



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL DE LA MUJER

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA PLACENTA EN EMBARAZOS CON DIABETES GESTACIONAL

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PRESENTA EL ALUMNO

RUBÉN CORREA AQUINO

DIRECTORES DE TESIS
DRA. ANA LILIA CASTILLO MEDINA
DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

**MED. ESP. MANUEL CASILLAS BARRERA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER**

**MED. ESP. BLAS ESCALONA GARCÍA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. MIGUEL ÁNGEL VALENCIA TORRES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

DIRECTORES DE TESIS

DRA. ANA LILIA CASTILLO MEDINA

DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
HIPOTESIS.....	23
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
ASPECTOS ÉTICOS.....	29
RECURSOS.....	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48

MARCO TEORICO

La diabetes es una enfermedad muy frecuente en la población mexicana; existe un aumento de su prevalencia a nivel mundial, no solo de diabetes tipo 1 y 2 en mujeres en edad reproductiva, sino que existe un aumento en la prevalencia de diabetes gestacional (**DG**).

La población mexicana pertenece a grupo étnico de alto riesgo, aunado a una mala alimentación, estando México dentro de los primeros lugares de obesidad en el mundo, hace que la prevalencia de diabetes vaya en aumento, en edades cada vez menores.

La prevalencia de diabetes durante el embarazo se ha incrementado en todo el mundo en los últimos años. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que la prevalencia mundial de DG en 2013 fue de 16.9%; la prevalencia estimada en el suroeste de Asia fue de 25% en Norteamérica y el Caribe fue de 10.4% y, en países desarrollados del norte de Europa fue menor al 2%. La prevalencia en países subdesarrollados varía debido al subregistro de casos. (1)

En el 2010, la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) mostró que, aplicando estudios y criterios estrictos de diagnóstico, el 20% de las pacientes embarazadas podrían estar cursando con DG.

En el 2015, el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en la Atención (NICE) público que el 87.5% de los casos de diabetes en el embarazo se deben a la presencia de DG, el 7.5% a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y 5% a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). (1)

En México la información disponible no es suficiente para medir la prevalencia nacional de DG, pero se estima que varía entre 10 y 12% según los criterios que se utilicen para hacer el diagnóstico. La Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo estima que la prevalencia podría ser hasta el 30%. (1).

La DG se caracteriza por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad, que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después del mismo. Durante el embarazo el metabolismo materno experimenta múltiples cambios los cuales son necesarios para proporcionar una adecuada nutrición al feto y posteriormente la lactancia.

El embarazo normal se ha definido como un “estado diabetogénico” por el incremento progresivo de los niveles postprandiales de glucosa y la menor respuesta a la insulina al final de la gestación. (2)

Los primeros criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional fueron publicados por O'Sullivan y Mahan. (2) Los criterios se desarrollaron a partir de los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 100 gramos durante el embarazo en un grupo no seleccionado de mujeres embarazadas que recibían atención prenatal en el Boston City Hospital. Se calcularon la media y la desviación estándar de las concentraciones de glucosa en sangre para cada muestra, en ayuno, 1, 2 y 3 horas después del consumo de la carga de glucosa. Los valores iguales o superiores a 2 desviaciones estándar por encima de la media se consideraron anormales, y se decidió que para que la prueba se considerara anormal, 2 o más valores debían estar elevados.

Estos criterios de prueba, cuando se aplicaron a otras mujeres seguidas en serie durante 8 años después de someterse a una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 100 gramos durante el embarazo, se asociaron fuertemente con el desarrollo de diabetes durante el seguimiento. Posteriormente, las concentraciones de glucosa se extrapolaron de los valores de sangre total medidos en este estudio para aproximar los valores de glucosa en plasma para los métodos analíticos contemporáneos. (2)

El American College of Obstetricians and Gynecologists recomendó evaluar a las mujeres embarazadas para detectar diabetes entre las personas con antecedentes de factores de riesgo de diabetes, mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, interpretada según los criterios de O'Sullivan y Mahan (2). Posteriormente, el National Diabetes Data Group publicó pautas para la clasificación de la diabetes

y varias categorías de intolerancia a la glucosa, incluida la DG, que estaba restringida a mujeres en las que el inicio o el reconocimiento de la diabetes o la alteración de la tolerancia a la glucosa ocurrieron durante el embarazo. Esto posteriormente se convirtió en la definición estándar de DG. (2)

Se recomendó la interpretación de la prueba de tolerancia a la glucosa oral utilizando los criterios de O'Sullivan y Mahan extrapolados para los valores plasmáticos, porque no había datos disponibles para vincular la glucemia materna con los resultados perinatales. La Organización Mundial de la Salud también publicó criterios para la diabetes y la alteración de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo que eran los mismos valores utilizados en personas no embarazadas. Sin embargo, se han publicado muchas otras estrategias de detección y criterios diagnósticos para la DG.

Ha sido bien documentado y generalmente aceptado que las mujeres que tienen DG tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en los años siguientes. Sin embargo, hubo un intenso debate sobre el valor de detectar y tratar la DG que persistió hasta el siglo XXI. Un problema fue si los resultados perinatales adversos en embarazos de mujeres con hiperglucemia menor que el diagnóstico de diabetes mellitus, se asocian de forma independiente con la glucemia materna o se pueden atribuir a una mayor obesidad, mayor edad materna, más infecciones del tracto urinario o desventajas sociales. El segundo fue si el tratamiento de la hiperglucemia en mujeres con DG en realidad reducía los resultados adversos.(2)

Para investigar sobre la glucemia materna y los resultados perinatales, se desarrolló el estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO). (2) Más de 25,000 mujeres embarazadas aceptaron someterse a un examen de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa durante 2 horas, entre las 24 y 32 semanas de gestación. Se excluyeron aquellas con 1 o más valores de prueba de tolerancia oral a la glucosa por encima o por debajo de las concentraciones predefinidas, así como aquellas que dieron a luz en un hospital diferente al que ingresaron al estudio. En el resto, los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa no se observaron

en los cuidadores ni en los participantes, y todos recibieron atención obstétrica y neonatal normal. (2)

Las asociaciones entre las concentraciones de glucosa en la prueba de tolerancia oral a la glucosa en ayunas, 1 hora, 2 horas y 4 horas, y varios resultados secundarios fueron examinados en 23,316 embarazos. De lo anterior, se observó que las tasas de cada resultado aumentaron a medida que aumentaba el valor de cada prueba de tolerancia oral a la glucosa. Las asociaciones fueron continuas y lineales en modelos ajustados por factores de confusión, incluida la edad materna, el índice de masa corporal y el centro de estudio. No había umbrales obvios en los que aumentarían los riesgos. (2)

El impacto del tratamiento de la DG se ha examinado en ensayos controlados aleatorios, como el *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*, que informó resultados en 1,000 mujeres que cumplieron con los criterios estándar de la OMS para la DG, es decir, glucosa plasmática en ayunas <140 mg/dL y un valor de prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas entre 140 y 199 mg/dL y el Maternal-Fetal Medicine Units Network Study, que informó resultados perinatales en participantes que cumplieron con los criterios de Carpenter-Coustan para DG, con glucosa plasmática en ayuno era inferior a 95 mg/dl. Aunque las pruebas de diagnóstico y los criterios utilizados en los ensayos difirieron sustancialmente, los resultados del tratamiento fueron bastante similares, lo que proporcionó pruebas sólidas de que el tratamiento de la DG puede reducir los resultados adversos del embarazo. (2)

Se ha observado que los resultados perinatales y a largo plazo de la descendencia después de la exposición a la diabetes durante el embarazo están directamente relacionados con el control de la glucemia durante el embarazo. A pesar de las recientes mejoras en el control glucémico materno y una reducción en la frecuencia de complicaciones perinatales, la prevalencia de resultados adversos del embarazo sigue siendo mayor que la de la población general. Los posibles resultados adversos de la descendencia varían según el grupo de edad y evitar un resultado no indica una reducción en el riesgo de otros resultados adversos. (3)

Por ejemplo, los fetos macrosómicos se asocian con complicaciones del parto como la distocia de hombros, entre otras lesiones, y el requerimiento de la atención del parto por cesárea. Se ha sugerido desde Pedersen y Frenkel (2) que el tamaño fetal aumenta en magnitud en relación con los niveles excesivos de glucosa sanguínea materna y de otros sustratos energéticos que tienen la capacidad de atravesar la placenta. Frente a lo anterior, el feto aumenta su producción intrínseca de insulina, o hiperinsulinemia fetal, lo cual tiene como consecuencia el excesivo crecimiento fetal y el posterior tamaño grande al nacer para la edad gestacional. (3)

En general, los riesgos específicos de diabetes en el embarazo incluyen aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte fetal, macrosomía, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y síndrome de dificultad respiratoria neonatal. (2)

Conforme avanza la gestación, se advierten aumentos progresivos de la secreción de insulina en respuesta a una sobrecarga de glucosa.

La sensibilidad tisular a la insulina depende del hígado y de los tejidos periféricos, sobre todo del músculo esquelético. El incremento en la producción hepática materna de glucosa en ayunas tiene lugar, pese a la elevación significativa de las concentraciones de insulina en ayunas, lo cual indica una menor sensibilidad del hígado materno a la glucosa al final del embarazo. (4)

El descenso de la sensibilidad a la insulina durante el embarazo se ha atribuido a una mayor producción de diversas hormonas placentarias y maternas, como el lactógeno placentario humano, la progesterona, los estrógenos, el cortisol y la prolactina. (4)

El lactógeno placentario se eleva hasta 30 veces durante la gestación. Esta hormona pertenece al grupo de la hormona de crecimiento, e incluso se le considera una hormona contra insulínica. Otra hormona es la placentaria de crecimiento; esta hormona se eleva entre 6 y 8 veces durante la gestación y parece que reemplaza a la hormona de crecimiento hipofisaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación y contribuye a aumentar el grado de resistencia a la

insulina. Las adipocinas y el FNT α producidas por la placenta y por los adipocitos son sustancias activas que también contribuyen a la resistencia a la insulina en la embarazada. (4)

Catalano, et. al. (5) compararon los cambios longitudinales en la sensibilidad periférica a la insulina entre mujeres delgadas y obesas con tolerancia normal a la glucosa; en estos estudios, todas las mujeres experimentaron una disminución del 50 al 60% en la sensibilidad a la insulina con el avance de la gestación. El mayor grado de resistencia a la insulina que contribuyo al desarrollo de la DG se atribuyó a la insensibilidad a la insulina preexistente y al efecto relacionado con el embarazo superpuesto. Tanto las mujeres delgadas como las obesas que más tarde desarrollaron DG habían disminuido la sensibilidad a la insulina antes del embarazo en comparación con sus controles. Estos estudios ilustran que la DG surge cuando los impactos metabólicos asociados al embarazo empujan a las mujeres predisponentes por encima del umbral que constituye la tolerancia normal a la glucosa y que este efecto es progresivo con el avance de la gestación.

