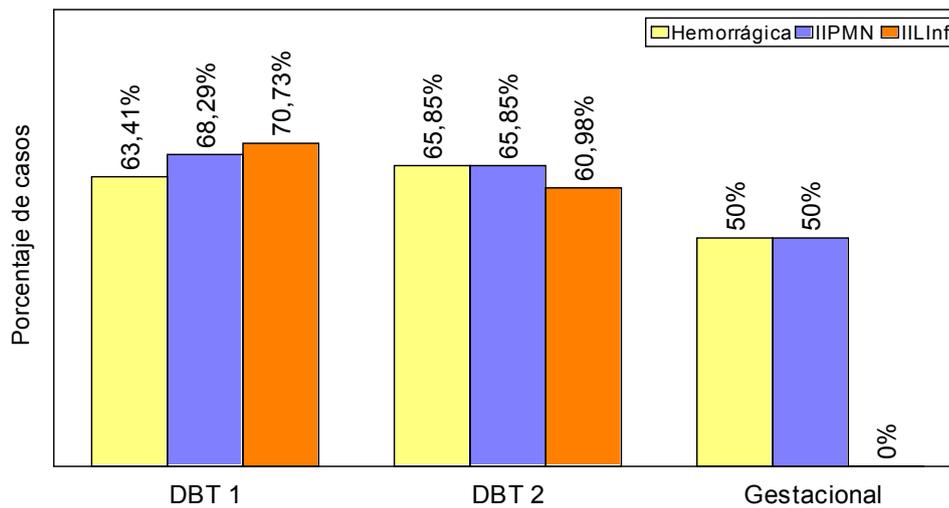


Figura 28: distribución en frecuencias de los porcentajes de los vasos desiduales en las placentas estudiadas por observación directa en los tres grupos analizados. DBT 1: diabéticas tipo 1; DBT 2: diabéticas tipo 2. (N: 120)

Tabla 11: nivel de significación de componentes los vasos desiduales en las placentas estudiadas (test t de Pearson para muestras apareadas)

HIALINOS 1 - HIALINOS 2	,00001
HIALINOS 1 - HIALINOS G	,00001
INVASION CORIONAL 1 - INVASION CORIONAL 2	,039
INVASION CORIONAL 1 - INVASION CORIONAL G	,00001
INVASION CORIONAL 2 - INVASION CORIONAL G	,00001
HIPERPLASIA 1 - HIPERPLASIA 2	,00001
HIPERPLASIA 2 – HIPERPLASIA G	,00001
CALCIFICADOS 1 – CALCIFICADOS 2	,00001
CALCIFICADOS 1 – CALCIFICADOS G	,00001

CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

La importancia del buen control metabólico en la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes, en la población no embarazada, está bien establecida. La diabetes preexistente con enfermedad orgánica final contribuye directamente en la morbilidad materna e indirectamente en la morbilidad fetal llevándolo a un parto prematuro.

La Diabetes Mellitus es una alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable; en nuestro caso comienza o es reconocida por primera vez durante el embarazo en curso.

Esta definición es válida independientemente del tratamiento que requiera, de si se trata de una diabetes previa al embarazo que no fue diagnosticada o de si la alteración del metabolismo hidrocarbonado persiste al concluir la gestación.

El embarazo y el parto de las embarazadas diabéticas conllevan más complicaciones que los de las mujeres no diabéticas. En estas pacientes, se observa un aumento de las complicaciones gestacionales (trastornos hipertensivos, polihidramnios, infecciones), obstétricas (amenaza de parto, parto pretérmino, cesarea electiva) y neonatales (alteraciones metabólicas, parto traumático, muerte fetal, entre otras).

Las edades de los grupos investigados (diabéticas tipo I $25,12 \pm 4,89$ años, diabéticas tipo II $33,19 \pm 5,64$ años y diabéticas gestacionales $31,14 \pm 7,57$ años; concordaron con los datos publicados por Berg y Sparud-Lundin y el grupo Persson, Norman y Hanson⁽³³⁾ con valores promedio cercanos a 32 y 29 años respectivamente.

Las diferencias significativas descritas en las tablas para edad confirmaron los hallazgos en la población de embarazadas del Hospital Materno Pro-

vincial y permitieron realizar comparaciones con embarazadas de otros años (no incluidos en la muestra) como así también con evaluaciones realizadas en otros hospitales de la provincia de Córdoba y del país.