Las células β del páncreas elevan su secreción de insulina en un intento de compensar la resistencia a la insulina del embarazo, lo que origina pequeños cambios en la concentración de insulina en el curso de la gestación. (5)

El embarazo se ha definido como un trastorno inflamatorio crónico de grado bajo por la mayor activación de los leucocitos. La inflamación del embarazo se potencia más con la obesidad materna previa. Esta mayor inflamación se ha asociado a una elevación de la proteína C reactiva y de la interleucina 6 circulantes. (5).

Se ha descrito el desarrollo de hipoxia fetal relativa intraútero, lo cual representa un aumento tanto del riesgo de muerte fetal como de asfixia perinatal. A su vez, el estado hipóxico genera un aumento de la producción y liberación de la eritropoyetina con el subsecuente incremento del hematocrito y de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido. Además, el estado hiperinsulínico fetal altera la síntesis de sustancias como el surfactante pulmonar, lo cual predispone al feto a desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria, una condición potencialmente mortal en el período

neonatal que conduce a una importante morbilidad e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales. (5)

Es importante mencionar que la hipoglucemia del recién nacido es una complicación bien reconocida en los hijos de mujeres con DG, que se genera cuando hay una detención abrupta del suministro de glucosa materna el momento del parto, sin embargo, el estado hiperinsulínico fetal no se detiene de manera simultánea, llevando así al feto a usar las reservas de glucosa disponibles, lo que puede provocar hipoglucemia neonatal. Las estrategias preventivas para diagnosticar y tratar la hipoglucemia neonatal incluyen protocolos de control de glucosa en sangre y alimentación frecuente en aquellos recién nacidos que se consideran de mayor riesgo. En la mayoría de los casos, la condición es autolimitada a medida que se resuelve la hiperinsulinemia. (4)

El gran tamaño al nacer, o macrosomía, es común en los hijos de mujeres con DG, lo cual se ha respaldado en numerosos estudios, que han demostrado que el aumento de peso al nacer se debe a mayores cantidades de grasa en comparación con la masa muscular libre de grasa, y se ha documentado el hallazgo de exceso de adiposidad entre los hijos de pacientes con DG, en la infancia. (3)

De manera complementaria, se ha detallado que a largo plazo pueden darse otras complicaciones relacionadas con la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y DM 2, que colectivamente se denominan trastornos del metabolismo de la glucosa; al igual que pueden darse efectos psicológicos y del desarrollo potencialmente vinculados con la hipoglucemia neonatal. (3)

El riesgo de deterioro de los resultados del desarrollo neurológico entre los hijos de madres con DG se ha estudiado en diferentes cohortes, particularmente el lenguaje expresivo, el recuerdo de la memoria y el reconocimiento facial, ya que son áreas de desarrollo estudiadas en las que los hijos de madres con DG difieren de los controles no expuestos a la diabetes. (3)

Es importante estudiar los efectos independientes de la hiperglucemia materna y la obesidad en el riesgo de obesidad de los hijos, para guiar las estrategias

preventivas. Se ha demostrado que los hijos expuestos a una hiperglucemia materna leve, no tratada, tenían tasas más altas de adiposidad a una edad media de 11 años. Este estudio y otros ampliaron los hallazgos anteriores de mayor peso entre los hijos de madres con diabetes al demostrar aumentos específicos en el tejido adiposo, utilizando varias metodologías, que incluyen espesores de pliegues cutáneos con calibradores, circunferencia de la cintura, absorciometría de rayos X de energía dual y pletismografía de desplazamiento de aire. Una mayor adiposidad, a diferencia de un mayor peso, es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiometabólicas y la muerte prematura. (3)

Por otro lado, ha sido claro que la hiperglucemia y la DG alteran la ultraestructura y la morfofisiología de la placenta desde las primeras etapas de la enfermedad.

La placenta es un órgano transitorio que permite el desarrollo y el crecimiento del embrión y después del feto. Se desarrolla a partir del octavo día después de la fecundación, una vez que el blastocisto ha agotado sus reservas nutritivas. Constituye una interface entre el feto y el endometrio decidualizado y garantiza simultáneamente un papel de barrera y de intercambios esenciales para el crecimiento fetal. La placenta humana presenta además funciones endocrinas muy específicas, que desempeñan un papel fundamental en el establecimiento y mantenimiento de la gestación, la adaptación del organismo materno, el crecimiento y el desarrollo del feto, así como el parto. (6)

La placenta humana se caracteriza por una invasión del trofoblasto en la decidua y el miometrio, lo que le hace contactar con la sangre materna. La célula trofoblástica es la célula esencial de la placenta. Después de la fase de implantación, el trofoblasto se diferencia, por una parte, en trofoblastos vellosos que se encargan de los intercambios fetomaternos y de la función endocrina de la placenta y, por otra parte, en citotrofoblastos extravellosos invasivos, que permiten el anclaje de la placenta a nivel uterino. (6)

Las anomalías placentarias notificadas en pacientes con DG incluyen aumento del peso de la placenta, depósitos íntimos de glucógeno, aumento del número de nudos sincitiales, edema de las vellosidades, área y volumen sincitiales más grandes para

favorecer la absorción de nutrientes. El análisis histopatológico de las placentas provenientes de casos de DG ha sugerido procesos de angiogénesis aumentada y una alta tasa de vasculogénesis evidenciada por un aumento de la vascularización de las vellosidades, a menudo asociado con capilares de vellosidades inmaduras engrosadas y signos de hipoperfusión placentaria. (7)

Los sincitiotrofoblastos de placenta de embarazos que cursan con DG presentan una disfunción mitocondrial exagerada acompañada de una menor tasa de glucólisis, fosforilación oxidativa y síntesis de ATP, lo que indica un suministro metabólico comprometido y, por lo tanto, un estrés placentario excesivo. El metabolismo de los lípidos de la placenta también está distorsionado, con evidencia de gotas de lípidos más grandes, mayor acumulación de triglicéridos y expresión del transportador de ácidos grasos. Todo esto es indicativo de la modificación de las funciones endocrinas, inmunológicas, angiogénicas y antioxidantes por parte de la placenta en madres con DG. (7)

El efecto de la DG no está bien definido hasta el momento, a pesar de los avances en el tratamiento, sigue siendo una amenaza importante durante la gestación. La DG generalmente se asocia a hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia y disfunción endotelial placentaria. Estas anomalías conducen a un deterioro de la función endotelial, inflamación vascular y hemostasia, lo que da lugar a un deterioro de la microcirculación, lo que provoca anomalías en la función placentaria, aumentando la morbilidad y mortalidad fetal. (8)

Se ha informado del aumento de lesiones con mayor frecuencia en las placentas de embarazos complicados por DG, como la aparición de necrosis fibrinoide de las vellosidades, una afectación en la que el estroma de las vellosidades se reemplaza con una formación reducida de vellosidades terminales. Estos cambios pueden afectar el suministro de nutrientes materno-fetales y el intercambio de gases y, en consecuencia, pueden ser precursores de complicaciones fetales. Corangiosis e hiperplasia vascular de las vellosidades coriónicas se define como la aparición de más de 10 vellosidades con más de 10 capilares en 10 campos microscópicos de poder y puede ser resultado de un mayor reclutamiento vascular que ocurre con el

crecimiento excesivo de la placenta. El infarto de más del 10% de la placenta y la evidencia de isquemia (cambios de Tenney-Parker) que dan como resultado una mayor maduración de las vellosidades ramificadas, así como un mayor número de glóbulos rojos nucleados como marcador de hipoxia fetal crónica, también se observa con mayor frecuencia en la placenta de la mujer con DG. (5)

La función placentaria aumenta dramáticamente en la última mitad de la gestación para suministrar suficiente oxígeno y nutrientes para el crecimiento fetal exponencial, la hipertensión materna y otras complicaciones comienzan, y se aceleran, durante la última mitad de la gestación, es necesario monitorear los eventos patológicos de la placenta en este período. (9)

Investigadores encontraron que la obesidad y la DG se asocian con una marcada hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipidemia, pero también con un aumento del estrés oxidativo. La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno puede influir en la ramificación arterial de la región de intercambio de la placenta. (9)

Las placentas de pacientes con DG son consistentemente más grandes que los controles a término, en peso, volumen, grosor y diámetro, aunque hay algunas excepciones; los pesos de la placenta por debajo del percentil 10 también son más comunes en la DG. El aumento de volumen es resultado del aumento del tejido vellosa parenquimatoso y de los espacios intervillosos, así como de los trofoblastos extravellosos, pero no de las membranas placentarias, ni del tejido decidual materno, lo que sugiere un aumento del área funcional de intercambio del trofoblasto. Sin embargo, esto va acompañado de cambios en la arquitectura de las vellosidades que probablemente reducirían la eficiencia del intercambio materno-fetal. (10)

Los resultados de la ecografía 2D y 3D sugieren que el crecimiento excesivo de la placenta generalmente surge en el segundo trimestre en la DG, empeora o se vuelve más frecuente a medida que avanza la gestación. No se han detectado diferencias en el volumen de la placenta en los embarazos con DG a las 11 a 14 semanas, pero son significativamente mayores a las 21 a 24 semanas. El grosor

elevado de la placenta también es evidente a las 24 a 28 semanas a través de la evaluación por ultrasonido y continúa aumentando a lo largo del término. (10)

A nivel celular, el aumento del tamaño de la placenta se asocia con cambios tanto en la muerte de las células trofoblásticas como en las tasas de proliferación. La inmunohistoquímica de placentas con DG a término revela una expresión proteica elevada de marcadores de proliferación de células citotrofoblásticas KI-67 y PCNA, en consonancia con mayores volúmenes placentarios. (10)

Jones et al. (11) sugirieron que incluso el control glucémico óptimo no puede abolir el efecto placentario, ya que observaron varios grados de cambios en el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto, la membrana basal trofoblástica y los vasos fetales en mujeres con todos los rangos de gravedad diabética. Madazli et. al. (11) compararon la histología de 22 placentas de mujeres con DG bien controlada con 22 placentas de mujeres no diabéticas que sirvieron de control, encontraron un aumento de seis veces en la inmadurez de las vellosidades y la corangiosis; así como un aumento de tres veces en los cambios isquémicos en las placentas de mujeres diagnosticadas con DG. En conjunto, estos estudios documentan que el control de la glucemia puede tener un impacto profundo en muchos aspectos críticos del desarrollo y la función de la placenta. La interferencia con la angiogénesis prepara el escenario para los trastornos hipertensivos maternos. La placenta está sujeta a los estímulos opuestos de la aceleración del crecimiento mediada por glucosa y la disminución del desarrollo vascular corre el riesgo de cambios isquémicos locales. El aumento de la distancia de difusión entre las vellosidades inmaduras y el tamaño de la placenta para el ajuste de la perfusión puede predisponer al feto a cambios repentinos en el intercambio de gases y nutrientes. (5)

La inmadurez de las vellosidades es un hallazgo histopatológico común en la DG, con disminución del número y área de superficie total de las vellosidades terminales, membranas basales engrosadas y más capilares ubicados centralmente en las placentas a término. Estas vellosidades inmaduras en la DG también se asocian con microvellosidades anormalmente formadas y menos numerosas en la superficie

del sincitiotrofoblasto. Todos estos cambios aumentan la barrera para el intercambio materno-fetal de oxígeno y nutrientes. (10)

Otra anomalía estructural de las vellosidades es el edema de las vellosidades, que se ha relacionado con una función placentaria reducida. Si bien se desconoce la causa, también se ha observado una mayor expresión de la acuaporina 9 del canal de agua, lo que sugiere un mecanismo para la acumulación de líquido, aunque también podrían ser responsables las anomalías vasculares o la inflamación. El grado de cambio histológico de la placenta no está directamente relacionado con el grado de hiperglucemia, lo que sugiere que existen otros factores que contribuyen al edema. (10)

J. Huynh et. Al. (12) realizaron una revisión sistemática de 38 estudios sobre la patología placentaria en la DG, reportando que las anomalías placentarias varían considerablemente entre los distintos estudios, dependiendo principalmente de la anatomía placentaria bajo investigación. El aumento de la inmadurez de las vellosidades y el aumento del volumen y la superficie del tejido del parénquima, fueron las anomalías placentarias más frecuentes. El aumento del peso de la placenta fue la anomalía placentaria informada de manera más consistente. Ashfaq et. al. (12) observaron que la placenta de mujeres con DG tenía un aumento de peso del 22%, un aumento de diámetro del 33% y un aumento del grosor central del 85% en comparación con las placentas de pacientes sanas. Dos estudios examinaron la incidencia de inmadurez y lesiones placentarias histopatológicas, informando un aumento significativo de necrosis fibrinoide, corangiosis e isquemia.

La angiogénesis, definida como el proceso de aparición de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, es esencial para el crecimiento fetal normal, y el desarrollo de la placenta. En general hay dos fases de angiogénesis: angiogénesis ramificada con formación de capilares en bucle cerrado y angiogénesis sin ramificación con formación de capilares más largos (13).

Cuatro estudios separados informaron un aumento en el número de capilares por vellosidades en mujeres con DG; estos hallazgos sugieren que las placentas de

embarazos complicados por hiperglucemia pueden mostrar aumentos en la angiogénesis ramificada y no ramificada. (13)

Los modelos animales para el estudio de la diabetes gestacional humana son una herramienta fundamental para el análisis de las alteraciones placentarias y fetales relacionadas con esta enfermedad.

Aunque se han utilizado varios modelos animales, incluidos conejos, ovejas y primates no humanos, el modelo murino es el más ampliamente informado. Por ello, es relevante considerar que la placenta de los roedores está formada por tres zonas diferentes, a saber, el laberinto, la zona de unión o espongiotrofoblasto y la zona del trofoblasto gigante. El laberinto es el más cercano al feto y las células del trofoblasto están organizadas en una sola capa de citotrofoblasto y dos capas de sincitiotrofoblasto. (16)

Histológicamente, la placenta de roedores se caracteriza por una "forma de cordón" o "isla de células". Los glóbulos rojos maternos circulan por canales vasculares estrechos y tortuosos sin células endoteliales. Cerca de estos están los canales vasculares embrionarios cubiertos por células endoteliales embrionarias. Al comienzo del embarazo, los glóbulos rojos nucleados circulan en estos vasos, pero al final del embarazo se encuentran glóbulos rojos no nucleados. (16)

Partiendo de las consideraciones anteriores, se ha descrito que los modelos animales se clasifican según el método utilizado para inducir la diabetes en inducida químicamente, espontánea o de origen genético e inducida por la dieta.

Los productos químicos citotóxicos se han utilizado ampliamente para inducir modelos experimentales para causar un modelo similar a la diabetes mellitus tipo 1. Los más utilizados son el aloxano y la estreptozotocina; ambos fármacos destruyen selectivamente las células β pancreáticas a través de distintos mecanismos. (17)

El aloxano da como resultado la producción masiva de especies reactivas de oxígeno junto con el aumento de la concentración de calcio citosólico, lo que da como resultado un modelo de hiperglucemia grave, mientras que la estreptozotocina se utiliza para generar diabetes tanto leve como grave y actúa dañando el ADN,

activando la ribosilación de poli ADP, lo que da como resultado el agotamiento del dinucleótido de nicotinamida y adenina, el ATP y la generación de especies reactivas de oxígeno. Además, la estreptozotocina da como resultado una alta generación de óxido nítrico que agrava el daño del ADN y contribuye a la necrosis de las células β . (17)

Diabetes inducida por alloxan y morfología placentaria: Alloxan da como resultado un modelo de diabetes mellitus tipo 1 grave con alteraciones morfológicas pronunciadas de la placenta que tienen un impacto directo en la función placentaria y, en consecuencia, en el bienestar de la descendencia. Las placentas de los animales tratados con aloxano mostraron depósitos de glucógeno más altos en comparación con los animales normo glucémicos. (17)

El aumento de la deposición de glucógeno no garantizó un uso equilibrado de la energía por parte del feto, ya que la descendencia se presentó con disminución de peso. Además, la angiogénesis placentaria fue mayor en las placentas de ratas diabéticas inducidas por aloxano. Estas alteraciones morfológicas se observan en las placentas durante el transcurso del embarazo, incluido el aumento del área de la capa espongiotrofoblástica, la hipervascularización de la región laberíntica, un mayor número de células ricas en glucógeno y la desorganización del compartimento trofoblástico de células gigantes.(16)

La diabetes inducida por aloxano se ha asociada con la celularidad de la placenta, es decir, una mayor proliferación en las regiones del laberinto y del espongiotrofoblasto. Las ratas hiperglucémicas también mostraron una reducción del número de vasos fetales en el laberinto y un aumento del depósito de componentes de la matriz extracelular. El depósito de componentes de la matriz extracelular junto con la proliferación celular aumentada favorece el grosor de la barrera placentaria, lo que afecta los intercambios materno-fetales. (17)

En condiciones normoglucémicas, la fibronectina generalmente se detecta solo en placentas a término. Sin embargo, en ratas diabéticas, la fibronectina se encuentra en las placentas en todas las etapas de desarrollo, especialmente en la región del laberinto. La fibronectina se asocia con la falta de maduración de los tejidos y está

involucrada en la inmadurez de las vellosidades coriónicas en las placentas humanas. (16)

Los ratones diabéticos a corto plazo, criados 30 o 50 días después de la inducción de la diabetes, exhiben mayores pérdidas embrionarias y menor peso del feto. La diabetes a largo plazo, en la que las ratas se criaron 90 o 110 días después de la inducción de la diabetes, contribuyó al aumento de malformaciones, muertes fetales y placentas más pesadas. (16)

El depósito de colágeno tipo I y V y la expresión de la proteína metaloproteinasa-2 aumentan en las placentas de ratones diabéticos a corto plazo, mientras que el colágeno tipo III y V aumentado y la metaloproteinasa-9 se observan en placentas de ratones diabéticos a largo plazo. En conjunto, estos resultados respaldan la posibilidad de que las complicaciones del embarazo estén relacionadas con la duración de la diabetes y que en el modelo a largo plazo se mantuvo un crecimiento fetal regular, quizás como resultado de estrategias adaptativas.

Las alteraciones en la morfología placentaria que se observan en la diabetes grave también afectan la hemodinámica placentaria y fetal. Estos cambios incluyen aumento de la trombosis en la vena del seno periférico, aumento del almacenamiento de glucógeno y acumulación de líquido en el área intersticial, lo que tiene un impacto negativo en la circulación placentaria y contribuye a la disfunción placentaria en la diabetes mellitus. (16)

Varios modelos espontáneos o derivados genéticamente se han descrito exhaustivamente en diversas investigaciones. Los modelos animales de diabetes mellitus tipo 1 incluyen ratas BBDR/BBDR, ratones diabéticos no obesos y ratones Akita, mientras que los modelos de DM2 incluyen ratas Zucker obesas, ratas LepRdb y Goto-Kakizaki. (18)

Aunque existen varios reportes sobre modelos genéticos de diabetes, pocos estudios evalúan las alteraciones morfológicas que pueden ocurrir en las placentas de estos animales. El modelo de rata Wistar BioBreeding propensa a la diabetes se

clasifica como diabetes mellitus tipo 1 como resultado de la infiltración de células inmunes en los islotes de Langerhans en el páncreas.

El modelo de ratas BioBreeding propensas a la diabetes desarrollan diabetes entre los 50 y 90 días de edad. Se informó que tres zonas principales de la placenta en este modelo animal de diabetes están alteradas a los 18 días de gestación, es decir, la zona del laberinto y la zona decidua se reducen, mientras que la zona del espongiotrofoblasto se agranda. (18)

La zona del espongiotrofoblasto también mostró grandes islas anormales de glucógeno y un mayor número de células trofoblásticas. La inmunolocalización de la citoqueratina evidenció que hubo una menor invasión del trofoblasto en la placenta de estas ratas, presumiblemente debido a una pobre remodelación de las arterias espirales. La perturbación de la remodelación de la arteria espiral también se encontró en placentas de ratones hembra obesos de Nueva Zelanda alimentados con una dieta rica en grasas donde la arteria espiral mostró una relación pared:lumen significativamente mayor. (18)

El modelo de cerdo modificado genéticamente es el más reciente utilizado en medicina traslacional con el objetivo de avanzar en el tratamiento de la diabetes.