Las diabéticas tipo I se alejan del resto de los grupos estudiados, ya que están con tratamiento insulínico desde temprana edad, y las diabéticas tipo II son las de mayor edad cronológica, generalmente multigestas y múltiparas, con bajo nivel socio-cultural.

Las gestacionales pueden modificar discretamente el rango, ya que podrían ser tanto primigestas como multigestas, aunque en general eran de edades intermedias e ir lentamente avanzando con cada embarazo, hacia la cronicidad.

Nascimento dos Santos GH y cols⁽³⁴⁾ y Sosa Olavaria y cols⁽³⁵⁾ asocian la adolescencia con el bajo peso al nacer en relación a pacientes con edad avanzada, nuestra casuística no presentó esa característica dado que los pesos promedio estuvieron entre los 3.211,52 gr y 4.080,90 gr, a pesar que hubo casos de bajo peso y que las diferencias entre grupos fueron significativas ($p < 0,05$; DBT2 vs DBT1 y DBT2 vs Gestacionales).

Estas marcadas diferencias son absolutamente esperables y responden a las modificaciones metabólicas que se manifiestan en las diabéticas gestacionales en las cuales la macrosomía es más frecuente en los embarazos no controlados metabólicamente.

Esto puede ser la razón, por qué el crecimiento fetal se retarda y la muerte fetal ocurre generalmente a menores niveles de presión arterial en mujeres que son delgadas y tienen poca ganancia ponderal que en la mujer de peso normal o con sobrepeso que tiene una ganancia ponderal excesiva. La hiperten-

sión en gestantes desnutridas o con sobrepeso representaría el escape de los mecanismos homeostáticos que tiempo atrás se desarrolló para incrementar el flujo de nutrientes al feto cuando los alimentos eran abundantes y para restringir tal transferencia de nutrientes cuando los alimentos no estaban disponibles o los había sólo durante cortos periodos.

Donde la hiperglucemia materna⁽³⁶⁾ produce hiperglucemia fetal (la glucosa atraviesa la placenta por difusión facilitada, el feto responde a la hiperglucemia aumentando la secreción de insulina y el hiperinsulinismo fetal es el responsable de la macrosomía^(37,38) ya que determina un aumento del metabolismo y de los depósitos de masa ponderal del feto.

Estos son muy grandes en realidad son los más inmaduros, razón por la cual se los denomina gigantes con pies de barro; esto quedó corroborado en nuestros resultados en los cuales las diabéticas gestacionales tuvieron recién nacidos en promedio de más de 4.000 gr; como en la publicación de Caja y Rönnemaa⁽³⁹⁾ en la cual relatan que: “No hubo evidencia que la mortalidad perinatal aumenta en los embarazos con diabetes gestacional, pero algunos estudios han mostrado que la mortalidad perinatal aumenta en diabéticas gestacionales no tratadas⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾.

En la gestante obesa el crecimiento fetal depende directamente del peso pregravídico, 10 a 40% de estas gestantes realmente pierden peso o ganan menos de 5,4 kg al término del embarazo.

A pesar de esto, 15 a 33% de los neonatos a término son macrosómicos, comparado con 4 a 5% en gestantes no obesas. El peso de neonatos a término de obesas que pierden peso durante el embarazo realmente es mayor que el de los neonatos de mujeres no obesas que ganan 9 a 13,5 kg. Además, la incidencia de bajo peso y retardo de crecimiento intrauterino se re-

duce un 50% en neonatos de obesas, mientras que la macrosomía fetal es tres veces más frecuente en gestantes obesas.⁽⁴²⁾

El criterio de diagnóstico para diabetes gestacional varía y no hay un consenso bien definido sobre el valor de corte de glucosa en plasma para indicar alto riesgo para macrosomía u otras complicaciones fetales”.

El alto peso del recién nacido comienza principalmente en la segunda mitad de la gestación y la hiperglucemia finaliza bruscamente con el parto, condición que se relaciona con la hipoglucemia del recién nacido, por la hiperinsulinemia de las primeras horas de vida, situación más frecuente en las madres diabéticas que han tenido mal control metabólico durante el embarazo. Esto condiciona gran parte de la morbimortalidad fetal.