Modelos de diabetes inducidos por la dieta y alteraciones de la morfología placentaria. Así, considerando que la obesidad es una de las principales causas de diabetes mellitus tipo 2 y protocolos experimentales en animales, se han diseñado diferentes estudios para mimetizar el efecto de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 en la placenta. Se ha descrito que tres roedores son susceptibles a la diabetes mellitus tipo 2 después de la desnutrición, es decir, la rata de arena (*Psammomys obesus*), el ratón espinoso (*Acomys cahirinus*) y el ratón C57BL/6 J. (18)

Existen varias fórmulas dietéticas altas en grasas para causar diabetes en estos animales; sin embargo, la mayoría se caracteriza por incluir 20 a 60% de grasa en la dieta. Los ratones hembra C57BL/6 J expuestos a una fórmula dietética rica en grasas (40 % de grasa, 20 % de proteína, 40 % de carbohidratos) durante 14 semanas dieron como resultado, animales con niveles elevados de: a) glucosa en

ayunas; b) insulina en ayunas; c) modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; y d) alteraciones intraperitoneales relacionadas con la tolerancia a la glucosa e insulina. (16)

Usando una fórmula de dieta similar (45% kcal de grasa), a pesar de que el ancho y el grosor de la placenta no se modificaron en comparación con los controles, el grosor de la decidua aumentó y la zona del laberinto disminuyó a los 15,5 y 17,5 días de gestación. Con este enfoque, también se ha descrito una reducción del marcador de proliferación celular Histona 3 fosforilada (pH 3) en la zona laberíntica. (16)

Otros estudios informaron una zona de decidua más gruesa pero un grosor reducido de la zona de unión en la placenta de ratones con dieta rica en grasas a los 18 días de gestación, y una cantidad reducida de células trofoblásticas y aumento de la necrosis de la placenta a los 19 días de gestación. Estos cambios morfológicos de la placenta podrían relacionarse con una función alterada de este órgano; sin embargo, los resultados informados sobre el peso de la placenta o el peso fetal no son concluyentes.

Este contexto sugiere que los defectos en la estructura de la placenta junto con las alteraciones metabólicas de este órgano dan como resultado un crecimiento y desarrollo fetal defectuoso y un resultado negativo del recién nacido. La DMG es una enfermedad del embarazo asociada a diversas alteraciones metabólicas de la madre que afectan al feto. Desafortunadamente, todavía hay información limitada que aborda el impacto y la relevancia de los cambios observados en la placenta a partir de la DG. (16)

No está claro qué cambios histológicos se deben a la fisiopatología y cuáles son adaptaciones compensatorias a esta enfermedad. El grosor de la placenta central, la hipervascularización y los capilares ramificados más altos de las vellosidades son adaptaciones morfológicas a los defectos histológicos que incluyen el aumento de los nudos sincitiales, la necrosis y la inmadurez de las vellosidades. Es relevante saber cómo se compararán los hallazgos reales en las placentas de mujeres con DG con la ultraestructura de las placentas de mujeres con DG y comorbilidades

como la obesidad antes del embarazo, es decir, una afección metabólica diferente de la DG denominada recientemente diabetes gestacional.

En este complejo escenario, los modelos animales han sido clave para discriminar entre causa y efecto. Aunque estos modelos se utilizan ampliamente, se requiere un trabajo sistemático sobre los cambios morfológicos en la placenta en el contexto de diferentes variables, como el tipo de diabetes, la inducción (es decir, compuestos diabetogénicos, dieta, modelos genéticos) o el momento de aparición de la enfermedad. (16)

Aunque las alteraciones morfológicas de la placenta se consideran fundamentales en la fisiología placentaria, especialmente los efectos sobre el feto, la fisiopatología está lejos de comprenderse por completo, lo que limita la propuesta de nuevas estrategias terapéuticas más eficientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las pacientes que cursan con diabetes durante la gestación presentan mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales en comparación con la población general, tales como aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte fetal, macrosomía, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y síndrome de dificultad respiratoria neonatal. (2)

El efecto de la DG no está bien definido hasta el momento, a pesar de los avances en el tratamiento, sigue siendo una amenaza importante durante la gestación. La hiperglucemia y la DG alteran la ultraestructura y la fisiología de la placenta desde las primeras etapas de la enfermedad, siendo las anomalías más frecuentes, el aumento del peso de la placenta, depósitos de glucógeno, aumento del número de nudos sincitiales y edema de las vellosidades corionicas, así como la aparición de necrosis fibrinoide, corangiosis e hiperplasia vascular. (5)

La inmadurez de las vellosidades es un hallazgo histopatológico común en la DG, con disminución del número y área de superficie total de las vellosidades terminales, membranas basales engrosadas y más capilares ubicados centralmente en las

placentas a término. Estas vellosidades inmaduras en la DG también se asocian con microvellosidades anormalmente formadas y menos numerosas en la superficie del sincitiotrofoblasto. Todos estos cambios conducen a un deterioro de la función endotelial, inflamación vascular y hemostasia, lo que da lugar a un deterioro de la microcirculación, aumentando la morbilidad y mortalidad fetal.

La prevalencia de diabetes durante el embarazo se ha incrementado en todo el mundo en los últimos años. Esta situación no es ajena a México, donde la prevalencia nacional de DG se estima que varía entre 10 y 12% (1)

La DG puede considerarse como uno de los grandes síndromes obstétricos donde el desarrollo prematuro de la placenta junto con la predisposición materna, inicia una cadena de eventos que afecta el desarrollo de la placenta, la madre y el feto con impactos duraderos. Por lo que es necesario comprender las vías que median estos efectos con mayor detalle y así desarrollar enfoques efectivos de detección, prevención y manejo.

Al conocer los cambios que induce la enfermedad en el desarrollo placentario se podrá explicar las posibles complicaciones que estos generan el recién nacido, así como identificar los tratamientos que pueden reducir estos cambios y en qué momento de la gestación es mejor iniciarlos, para evitar las complicaciones neonatales que induce la DG.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los principales cambios histopatológicos relacionados en las placentas de pacientes con diabetes gestacional?

JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios que hablen de los cambios histopatológicos encontrados en las placentas de las pacientes con diagnóstico de DG, además de ser aún menos los que se han realizado en la población mexicana.

En nuestro país existe una alta incidencia de DG, la cual trae consigo una serie de complicaciones tanto maternas como fetales; de ahí la importancia del estudio de cómo afecta esta enfermedad a la placenta y que complicaciones puede traer para el recién nacido.

HIPOTESIS

Existirán cambios histopatológicos relacionados en las placentas de pacientes con diabetes gestacional, comparado con las pacientes sin diabetes.

HIPOTESIS NULA

No existirán cambios histopatológicos relacionados en las placentas de pacientes con diabetes gestacional, comparado con las pacientes sin diabetes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir los cambios histopatológicos que se producen en las placentas de pacientes con diabetes gestacional.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir la frecuencia con que las placentas de embarazadas con Diabetes Gestacional presentan cambios histopatológicos y cuáles son los más frecuentes.
- Conocer si los cambios histológicos de las placentas de embarazadas con Diabetes Gestacional en la población del Hospital de la Mujer se asemejan a los descritos en la literatura.

- Correlacionar un grupo de placentas de embarazadas con diabetes gestacional y uno de placentas de embarazadas sanas para reconocer si los cambios son realmente ocasionados por la patología.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, transversal, casos y controles, retrospectivo.

En este estudio de casos y controles, retrospectivo, se llevará a cabo el análisis histopatológico y la revisión del expediente de placentas de embarazadas con DG y sin DG, en quienes la resolución del embarazo se halla llevado a cabo en Hospital de la Mujer, entre enero del 2021 y agosto del 2022.

MUESTREO Y CÁLCULO DE TAMAÑO MÍNIMO DE MUESTRA

Se realizará un muestreo probabilístico, de tipo aleatorio simple, ya que del listado de pacientes con y sin diabetes disponible, se seleccionarán 50 casos y 50 controles de forma aleatoria, en quienes se llevará a cabo la revisión de las laminillas por parte del Departamento de Patología del Hospital de la Mujer.

Se empleará la fórmula para casos y controles:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

N = Número de pacientes a incluir.

$Z_{\alpha/2}$ = Para una confiabilidad del 95%, corresponde el valor Z 1.96.

$Z_{1-\beta}$ = Para un poder estadístico del 80%, corresponde el valor Z 0.84.

P1 = Proporción esperada de cambios microscópicos en los casos (0.70).

P2 = Proporción esperada de cambios microscópicos en los controles (0.50).

Al sustituir la fórmula de la siguiente manera:

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{2(0.70)(1-0.70)} + 0.84 \sqrt{0.70(1-0.70)} + 0.50(1-0.50)]^2}{(0.70-0.50)^2}$$

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{(1.40)(0.30)} + 0.84 \sqrt{0.70(0.30)} + 0.50(0.50)]^2}{(0.20)^2}$$

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{(0.42)} + 0.84 \sqrt{0.21} + 0.25]^2}{0.04}$$

$$n = \frac{[(1.96)(0.6480740698) + 0.84 \sqrt{0.46}]^2}{0.04}$$

$$n = \frac{[(1.2702251768) + (0.84)(0.6782329983)]^2}{0.04}$$

$$n = \frac{[1.2702251768 + 0.5697157186]^2}{0.04}$$

$$n = \frac{[1.8399408954]^2}{0.04}$$

$$n = \frac{3.3853824986}{0.04} = 84.63$$

Por lo que se requerirán un mínimo de 84 pacientes, divididos en 42 casos y 42 controles.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Placentas de embarazos con diagnóstico de diabetes gestacional para el grupo de casos.
- Placentas de embarazos sin ninguna patología para el grupo de controles.
- Placentas de embarazos únicos y generales bicoriales.
- Resolución del embarazo en el Hospital de la Mujer.
- Resolución del embarazo vía vaginal o por cesárea.
- Placentas de embarazos que cuenten con estudio histopatológico por parte del servicio de Patología del Hospital de la Mujer.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Placentas de embarazos con diagnóstico de diabetes pregestacional.
- Pacientes con embarazo gemelar monocorial o múltiples.
- Pacientes con alteraciones placentarias como acretismo placentario o desprendimiento de placenta normoinserta.
- Abortos del primer o segundo trimestre.

CRITERIOS ELIMINACION

- Materiales del estudio histopatológico dañados o inadecuados para su correcta interpretación.
- Pacientes que no cuenten con estudio histopatológico de la placenta.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

En placentas de embarazadas que cumplan los criterios de selección tanto para el grupo de casos, como de controles, que hayan sido correctamente identificadas, se enviarán al Departamento de Patología del Hospital de la Mujer para su estudio histopatológico.

Al recibirse la pieza quirúrgica, se colocará en un contenedor con formol al 10%, se llevará a cabo el muestreo con cortes representativos correspondientes al cordón umbilical, membranas corioamnióticas y del disco placentario para ser procesado.

Después de la fijación, las muestras se diseccionarán y se pasarán a casetes etiquetados adecuadamente. Posteriormente, los especímenes se deshidratarán en series de etanol de grado ascendente (50-100%), para después realizar aclaramiento con xileno y luego impregnación en tres cambios sucesivos de parafina blanda, y finalmente embebidos en cera de parafina. Los bloques parafinados después de 24 horas se seccionaron en serie a 5 µm de espesor y se montaron en portaobjetos de vidrio para su posterior tinción con hematoxilina y eosina (H&E).