El porcentaje de fetos macrosómicos varía mucho y oscila entre un 25 y un 42% en gestantes diabéticas, comparado con un 8 a un 14% de la población normal.⁽⁴⁵⁾

Los fetos macrosómicos tienen mayor riesgo de muerte intraútero, malformaciones congénitas, parto distócico, miocardiopatía hipertrófica, trombosis hipertrófica, trombosis vascular e hipoglucemia neonatal.⁽⁴⁶⁾

Las malformaciones congénitas se dan en el 6-8% de los hijos de madre diabética: son tres veces más frecuentes que en la población general. El tipo de malformaciones cubre un amplio espectro, pero los defectos del canal neural y las lesiones cardíacas son bastante frecuentes.⁽⁴⁶⁾

La aparición de malformaciones en cualquiera de los grupos estudiados: DBT 1, DBT 2 y Gestacional, se evidenció en aquellas embarazadas que no asistieron precozmente a la consulta porque no estaban estudiadas en forma

adecuada, no tenían un seguimiento con control higiénico-dietético, especialmente referidas a las tipo 2 y Gestacionales.

Debemos aclarar que en muchos casos, estas mujeres fueron DBT Tipo II previas no diagnosticadas por falta de consulta en tiempo, nuestros hallazgos fueron bajo para los tres grupos y las diferencias no fueron estadísticamente significativas como publica en Correa A; las malformaciones congénitas afectan a 1 cada 33 neonatos y son la principal causa de muerte de lactantes en EEUU.⁽⁴⁷⁾

Nazer Herrera y cols⁽⁴⁸⁾ informan que el riesgo de tener un hijo malformado es alto, tanto para las mujeres con diabetes pregestacional como para las que presentan diabetes gestacional.

Asimismo, existe un efecto estadísticamente significativo del modelo en el promedio de la edad materna, principalmente debido a la interacción entre ambos factores (malformación del RN y diabetes materna) ($p= 0,036$), los cuales se potencian.

Al comparar los promedios de edades maternas mediante un análisis de varianza a un factor: condición del RN: sano o malformado, o condición de la madre: diabética gestacional y diabética pregestacional, o madre no diabética, se demostró que estos promedios difirieron entre sí ($p < 0,001$) en ambos casos, siendo mayores los promedios de edad materna en el caso de niños malformados y en el caso de madres diabéticas.

Lazalde y cols⁽⁴⁹⁾ detectaron un total de 24 casos con malformaciones congénitas. El grupo con una mayor prevalencia fue el grupo 2 (30%).

Además encontraron una tendencia a un riesgo mayor de malformaciones congénitas en los casos expuestos a diabetes gestacional, sin que exista

una significancia estadística, como en nuestra casuística.

Los resultados del análisis realizado en la población estudiada no demuestran una asociación entre diabetes gestacional y malformaciones congénitas, aunque sí existe una tendencia a cifras mayores en comparación con la población no expuesta.

Esto puede ser debido a que la diabetes gestacional es un trastorno heterogéneo con primer reconocimiento durante el embarazo, y es posible que se detecte hasta etapas tardías, por lo que estas pacientes pueden cursar con una intolerancia a la glucosa desde las primeras semanas de gestación con el efecto teratogénico ya descrito.

La incidencia de malformaciones congénitas está aumentada cuatro veces entre los niños de madre con diabetes pregestacional, debido al medio metabólico alterado durante la organogénesis (primeras semanas del embarazo).^(50,51,52)

Las malformaciones congénitas son de 2 a 4 veces más frecuentes en gestantes con diabetes. Un pobre control metabólico en las primeras semanas de gestación se ha relacionado con la presencia de malformaciones.

En el estudio en gestantes con buen control metabólico, no aparecería asociación entre malformaciones congénitas y control glucémico. Sin embargo, el 80% de las malformaciones aparecen en el subgrupo de diabéticas con cifras de HbA1c superiores a 8%.^(50,53,54,55)

Se ha demostrado una incidencia de abortos espontáneos en mujeres con diabetes de 2 a 3 veces superior a la de la población en general.⁽⁵⁶⁾

Parece ser que es el subgrupo de diabéticas con mal control metabólico el que presenta un mayor riesgo de aborto y muerte fetal.⁽⁵⁷⁾

Numerosos estudios en gestantes diabéticas han observado una tasa de aborto espontáneo del 14-15%, pero esta se incrementa hasta un 32% en aquellas mujeres con una elevación sustancial de los niveles de HbA1c >6% sobre la media.^(56,58)