La evaluación histológica se llevará a cabo mediante microscopio óptica, por una médica patóloga del Hospital de la Mujer, que desconocerá las características de las embarazadas.

Los hallazgos histológicos se analizarán como variables discretas con estado de presente/ausente y serán los siguientes: vellosidades grandes y vellosidades inmaduras, disminución general de la vascularización de las vellosidades terminales, edema de vellosidades, aglutinación de vellosidades, mala formación de membranas sincitiales, engrosamiento de la membrana basal, nódulos sincitiales, calcificaciones, angiogénesis, corangiosis, necrosis fibrinoide y vasculopatía decidual.

Para fines de este estudio, la corangiosis se diagnosticará según los criterios de Altshuler (5) como regla de los 10 (10 áreas con más de 10 vellosidades con más de 10 vasos sanguíneos en sección transversal en cada velocidad terminal). Las vellosidades terminales de la placenta madura contienen entre dos y seis vasos capilares por vellosidad coriónica, por lo que menos de dos vasos capilares se describieron como vellosidades hipovasculares. Las vellosidades grandes e inmaduras se definieron como un fenotipo placentario caracterizado por vellosidades distales agrandadas con estroma excesivo, trofoblasto veloso hiper celular y escasez de membranas vasculosincitiales. La necrosis fibrinoide se

describirá como una afectación en la que el estroma veloso es remplazado por tejido fibrinoide.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En concordancia a los objetivos planteados, en el análisis estadístico se obtendrán:

Para variables cualitativas frecuencias simples y porcentajes, que se expresarán en gráficas de sectores o gráficas de barras, según corresponda. Y para evaluar la comparación entre el grupo de casos y controles se utilizará prueba chi cuadrada, considerando un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Diabetes gestacional	Se obtendrá la información del expediente clínico de las pacientes.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Presente (caso) 2. Ausente (control)
Vellosidades grandes y vellosidades inmaduras	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Disminución general de la vascularización de vellosidades terminales	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Edema de vellosidades	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Aglutinación de vellosidades	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Mala formación de membranas sincitiales	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No

Engrosamiento de la membrana basal	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Nódulos sincitiales	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Calcificaciones	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Angiogénesis	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Corangiosis	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Necrosis fibrinoide	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No
Vasculopatía decidual	Se obtendrá la información del reporte de patología	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Sí 2. No

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio empleará técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo mediante la revisión de expedientes clínicos del Hospital de la Mujer, así como la revisión de laminillas del servicio de Patología. No se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Esta investigación es considerada sin riesgo, de acuerdo con el artículo 17, fracción I, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud (11), por lo que no ameritará la elaboración de un consentimiento informado.

I. Investigación sin riesgo: es un estudio que utiliza técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquello en los que no se realiza ninguna

intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique no se traten aspectos sensitivos de su conducta.

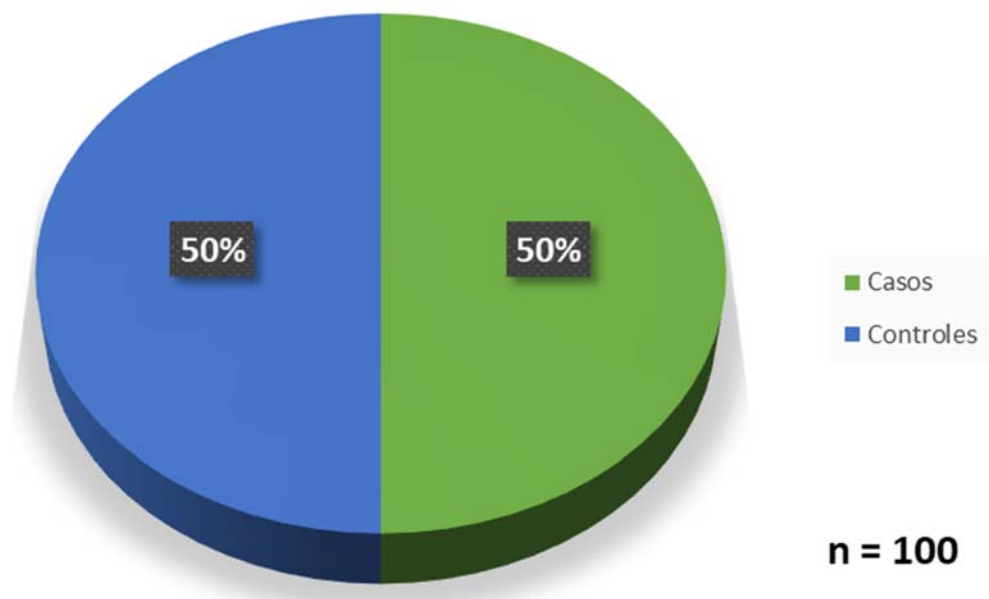
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se utilizarán laminillas de las placentas de pacientes con diabetes gestacional del departamento de patología y expedientes clínicos del Hospital de la Mujer.

RESULTADOS

Se analizaron en total 100 pacientes, de las cuales 50 fueron considerados casos (mujeres con diabetes gestacional) y 50 pacientes controles (mujeres sin diabetes gestacional). (Gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución de las pacientes con y sin diabetes gestacional



Como parte de algunos antecedentes ginecoobstétricos, en los 50 casos de pacientes con diabetes gestacional, se observó que la mayoría se encontraba en su segunda gestación (34%), sin antecedente de parto (66%) o aborto (56%), siendo mayor el número de pacientes con antecedente de 1 cesárea (48%) o 2 (36%). (Tabla 1).

Tabla 1. Antecedentes ginecoobstétricos en las pacientes con diabetes gestacional

Variable	No.	%
	50	100.0
Número de gestas		
1	13	26.0
2	17	34.0
3	9	18.0
4	10	20.0
5	1	2.0
Número de partos		
0	33	66.0
1	10	20.0
2	5	10.0
3	2	4.0
Número de abortos		
0	28	56.0
1	15	30.0
2	6	12.0
3	1	2.0
Número de cesáreas		
0	7	14.0
1	24	48.0
2	18	36.0
3	1	2.0

Se evaluaron diversas características microscópicas en las placentas de pacientes con y sin diabetes gestacional, las cuales se describen a continuación:

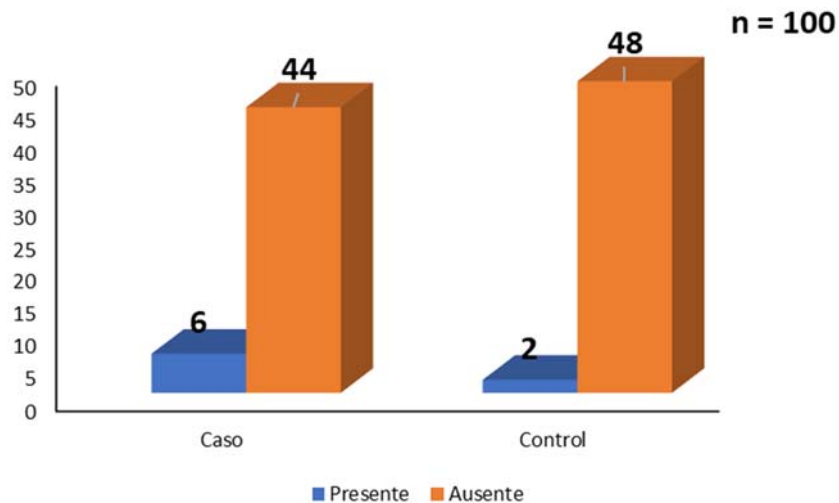
Vellosidades grandes y vellosidades inmaduras: Del total de pacientes en 8% se detectó esta alteración, sin embargo, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diabetes (12%), comparado con los controles (4%), observando diferencias significativas con respecto a esta característica entre los grupos, $p=0.015$. (**Tabla 2 y Gráfica 2**).

Tabla 2. Presencia de vellosidades grandes e inmaduras en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Vellosidades grandes y vellosidades inmaduras					
Presente	6	12.0	2	4.0	0.015
Ausente	44	88.0	48	96.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 2. Distribución de las pacientes con base en la presencia de vellosidades grandes e inmaduras



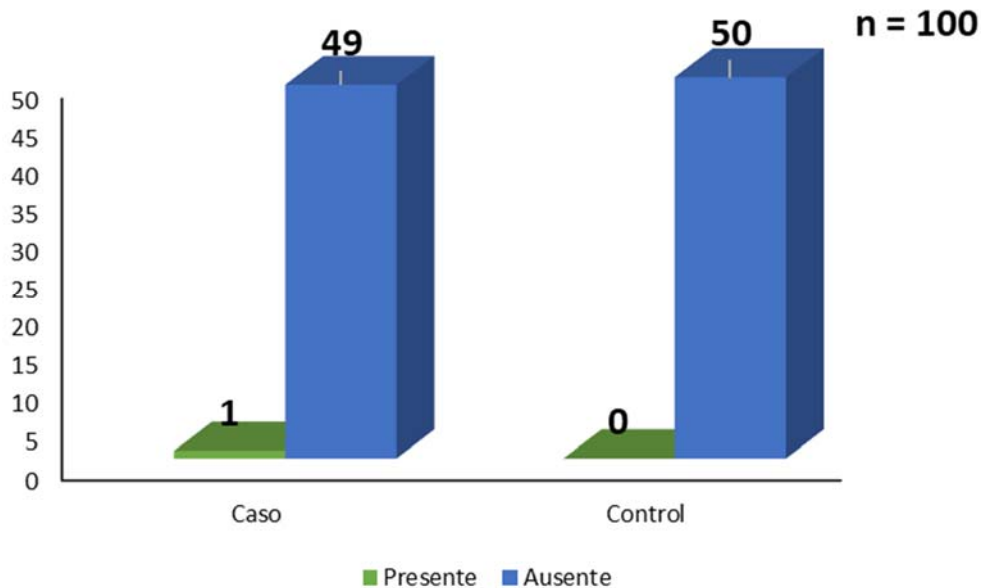
Disminución general de la vascularización de vellosidades terminales: Del total de pacientes, esta alteración se detectó solamente en una paciente con diabetes gestacional, mientras que en los controles no se detectó ningún caso, por lo que no hubieron diferencias significativas entre los grupos, $p=0.32$. (Tabla 3 y Gráfica 3).