En el análisis de las gestantes seguidas en el estudio DCCT, la tasa de aborto espontáneo en pacientes tratadas con terapia insulínica intensiva era aproximadamente de un 14%, similar a la población general.^(56,59,60)

Si bien no hubo diferencias significativas entre los grupos, debemos recordar que en cualquiera de ellos se pueden encontrar causas en los trastornos vasculares que manifiesta la DBT; o la Hiperglucemia que desencadena en diferentes tiempos hipoxia y óbito fetal. La literatura internacional describe como muy relacionados los hechos Diabetes-Prematurez.⁽⁶¹⁾

El trabajo de parto pretérmino es una complicación muy grave que puede manifestarse durante el embarazo. Desafortunadamente, muchas mujeres no se dan cuenta de los signos indicadores.

El trabajo de parto de pretérmino es definido como la presencia de contracciones regulares y modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de gestación.

Nosotros hemos podido observar en nuestras embarazadas que la diabetes es causa de prematurez por falta de controles durante la gestación.

Destacamos que muchos de esos casos se relacionan en forma directa con la macrosomía y el polihidramnios en mujeres que no siguieron correcta-

mente los controles. Esto desencadenaría parto prematuro.

Los partos inmaduros no tienen valores significativos en nuestra población de embarazadas diabéticas de los diferentes grupos.

La otra variable es el peso de los recién nacidos, los que se agrupan en mayor cantidad entre 2.500 y 2.999; seguidos de 3.000-3.999 gr; con menos de 2.500 gr y los evaluados como macrosómicos, lo cual nos habla de que las grávidas diabéticas presentaron un indicador de bajo peso alto.

El estado de los recién nacidos se evaluó por medio del apgar. Se comprobó que los recién nacidos estaban deprimidos al primer minuto y sólo los recién nacidos de las gestacionales continuaron así al quinto.

Las causas en general responden a falta de controles durante el embarazo, con desequilibrio metabólico, y lesiones o trastornos vasculares evolutivos.

Otro estudio reveló que las mujeres no diagnosticadas con DBT 2 en el embarazo tenían peores resultados perinatales que mujeres diagnosticadas, debido a la falta de cuidado apropiado antes del diagnóstico.⁽⁶²⁾

No existen diferencias en nuestros casos en relación a la HIE, pero debemos recordar que su aparición en la gestante diabética es más frecuente en las que corresponden al grupo de diabéticas gestacionales, que suelen presentar signos variados de pre-eclampsia, los que evolucionan si no controlan su embarazo, a pesar de tener casos de hipertensión, pre-eclampsia y eclampsia, éstos fueron estadísticamente aislados.⁽⁶³⁾

La prevalencia de obesidad en mujeres en edad fértil está incrementándose en los últimos años en el mundo desarrollado, convirtiéndose

en una parte importante de la epidemia del sobrepeso y obesidad general de este nuevo milenio.

De forma similar a la tendencia que se observa en la población general, las tasas de exceso de peso están adquiriendo valores de epidemia.

El peso materno y el índice de masa corporal son factores de riesgo independientes para preeclampsia, así como otros trastornos hipertensivos

La obesidad durante el período gestacional se ha asociado a un aumento de riesgo materno y fetal.

El diagnóstico de preeclampsia está dado por la presencia de hipertensión más proteinuria.

Cualquier embarazada con cifras de tensión arterial iguales o superiores a 140/90 mmHg, que presente más de 300 mg de proteínas en orina de 24 horas, acompañada o no de hiperuricemia (ácido úrico ≥ 6 mg% ó < 350 mmol/L), debe ser catalogada como preecláptica, ya sea pura o sobreimpuesta a hipertensión previa.

En cuanto al pronóstico de las mujeres que desarrollan preeclampsia en el segundo trimestre, tienen mayor riesgo de repetir esta patología en embarazos futuros y de padecer enfermedades renales e hipertensión crónica, en especial en la perimenopausia.^(64,65)

La eclampsia es una manifestación clínica de la severidad del síndrome preecláptico, producto de la microangiopatía hemorrágica cerebral, caracterizada por la aparición de convulsiones tónico-clónicas en el embarazo, con o sin aumento de la tensión arterial.

La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato.

La misma se caracteriza por una respuesta materna, inmunológica – vascular, anormal a la implantación del producto de la concepción, que se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación, y un aumento de la resistencia vascular periférica y de la agregación plaquetaria.

La enfermedad tiene un periodo de evolución preclínico, antes de las 20 semanas de gestación, y un periodo clínico, el cual se presenta en la segunda mitad del embarazo con hipertensión, proteinuria y otras alteraciones sistémicas. El signo hipertensión es el marcador que define y marca el pronóstico de la enfermedad.

El mayor incremento de las cifras tensionales sobre sus niveles basales es reflejo de un mayor desequilibrio entre las sustancias vasoactivas que la controlan.

Pueden aparecer antes, durante o hasta 48 horas postparto. La sintomatología que la precede (pródromos) consiste en cefalea intensa, visión borrosa, fotofobia, dolor en el hipogastrio e hiperexcitabilidad, y pueden provocar complicaciones pulmonares, renales y neurológicas. Estas últimas constituyen la principal causa de muerte materna.⁽⁶⁶⁾

La Pre-Eclampsia y la Eclampsia, en seguimientos de nuestras embarazadas del Hospital Materno Provincial en diferentes períodos incluidos o no en el presente trabajo, son de presentación más frecuente en Gestantes con DBT Gestacional y DBT tipo 2 respectivamente.

La hipertensión inducida por el embarazo suele manifestarse en cualquiera de los tipos de DBT en la gestante.

El inicio de los signos y síntomas y la gravedad que alcance, dependerá como en otros parámetros antes analizados, de los controles que tenga la mujer durante el embarazo y de la concientización que adopte frente a las manifestaciones.

La hipertensión en el embarazo es aún un problema mayor de salud perinatal en todo el mundo. Es una de las mayores causas de prematuridad, mortalidad perinatal y figura además entre las primeras causas de muerte materna, tanto en países industrializados como aquellos en desarrollo. Su incidencia estadística oscila entre el 0,1 al 35%.⁽⁶⁷⁾

La terminología empleada para denominar a esta patología ha sido cambiante. En la actualidad los términos más aceptados son hipertensión inducida por el embarazo, si no está acompañada por proteinuria, y preeclampsia cuando la proteinuria está presente.

Distintos factores pueden ser reconocidos en el interrogatorio y examen físico en la primera consulta prenatal incrementan el riesgo de desarrollar preeclampsia: primiparidad, historia familiar o personal de PE, edad mayor a 35 años, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, obesidad, y embarazo gemelar.

La hipertensión previa, la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades autoinmunes y un período intergenésico >10 años incrementan también el riesgo.

No se ha observado un aumento de la incidencia según la raza; en cambio, la pobreza y la educación deficiente se asocian al desarrollo de los ca-

sos más severos, con mayor incidencia de eclampsia y mortalidad materna y perinatal por la falta de control prenatal.⁽⁶⁸⁾

La hipertensión crónica durante el embarazo^(69,70,71) puede ser clasificada en:

1. *Moderada*: tensión arterial menor o igual a 169/109 mmHg de sistólica y diastólica, respectivamente.
2. *Severa*: tensión arterial $\geq 170/110$ mmHg.
3. *Preeclampsia sobre impuesta*: hipertensión arterial más proteinuria.

La ganancia ponderal de la embarazada es más importante en la DBT tipo 2 y en menor proporción en la DBT Gestacional, ya que estas pacientes suelen asociar obesidad, a veces mas intensa en el embarazo.

El crecimiento y el desarrollo del feto dependen de varios factores: inicialmente influye el genoma. Terminada la organogénesis, otros factores asumen un papel preponderante. En las gestaciones normales, existe correlación entre edad de gestación y peso fetal-neonatal. En las gestaciones diabéticas, el feto macrosómico puede presentar un tamaño excesivo, aun siendo pretérmino e inmaduro.

Las mujeres con diabetes mellitus gestacional que ganan más peso del recomendado durante el embarazo tienen un mayor riesgo de problemas perinatales, como macrosomía, partos prematuros y por cesárea. También tienen más probabilidad de necesitar medicamentos para el control de la diabetes.

Las DBT tipo 1 conservan su peso y son controladas en forma constante por lo que es más difícil que aumenten de peso más allá de las cifras espera-

das. En nuestros casos las diferencias significativas fueron entre DBT1 vs DBT2 vs Gestacionales ($p < 0,05$).