Tabla 3. Disminución general de la vascularización de vellosidades terminales en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Disminución general de la vascularización de vellosidades terminales					
Presente	1	2.0	0	0.0	0.32
Ausente	49	98.0	50	100.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 3. Distribución de las pacientes con base en la disminución general de la vascularización de vellosidades terminales



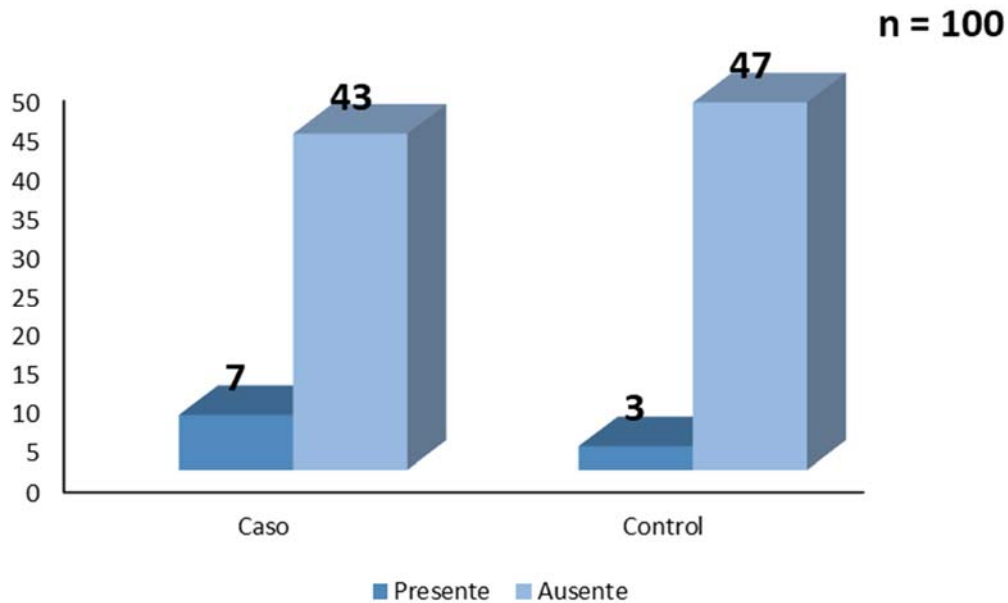
Edema de vellosidades: Del total de pacientes en 10% se detectó esta alteración, sin embargo, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diabetes (14%), comparado con los controles (6%), observando diferencias significativas con respecto a esta característica entre los grupos, $p=0.02$. (**Tabla 4 y Gráfica 4**).

Tabla 4. Presencia de edema de vellosidades en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Edema de vellosidades					
Presente	7	14.0	3	6.0	0.02
Ausente	43	86.0	47	94.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 4. Distribución de las pacientes con base en la presencia de edema de vellosidades



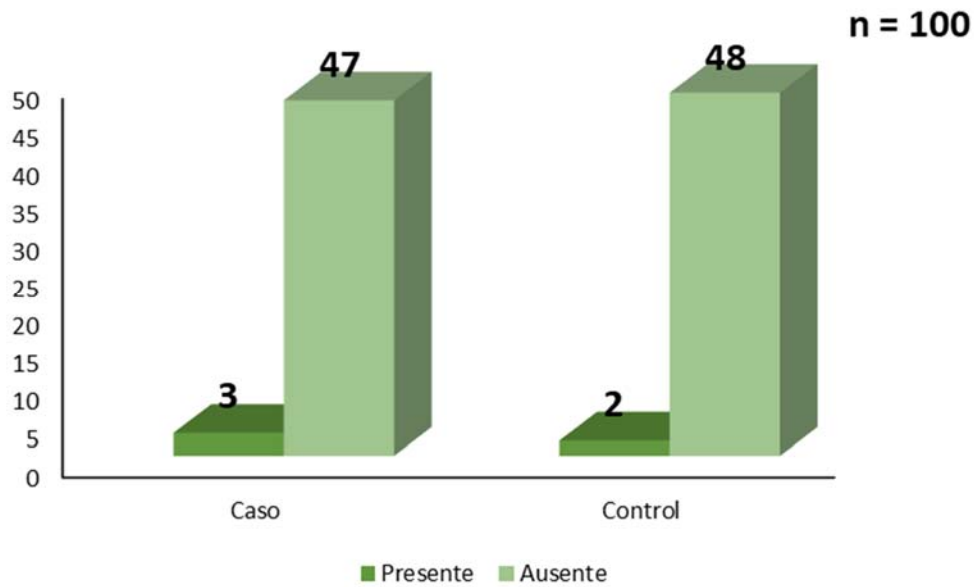
Aglutinación de vellosidades: Del total de pacientes en 5% se detectó esta alteración, sin embargo, se presentó prácticamente de forma equitativa, con mínima diferencia entre los casos (6%) y controles (4%), por lo que no hubieron diferencias significativas entre los grupos, $p=0.65$. (Tabla 5 y Gráfica 5).

Tabla 5. Aglutinación de vellosidades en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Aglutinación de vellosidades					
Presente	3	6.0	2	4.0	0.65
Ausente	47	94.0	48	96.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 5. Distribución de las pacientes con base en la aglutinación de vellosidades



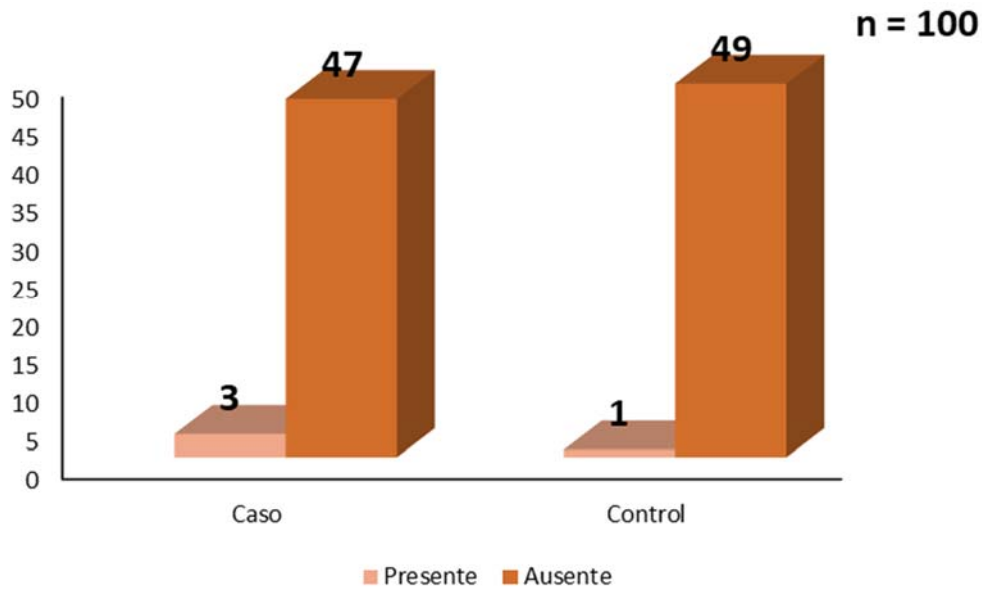
Nódulos sincitiales: Del total de pacientes en 4% se detectó esta alteración, sin embargo, se presentó con mínima diferencia entre los casos (6%) y controles (2%), por lo que no hubieron diferencias significativas entre los grupos, $p=0.31$. (**Tabla 6 y Gráfica 6**).

Tabla 6. Presencia de nódulos sincitiales en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Nódulos sincitiales					
Presente	3	6.0	1	2.0	0.31
Ausente	47	94.0	49	98.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 6. Distribución de las pacientes con base en la presencia de nódulos sincitiales



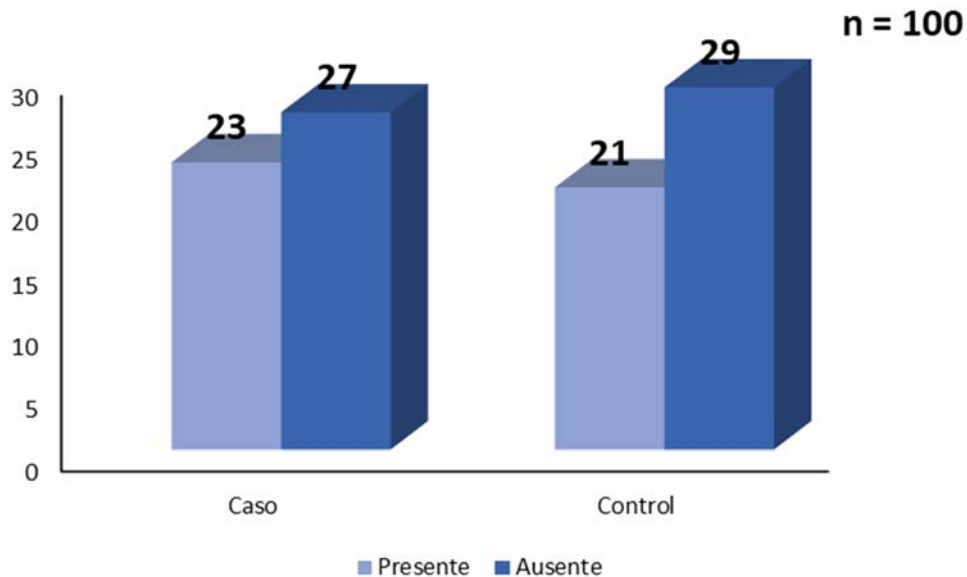
Calcificaciones: Del total de pacientes en 44% se detectó esta alteración, sin embargo, fue con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diabetes (46%), comparado con los controles (42%), observando diferencias significativas con respecto a esta característica entre los grupos, $p=0.04$. (**Tabla 7 y Gráfica 7**).

Tabla 7. Presencia de calcificaciones en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Calcificaciones					
Presente	23	46.0	21	42.0	0.04
Ausente	27	54.0	29	58.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 7. Distribución de las pacientes con base en la presencia de calcificaciones



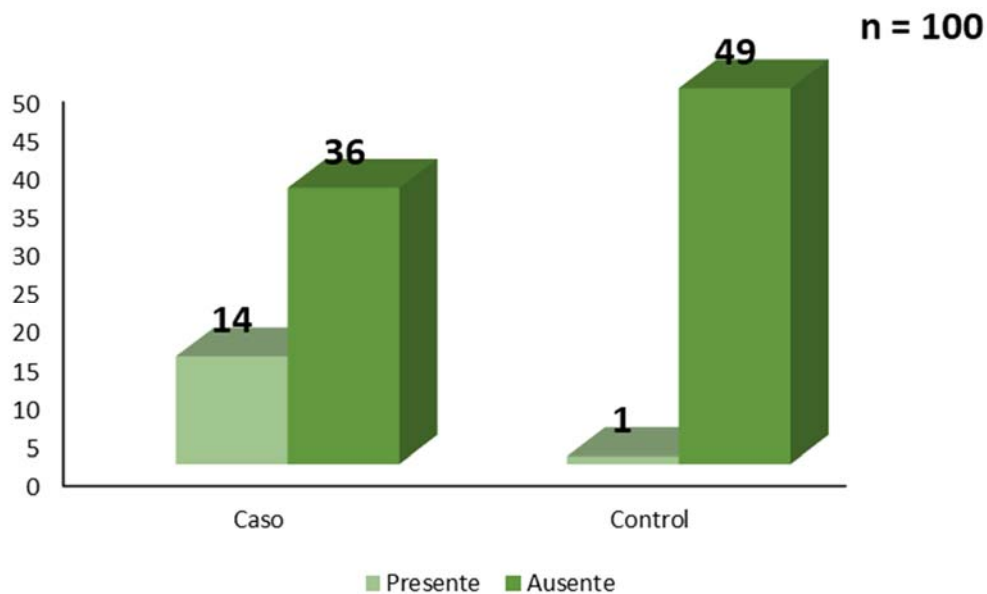
Corangiosis: Del total de pacientes en 15% se detectó esta alteración, sin embargo, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diabetes (28%), comparado con los controles en los que solo se detectó en una paciente (2%), observando diferencias significativas con respecto a esta característica entre los grupos, $p=0.001$. (**Tabla 8 y Gráfica 8**).