Distintos autores observan que de todos los factores predictivos detectados, el peso previo a la gestación es el único prevenible.⁽⁷²⁻⁷⁶⁾

Con una disminución del sobrepeso y obesidad de la población femenina en edad fértil se disminuiría tanto la incidencia de diabetes gestacional como la necesidad de intensificar el tratamiento con insulina en aquellas pacientes que presentaran dicha alteración metabólica.⁽⁷²⁻⁷⁶⁾

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que las pacientes con diabetes mellitus severa, descompensados o no controlados, las lesiones anátomo-histo-patológicas son más intensas y extensas.

Los grupos de embarazadas diabéticas estudiadas (IDDM, NIDDM y Gestacionales) desde el punto de vista histomorfológico presentaron modificaciones notables cuando se trataba de placentas de diabéticas gestacionales (mayor tamaño y peso); contrariamente a las IDDM y NIDDM (éstas últimas, descompensadas).

En cuanto a las alteraciones histológicas (infartos, hialinización parcial o total de las vellosidades, degeneración fibrinoide, depósitos intravellositarios, incremento de nudos sincitiales del espacio intervelloso, engrosamiento e hialinización de paredes vasculares vellositarias y especialmente de los vasos deciduales) encontramos que en las IDDM y NIDDM fueron más manifiestas que las gestacionales.

Siendo embarazadas las diabéticas gestacionales predominantemente edematosas y con cambios histológicos pocos específicos.

El estudio macroscópico de la cara materna placentaria mostró altos indicios de existencia de escasos cotiledones, desgarro, fibrina, hematomas y calcio.

La edad de las gestantes y la hipertensión arterial crónica, aumento de peso durante el embarazo e IMC fue mayor en las DBT 2.

El examen microscópico reveló mayor porcentaje de infartos placentarios para DBT 2.

El 100% de las DBT gestacionales presentó componentes hialinos e invasión corional, las calcificaciones estuvieron presentes en las DBT 1.

La pre-eclampsia y la eclampsia, en el seguimiento de nuestras embarazadas del Hospital Materno Provincial en diferentes períodos incluidos o no en el presente trabajo, son de presentación más frecuente en DBT Gestacional y DBT tipo 2 respectivamente.

Con la técnica de coloración de PAS-HE se observó la característica de tinción rojo magenta en las áreas de vellosidades hialinizadas y en los depósitos intravellositarios. Como así también mayor densidad a nivel de membranas basales.

Con la tinción de Masson se pudo determinar la presencia de elementos fibrosos de tejido conectivo en áreas hialinizadas de tipo reparativas.

En las Gestacionales se observó macrosomías fetales, abortos e HIE coincidentes con las características morfológicas placentarias (que responden a las condiciones fisiopatológicas y metabólicas de este grupo).

Las malformaciones, fetos muertos, partos prematuros e inmaduros, abortos; no fueron de relevancia global en nuestro estudio por su baja incidencia.

El apgar al minuto es menor en la DBT 2, aunque el apgar a los 5 minutos evidenció una recuperación más rápida. En este sentido en las gestacionales mostraron la misma tendencia.

Finalmente, en nuestro estudio se demostró que no existen diferencias estadísticamente entre grupos que avalen signos patognomónicos que influyan en la morbilidad feto-neonatal relación con la diabetes y embarazo en la muestra estudiada.

CAPÍTULO 5: BIBLIOGRAFÍA

-
1. Miodovnik M, Mimouni F, Siddiqi TA, Khoury J, Berk MA, Spontaneous abortions in repeat diabetic pregnancies: a relationship with glycemic control *Obstet Gynecol* 1990; 575: 75-78.
 2. Becker T, Vermeulen MJ, Wyatt PR, et al. Prepregnancy Diabetes and Risk of Placental Vascular Disease. *Diabetes Care* 2007; 30 (10): 2496-2498
 3. Dyck R, Osgood N, Lin TH, Gao A, Stang MR. Epidemiology of diabetes mellitus among First Nations and non-First Nations adults. *CMAJ* 2010; Research: 1-8, in press.
 4. Giachini FRC, Carriel V, Capelo LP, et al. Maternal diabetes affects specific extracellular matrix components during placentation. *J Anat* 2008; 212: 31–41.
 5. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al and the National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early pregnancy study. *New Engl J Med* 1988; 319: 1617-1623.
 6. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2009 October 1; 361(14): 1339–1348.
 7. Chan JCN; Malik V; Jia W; et al. Diabetes in Asia: Epidemiology, Risk Factors, and Pathophysiology. *JAMA*. 2009; 301(20):2129-2140.
 8. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat* 2009; 215: 60–68.
 9. Pavlinkova G, Salbaum JM, and Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing Embryo. *BMC Genomics* 2009, 10: 274.
 10. Jahromi BN, Hussein Z. Pregnancy outcome at maternal age 40 and older. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47(3): 318–321.
 11. Todd JAr Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus.

Nature 1987; 32: 599-604.

12. Segall M, Bach PH. HLA and diabetes from a T-cell perspective. *Diabetes I Metab Rev* 1987; 3(3): 803-818.
13. Berg M and Sparud-Lundin C. Experiences of professional support during pregnancy and childbirth – a qualitative study of women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009, 9:27
14. Tillil H, Köberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36: 93-99.
15. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, AND Clark. Brief Report. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New Engl J Med* 1996; 335 (18):1363-1367.
16. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care* 2009; 32: 2005–2009.
17. Mook-Kanamori DO, WK de Kort S, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, Moll HA, Steegers AEP, Hokken-Koelega ACS and Jaddoe VWV. Type 2 diabetes gene TCF7L2 polymorphism is not associated with fetal and postnatal growth in two birth cohort studies. *BMC Medical Genetics* 2009, 10:67.
18. Rotter JI. The modes of inheritance of insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1981; 33: 835-851.
19. Tillil H, Köberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36: 93-99.
20. Kaaja R and Rönnemaa T. Gestational Diabetes: Pathogenesis and Consequences to Mother and Offspring. Editorial. *RDS* 2008; 5: 194
21. Cheung NW. The management of gestational diabetes. Review. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 153–164.
22. Ecker JL. Gestational Diabetes: An Opportunity for Improvement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(12): 4646–4647.
23. Greene MF, and Solomon CG. Gestational Diabetes Mellitus — Time

-
- to Treat. *New Engl J Med* 2005; 352 (24): 2544-2546.
24. Ecker JL, and Greene MF. Gestational Diabetes - Setting Limits, Exploring Treatments. *New Engl J Med* 2008; 358 (19): 2061-2063.
25. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007; 30 (suppl 2): S120-S126.
26. Bennett WL, Bolen S, Wilson LM, Bass EB, and Nicholson WK. Performance characteristics of postpartum screening tests for type 2 diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus: A Systematic Review. *J Womens Health* 2009; 18(7): 979–987.
27. Nascimento dos Santos GH, da Glória Martins M, da Silva Sousa M, Costa Batalha SJ. Impacto da idade materna sobre os resultados perinatais e via de parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(7): 326-34.
28. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345 (11): 790-797.
29. Kennedy Cruickshank J, Banerjee M. Pregnancy glycemia to vascular risk: Nonglycemic diabetes? Commentary. *CMAJ* 2009; 181 (6-7): 361-362.
30. Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. Hamilton, Boyd and Mossman's Human Embriology: Prenatal Development of Form and Function. 4th ed, Edit Williams & Wilkins, 1972, Baltimore, EEUU
31. Langman J. Abrege de Embryologie médicale. 3 Ed, Edit Masson, 1976, Masson, París, Francia.
32. Berg M and Sparud-Lundin C. Experiences of professional support during pregnancy and childbirth – a qualitative study of women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009, 9: 27.
33. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes

-
- in Type 1. Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care* 2009; 32: 2005–2009.
34. Nascimento dos Santos GH, da Glória Martins M, da Silva Sousa M, de Jesus Costa Batalha S. Impacto da idade materna sobre os resultados perinatais e via de parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(7):326-34
35. Sosa Olavaria A, Alonso JF, Reiyosa Yanis A. Biopsia del lecho placentario y de las vellosidades coriales en gestaciones normales y de alto riesgo. *Gaceta Med Caracas* 1995; 103: 359-374
36. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15:1251–1257
37. Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J Endocrinol Invest* 2007;30:873-9.
38. Coustan DR. Gestational Diabetes. En: *Diabetes in America*. 2ª ed. National Diabetes Data Group; 1995. p. 703-18.
39. Caja R and Rönnekaa T, Gestational Diabetes: Pathogenesis and Consequences to Mother and Offspring. *The Review of Diabetic Studies* 2008; 5(4):194-202
40. Rey E, Attié C, Bonin A: The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:202-206.
41. Schwarcz R, Duverges C, Díaz A y col, Distocia de causa ovular: Anomalías por exceso de volumen fetal. En: *Obstetricia*. Editorial El Ateneo, 4º edición, 1989: 78-442.
42. Votta R, Parada O, Alteraciones del crecimiento fetal: Macrosomía fetal. En: *Compendio de obstetricia*. Editorial López, 5º edición, 1.990: 129
43. Tãmas G, Hadden DR, Molsted-Pedersen L, Weiss P, Leiva A,