Tabla 8. Presencia de corangiosis en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Corangiosis					
Presente	14	28.0	1	2.0	0.001
Ausente	36	72.0	49	98.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 8. Distribución de las pacientes con base en la presencia de corangiosis



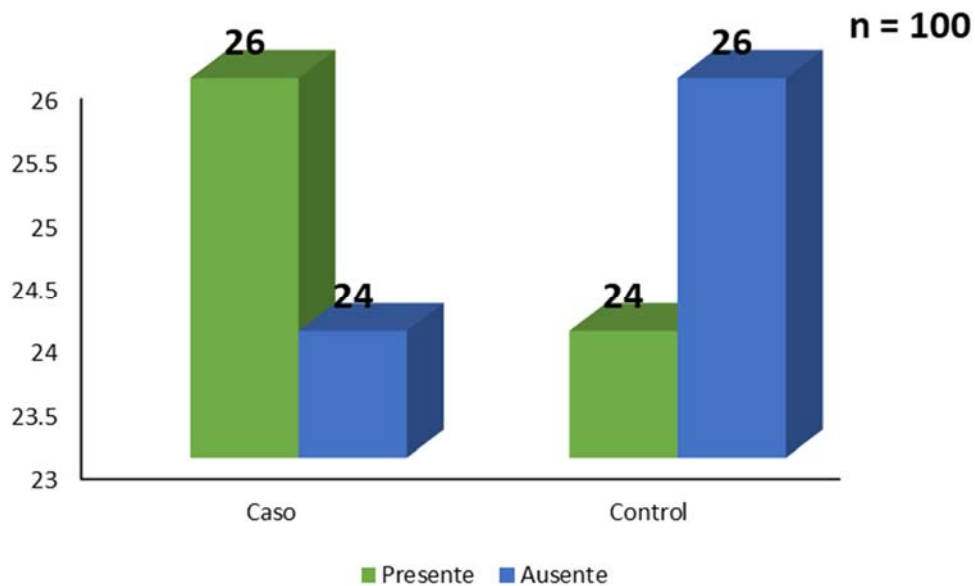
Necrosis fibrinoide: Del total de pacientes en 50% se detectó esta alteración, sin embargo, fue con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diabetes (52%), comparado con los controles (48%), observando diferencias significativas con respecto a esta característica entre los grupos, $p=0.02$. (**Tabla 9 y Gráfica 9**).

Tabla 9. Presencia de corangiosis en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Necrosis fibrinoide					
Presente	26	52.0	24	48.0	0.02
Ausente	24	48.0	26	52.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 9. Distribución de las pacientes con base en la presencia de necrosis fibrinoide



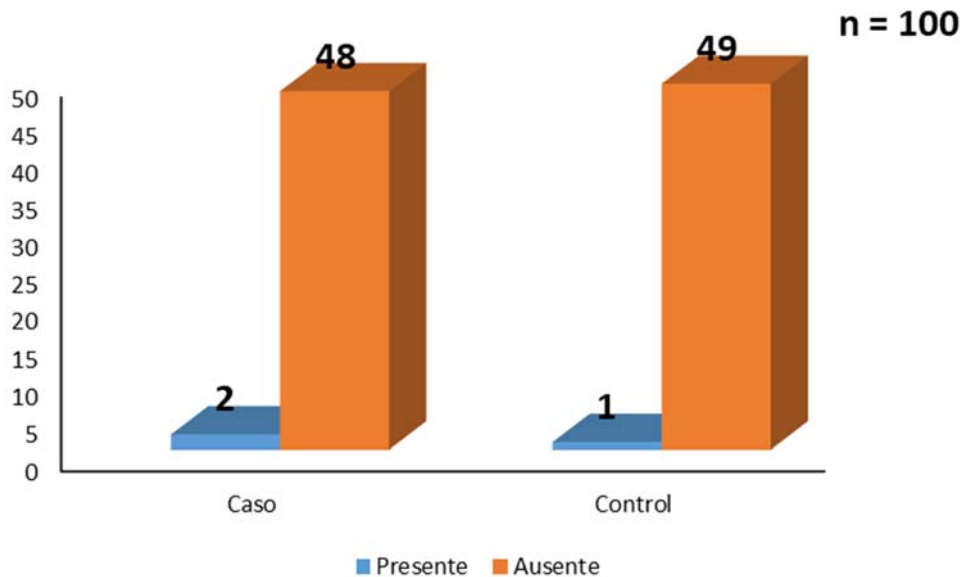
Vasculopatía decidual: Del total de pacientes en 3% se detectó esta alteración, sin embargo, se presentó prácticamente de forma equitativa, con mínima diferencia entre los casos (4%) y controles (2%), por lo que no hubieron diferencias significativas entre los grupos, $p=0.56$. (Tabla 10 y Gráfica 10).

Tabla 10. Presencia de vasculopatía decidual en las pacientes con y sin diabetes gestacional

Característica microscópica	Tipo de paciente				p*
	Caso		Control		
	No.	%	No.	%	
Vasculopatía decidual					
Presente	2	4.0	1	2.0	0.56
Ausente	48	96.0	49	98.0	

*Prueba chi cuadrada

Gráfica 10. Distribución de las pacientes con base en la presencia de vasculopatía decidual



Por último, en cuanto a otros hallazgos como la mala formación de membranas, engrosamiento de la membrana basal o angiogénesis, no se detectaron ni en los casos ni en los controles.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas se ha observado un incremento notable en la incidencia de patologías maternas que alteran el curso normal del embarazo, afectando tanto a la madre como al producto, dando como resultado un incremento en la morbimortalidad neonatal y materna. Una de las patologías maternas más descritas y que reviste importancia significativa es la diabetes mellitus, (22) toda vez que esta patología ha incrementado su prevalencia durante el embarazo en todo el mundo, siendo 16.9% de acuerdo con datos de la Federación Internacional de Diabetes, 10.4% en Norteamérica y el Caribe. (1)

Sin embargo, se ha descrito también que esta patología puede ser subdiagnosticada y pasar desapercibida en las pacientes hasta la presencia de complicaciones materno-fetales, estimando que el 20% de las pacientes embarazadas podrían estar cursando con diabetes gestacional sin tener conocimiento del diagnóstico, lo que denota que la prevalencia real de diabetes gestacional podría ser superior al 30%. (1)

La diabetes mellitus gestacional se presenta con mayor frecuencia en embarazos con factores de riesgo asociados, comorbilidades principalmente, sin embargo, también es importante el dar seguimiento oportuno a aquellos embarazos sin estos factores de riesgo ya que también pudieran desarrollar la enfermedad y complicar la evolución del embarazo. (23)

Con la finalidad de esclarecer y caracterizar los casos de pacientes que cursan con diabetes gestacional, se han efectuado diversos estudios de investigación para la detección de factores relacionados con la patología, como los estudios enfocados a la evaluación macro y microscópica de la placenta.

Al respecto, Alberts y colaboradores plantean que el número de vellosidades puede verse afectado por factores como la diabetes mellitus produciéndose un incremento en el número de vellosidades en respuesta a dicho factor. (24)

Edu y colaboradores, realizaron un estudio con 109 mujeres embarazadas con edad de 18 a 40 años, con el objetivo de analizar los posibles cambios patológicos en las

vellosidades, tales como inmadurez, edema, necrosis fibrinoide, nódulos sincitiales y presencia de trombos de fibrina. Dentro de los resultados se obtuvo media de edad 29.69 con desviación estándar (\pm) 4.83 en las pacientes con diabetes gestacional, contra 28.08 ± 3.47 años en pacientes sin diabetes, la mayoría se encontraba en su segunda gestación. Los cambios histopatológicos como vellosidades inmaduras, edema de vellosidades y trombos de fibrina estuvieron presentes en las placentas de pacientes con diabetes gestacional, mientras que el único hallazgo en el que no se encontraron diferencias significativas entre las pacientes con diabetes y sanas fue necrosis fibrinoide. (25)

Daskalakis y colaboradores, realizaron un estudio con el objetivo de investigar las diferencias patológicas de la placenta en embarazos complicados por diabetes gestacional en comparación con embarazos no diabéticos. La muestra incluyó 40 casos y 40 controles, en las que un patólogo, ciego a todos los datos clínicos, revisó todas las muestras histológicas de las placentas. La evaluación histológica se llevó a cabo con respecto a los siguientes aspectos: trombosis de los vasos fetales, inmadurez de las vellosidades, corangiosis, presencia de glóbulos rojos fetales nucleados (NFRBC), isquemia, infarto, presencia de vellosidades hidrópicas o avasculares, velitis linfocítica y necrosis fibrinoide de las vellosidades. Como parte de los resultados, se evidenció la presencia de lesiones degenerativas como necrosis fibrinoide (82.5%) y lesiones vasculares como corangiosis (40%), principalmente en el grupo de diabéticos, otros hallazgos menos frecuentes fueron vellosidades inmaduras (80%), infarto (17.5%) e isquemia (50%). La inmadurez de las vellosidades y la presencia de NFRBC como indicación de hipoxia fetal crónica aumentaron significativamente en las placentas de mujeres con diabetes en comparación con el grupo de control. (26)