-
- Tomazic M, et al. WHO-IDF guidelines for care and management of the pregnant diabetic women. *Avances en Diabetología* 1992; 5: 43-6.
44. Kerssen A, Valk HW, Visser GHA. Sibling birthweight as a predictor of macrosomia in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48 (9): 1743-1748.
45. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 460-8.
46. Steel JM, Johnstone FD. Guidelines for the management of insulin-dependent diabetes mellitus in pregnancy. *Drugs* 1996; 52: 60-70.
47. Correa A, Gilboa SM, Besser LH, et al. Diabetes mellitus y malformaciones congénitas. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 237.e1-237.e9.
48. Nazer Herrera J, García Huidobro M, Cifuentes Ovalle L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Rev Méd Chile* 2005; 133(5): 547-554.
49. Lazalde B, Sánchez Urbina R, García de Alba JE, Ramírez Dueñas ML. Diabetes mellitus gestacional y malformaciones congénitas. *Ginecol Obstet Mex* 2001; 69(10):399-405.
50. Carpenter M. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007;30:S246-50.
51. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2007;14:569-83.
52. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9.
53. Buchanan TA, Xiang A, Kios SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30:S105-11.
54. Hollander M, Paarlberg KM, Huisies AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:125-36.

-
55. U.S Task Force Guide to Clinical Preventive Services. Screening for Diabetes Mellitus; 2003.
 56. Conway DL. Obstetric management in gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:S175-9.
 57. Sempowski IP, Houlden RL. Managing diabetes during pregnancy. Guide for family physicians. *Can Fam Phys* 2003;49:761-7.
 58. Kelly L, Evans L, Messenger D. Controversies around gestational diabetes. Practical information for family doctors. *Can Fam Phys* 2005;51:688-95.
 59. Sempowski IP, Houlden RL. Managing diabetes during pregnancy. Guide for family physicians. *Can Fam Phys* 2003;49:761-7.
 60. Kelly L, Evans L, Messenger D. Controversies around gestational diabetes. Practical information for family doctors. *Can Fam Phys* 2005;51:688-95.
 61. Sosa Olavaria A, Alonso JF, Reiyosa Yanis A. Biopsia del lecho placentario y de las vellosidades coriales en gestaciones normales y de alto riesgo. *Gaceta Med Caracas* 1995; 103: 359-374
 62. Cundy T, Gamble G, Townend K, et al. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:33-9.
 63. Voto LS, Quiroga CA, Lapidus AM, Catuzzi P, Uranga Imaz F, Margulies M. Effectiveness of antihypertensive drugs in the treatment of hypertension in pregnancy. *Clin. Exper. Hyper-Hyper in Pregnancy* 1990; B9 (3): 339- 48.
 64. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: Recurrente risk and longterm prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408-12.
 65. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclampsia women: Relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:506-12.

-
66. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smat DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride. A safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 6348.
 67. Saftlas AE, Olson DR, Frank AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology in preeclampsia and eclampsia in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:460–5.
 68. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
 69. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 571-6.
 70. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 571-22.
 71. Hughes EC, De. *Obstetric- Gynecology terminology*. Philadelphia: FA Davis, 1972.
 72. Álvarez Ballano D, Acha Pérez J, Albero Gamboa R. Factores predictivos de insulinización en diabetes gestacional. *Diabetol* 2006; 22: 88-93.
 73. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27: 2067-2073
 74. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1736-1742.
 75. El-Gilany AH, Hammad S. Body mass and obstetric outcomes. *Ann*

Saudi Med 30(5): 376-380.

76. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=nap12584&part=ch5>