Aldahmash y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo, con el objetivo evaluar las vasculopatías maternas y fetales en la placenta de mujeres saudíes con diabetes gestacional. Se analizaron 40 placentas de personas sanas y 44 de mujeres diagnosticadas con diabetes. Los resultados mostraron que los cambios placentarios más comunes en el lado materno de la placenta en el grupo de DMG

fueron nudos sincitiales significativos (77 %), calcificación (70 %), aglutinación de vellosidades (57 %), vasculopatía decidual (43 %) y hemorragia retroplacentaria (34%). El infarto placentario fue el cambio placentario menos común en ambos grupos. En el lado fetal, las vasculopatías incluyeron necrosis fibrinoide de las vellosidades significativa (70,5 %), corangiosis (50 %), esclerosis fibromuscular (50 %) y edema de las vellosidades (38,6 %). La necrosis fibrinoide de las vellosidades significativa, el edema de las vellosidades y la esclerosis fibromuscular significativa fueron más prevalentes en el grupo de DMG. El presente estudio concluyó que la diabetes mellitus gestacional induce fenotipos histopatológicos en la placenta a término. Vasculopatía decidual aumentada, nudos sincitiales, hemorragia retroplacentaria, clasificación, la aglutinación de las vellosidades, la corangiosis, el edema de las vellosidades, la necrosis de los fibromas de las vellosidades y la esclerosis fibromuscular pueden indicar diabetes gestacional en la madre. (27)

Los hallazgos de nuestro estudio son consistentes con lo expuesto anteriormente por diversos autores, sobre todo en lo referente a la detección de vellosidades grandes e inmaduras, edema de las mimas, presencia de calcificaciones, corangiosis o necrosis fibrinoide, las cuales se han descrito con mayor frecuencia en la literatura como relacionadas con la presencia de diabetes gestacional. Sin embargo, la presencia de otro tipo de alteraciones se ha considerado controvertida ya que probablemente esté relacionada no sólo al grado de hiperglucemia, por lo que es relevante el evaluar a las pacientes con base en el control glucémico durante la gestación y la interacción con otras comorbilidades. (28, 29)

A nivel macroscópico, uno de los principales hallazgos que se han determinado en pacientes con diabetes gestacional es el incremento en el peso de la placenta. (30)

A nivel microscópico, las anomalías histológicas, como la presencia de necrosis fibrinoide de las vellosidades, la inmadurez de las vellosidades y la corangiosis, se observaron con mayor frecuencia en las placentas de pacientes diabéticas en comparación con los controles. La necrosis fibrinoide también puede afectar el intercambio de oxígeno, y la inmadurez de las vellosidades puede conducir al mismo

resultado debido a la mayor distancia de difusión entre el espacio intervilloso y los capilares fetales.

Además, en estas pacientes las placentas muestran una mayor incidencia de cambios patológicos vasculares, tales cambios pueden afectar las arterias y las venas y se observan con mayor frecuencia en las vellosidades del tallo de diferentes tamaños, correspondientes a los vasos periféricos. Estas lesiones afectan la circulación fetoplacentaria. Esto está respaldado por los hallazgos en la corangiosis. La vilitis isquémica representa una lesión con necrosis sincitial focal y depósito de fibrina perivillosa, que junto con el infarto placentario parecen ser marcadores morfológicos de enfermedad vascular placentaria en asociación con alteración del flujo sanguíneo umbilical e hipoxia fetal crónica. (31)

Derivado de lo anterior, es relevante el realizar un seguimiento estrecho en las pacientes con diabetes gestacional y en aquellas con factores de riesgo para su desarrollo, con la finalidad de evitar la presencia de determinadas alteraciones y con ello, la aparición de complicaciones que comprometan el bienestar materno-fetal.

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentra que los resultados obtenidos aportarán a la investigación científica en nuestro medio hospitalario y a nivel nacional, ya que la literatura al respecto es limitada. Además, se realizó la inclusión y el análisis de diversas variables que permiten la evaluación detallada de los hallazgos microscópicos de placentas en pacientes con y sin diabetes gestacional, lo que permitió comprobar la hipótesis de nuestro estudio de investigación, que afirma que determinados hallazgos están presentes en mayor medida en las pacientes con diabetes gestacional existiendo diferencias significativas. Otra de las fortalezas de este estudio es que el análisis efectuado por la patóloga fue realizado con técnica de ciego, desconociendo totalmente las características de las pacientes con respecto a la presencia o ausencia de diabetes gestacional.

Como parte de las debilidades, se encuentran las inherentes al tipo de diseño de estudio, ya que por defecto los estudios de casos y controles al basarse en registros realizados con anterioridad, la probabilidad de tener sesgos de información se encuentra latente y por ende, los resultados obtenidos deben ser considerados con

cierta reserva. Además, no se evaluaron otro tipo de variables como las comorbilidades en las pacientes y el control glucémico durante la gestación, por lo que no se puede evaluar la interacción de estas variables con los hallazgos placentarios, sobre todo en aquellos en los que no existieron diferencias significativas. Sin embargo, este estudio puede servir como punto de partida para futuras líneas de investigación.

CONCLUSIONES

-En el total de pacientes, de forma general los hallazgos más comunes fueron necrosis fibrinoide (50%), calcificaciones (44%), corangiosis (15%) y edema de vellosidades (10%) principalmente. Y al analizar los hallazgos entre casos y controles, estos hallazgos predominaron de igual forma en las pacientes con diabetes gestacional con necrosis fibrinoide (52%), calcificaciones (46%), corangiosis (28%) y edema de vellosidades (14%).

-No se identificaron hallazgos como mala formación de membranas, engrosamiento de la membrana basal o angiogénesis en los casos ni en los controles.

-Los hallazgos que presentaron diferencias significativas entre el grupo de diabetes gestacional comparado con las pacientes sin diabetes fueron vellosidades grandes e inmaduras, edema de vellosidades, calcificaciones, corangiosis y necrosis fibrinoide, lo cual es consistente con la literatura como principales hallazgos asociados en pacientes con diabetes gestacional.

-Los hallazgos que no presentaron diferencias significativas fueron disminución general de la vascularización de vellosidades, aglutinación de vellosidades, nódulos sincitiales y vasculopatía decidual, debido a que estas alteraciones se presentaron de forma equitativa entre los grupos y pueden ser consecuencia de otro tipo de factores y no solo a la presencia de diabetes gestacional.

REFERENCIAS

1. Diabetes y embarazo, lineamiento técnico, México: Secretaria de salud: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2017. <http://cneqsr.salud.gob.mx/contenidos/descargas/SMP/LineamientoDiabetesyEmbarazo.pdf>
2. Szmilowicz, E. D., et al. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2019; 48(3), 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>
3. Kc K, Shakya S, et. al. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 (2), 14-20. <https://doi.org/10.1159/000371628>
4. Steven G. Gabbe, et. al. *Obstetricia embarazos normales y de riesgo*, 7ma Edición, España: Elsevier; 2019.
5. Maryam Kadivar, et. al. Histomorphological changes of the placenta and umbilical cord in pregnancies complicate by gestacional diabetes mellitus. *Placenta*. 2020; 97, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.06.018>
6. E. Lecarpentier, et. al. La placenta humana, EMC Gineología y Obstetricia, 2015; 51(3)1-19. [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(15\)72835-3](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(15)72835-3)
7. Olmos-Ortiz A, et al. Immunoendocrine Dysregulation during Gestational Diabetes Mellitus: The Central Role of the Placenta. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15), 8087. <https://doi:10.3390/ijms22158087>
8. Ivo Carrasco-Wong, et al. Placental structure in gestacional diabetes mellitus, *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. 2020; 1866 (2), 165535. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165535>
9. Hura-Pug Li, et al. Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(4), 650-659. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606854/pdf/ijcep0006-0650.pdf>

10. Ehlers E, et al. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: A scoping review. *Placenta*. 2021;116, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.005>
11. Rinat Gabbay-Benziv, et. al. Gestacional diabetes as one of the “great obstetrical syndromes” – the maternal, placental, and fetal dialog. *Best practice & reserch clinical obstetrics and gynaecology*. 2014;29(2015), 150-155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.025>
12. J. Huynh. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2014;36(2), 101-114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.021>
13. Erin Ehlers, et. al. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: A scoping review. *Placenta*. 2021;116, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.005>
14. George Daskalakis, et. al. Placental pathology in women with gestacional diabetes, *Acta Obstetricia et Gynecologica*, 2008;87, 403-407. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/00016340801908783>
15. Ivo Carrasco Wong, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165535. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165535>.
16. Li HP, Chen X, Li MQ. Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 ;6(4) :650-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606854/>
17. Bequer L, Gómez T, Molina JL, Artilles D, Bermúdez R, Clapés S. Acción de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal de la diabetes. *biomedica*. 2016;36(2):230-8. <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2686>
18. Pillay J, et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review to Update the 2014 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2021; 204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573103/>

19. Font López KC, Gutiérrez-Castañeda MR. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(2):116-124. <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2017/gom172i.pdf>
20. Dainelli L, et al. Screening and management of gestational diabetes in Mexico: results from a survey of multilocation, multi-health care institution practitioners. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11:105-116. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S160658>
21. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, 2014; 13. https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
22. Carballoso García, L. Alteraciones placentarias en las pacientes con Diabetes Mellitus. *Revis. Obstetricia y Ginecología.* 2009; 35 (4):45-49.
23. Rodas-Torres WP, Mawyin JA, Gómez-González JL, Rodríguez-Barzola CV, Serrano-Vélez DG, Rodríguez-Torres DA. Gestational diabetes: pathophysiology, diagnosis, treatment and new perspectives. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2018;37(3):218-226.
24. Estein A. Placental Pathology case book. *Rev Perinatal.* 2001;21(1);72-75. doi: 10.1038/sj.jp.7200194
25. Edu A, Teodorescu C, Dobjanschi CG, Socol ZZ, Teodorescu V, Matei A, et al. Placenta changes in pregnancy with gestational diabetes. *Rom J Morphol Embryol.* 2016, 57(2):507–512.
26. Daskalakis J, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou A, Spyros M, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):403-407. doi: 10.1080/00016340801908783.
27. Aldehmesh WM, Alwasel SH, Aljerian K. Gestational diabetes mellitus induces placental vasculopathies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 Mar;29(13):19860-19868. doi: 10.1007/s11356-021-17267-y.
28. Rudge MV, Lima CP, Damasceno DC, Sinzato YK, Napoli G, Rudge CV, et al. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemic and

- diabetic women. *Diabetol Metab Syndr*, 2011, 3(1):19. doi: 10.1186/1758-5996-3-19.
29. Verma R, Mishra S, Kaul JM. Cellular changes in the placenta in pregnancies complicated with diabetes. *Int J Morphol*, 2010, 28(1):259–264.
30. Evers IM, Nikkels PG, Sikkema JM, Visser GH. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants. *Placenta*. 2003; 24: 819– 25. DOI: 10.1016/s0143-4004(03)00128-0
31. Gheorman L, Plesea IE, Gheorman V. Histopathological considerations of placenta in pregnancy with diabetes. *Rom J Morphol Embryol*. 2012, 53(2):329–336.

