

MORFOMETRÍA EN PLACENTAS PROCEDENTES DE GESTANTES DIABÉTICAS. HOSPITAL FE DEL VALLE. MANZANILLO 2012-2014.

Dra. Lisset de la Caridad Arévalo Nueva¹, Dr. Jesús Guerra Rojas¹, Dr. Rafael Gutiérrez Núñez², Lic. Leandro Pérez Viladebal³.

¹Especialista de primer grado en MGI y Embriología Clínica. Profesor instructor. Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Granma. Cuba

²Especialista de primer grado en Embriología Clínica. Profesor asistente. Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Granma. Cuba

³Lic Bioestadística y Computación. Profesor asistente. Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Granma. Cuba

lisetarevalo74@ucm.grm.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional analítico transversal de las características morfoestereológicas en las placentas de gestantes con Diabetes Mellitus. El universo estuvo constituido por 25 placentas obtenidas de las gestantes diabéticas en el período de estudio, de las cuales se seleccionó una muestra aleatoria simple de 16. El objetivo de la investigación consistió en demostrar que la Diabetes Mellitus fue un factor desencadenante en las alteraciones morfoestereológicas de las placentas provenientes de las madres portadoras. La obtención de la placenta se realizó después del alumbramiento. Se registraron en el formulario los datos de las variables de control: **peso y volumen placentario, presencia de quistes o calcificaciones, presencia de alteraciones placentarias, tipo de vellosidades, número de vellosidades y área vellositaria**. Para ello se formuló la hipótesis que presupone que la Diabetes Mellitus en mujeres embarazadas modifica las características morfoestereológicas normales de la placenta. El valor medio muestral del peso y volumen placentario se encuentran dentro del intervalo de confianza establecido para el parámetro poblacional en esta muestra. Las vellosidades fueron posmaduras en la mitad de las placentas. En la mitad de las placentas estudiadas se encontraron calcificaciones.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha observado un incremento notable en la incidencia de patologías maternas que coinciden y alteran el curso normal del embarazo, afectando tanto a la madre como al producto de la concepción, dando como resultado un incremento en la morbilidad neonatal y materna. Una de las patologías maternas más descritas y que reviste importancia significativa es la Diabetes Mellitus (1-3).

Al final del siglo XIX era imposible concebir la idea de que la Diabetes y la gestación pudieran coexistir porque las mujeres diabéticas tenían serios problemas para embarazarse, y en caso de lograrlo, la tasa de mortalidad materno infantil era tan elevada, que no llegaban al final de la gestación. Con el descubrimiento y la comercialización de la insulina, el pronóstico de las pacientes con diabetes mejoró en forma importante, lo que además permitió que el embarazo fuera posible (4).

La Diabetes Mellitus es una enfermedad determinada genéticamente, con alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas junto con deficiencia relativa o absoluta de la secreción de insulina, con grados variables de resistencia. Se distingue por hiperglicemia en ayuno y síntomas como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida inexplicable de peso (5).

La Diabetes Gestacional es una intolerancia a los hidratos de carbono que resulta en hiperglicemia de intensidad variable, con inicio y primer reconocimiento durante el embarazo. Esto no excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa pueda haber antecedido al embarazo, pero no fue previamente reconocida (6). Tiene una incidencia mundial entre el 0.9% y 20% (7), en el país tiene una incidencia del 4.5%, mientras que en la provincia Granma es del 0.8%.

Durante el embarazo normal se producen cambios metabólicos por un aumento de la resistencia a la insulina probablemente debido al Lactógeno placentario. Se produce una hiperinsulinemia compensadora, a pesar de la cual, los niveles de glicemia posprandial aumentan de forma significativa a lo largo del embarazo (8). Hacia el tercer trimestre, la glicemia en ayunas desciende por aumento del consumo de glucosa por la placenta y el feto. En la diabética pregestacional puede aparecer cetoacidosis, si no se ajusta su dosis de insulina conforme suben los requerimientos de esta, particularmente en la DM1 (9,10).

La Diabetes ha sido reconocida como una enfermedad que incrementa el riesgo de aparición de defectos congénitos (DC) en la descendencia de mujeres que la padecen de 3 a 5 veces en comparación con gestantes que no presentan la afección. La descompensación de la enfermedad alrededor del período de organogénesis ha sido relacionada con un espectro de alteraciones del desarrollo que incluye: anomalías del sistema nervioso, cardiovascular, renal, sistema esquelético, retardo en el crecimiento y aborto. Virtualmente cualquier órgano puede ser afectado y entre 8% y 12% de las embarazadas diabéticas portan fetos con algún tipo de malformación (11).

La Diabetes materna puede causar anomalías groseras de la morfología normal en algunos sistemas orgánicos y probablemente también sutiles defectos funcionales del

SNC incluso en gestantes con tratamiento insulínico y adecuado control glicémico durante la gestación. Por otro lado los defectos congénitos fetales en la diabetes han sido frecuentemente relacionados con alteraciones morfológicas y funcionales de la placenta, principal órgano en el transporte de nutrientes de la madre al embrión (12-15).

La Diabetes afecta el funcionamiento del tejido placentario. El papel de la placenta en el desarrollo anormal de los productos de madres diabéticas es muy importante. Las placentas de madres diabéticas tienen alteraciones estructurales y funcionales, son de mayor tamaño y tienen mayor cantidad de factor de crecimiento placentario (PIGF) que está relacionado con neovascularización. Se han observado cambios patológicos que incluyen engrosamiento significativo de la membrana basal del trofoblasto, separación de la membrana basal en capilares basales, distensión y proliferación de células endoteliales, desorganización del espacio perivascular y disminución de la superficie vascular de las vellosidades. Estos cambios son considerados factores importantes en la hipoxia fetal (16).

La placenta es el órgano que protege, nutre y mantiene comunicado al feto con el ambiente extra uterino hasta el momento de su nacimiento (17). Está constituida por tejidos maternos y fetales, el corion veloso y la decidua basal respectivamente. La formación de la placenta comienza con la implantación, ya en la segunda semana comienzan a desarrollarse las vellosidades primarias formadas por columnas de citotrofoblasto rodeadas de sincitiotrofoblasto, en la tercera semana estas vellosidades adquieren un eje mesenquimatoso extraembrionario y son conocidas como vellosidades secundarias, al aparecer en estas los vasos sanguíneos, reciben el nombre de tronco de vellosidades terciarias (18-20).

La placenta es un órgano que tiene forma de disco o torta (de ahí su nombre) con un diámetro variable de 15 a 25 cm y aproximadamente 3cm de espesor su peso promedio es de 500 a 600 gramos y el volumen medio es de 500 cm³ aunque puede variar de acuerdo en la forma en que se tomó la placenta, el peso de la sangre incrementa considerablemente el peso placentario haciéndolo que el mismo se pueda ver incrementado en un 50 %. El cordón umbilical presenta una inserción central pero puede insertarse de forma excéntrica e incluso en el amnios lo que se conoce como inserción velamentosa (21).

Cuando la placenta crece y envejece los cambios histológicos favorecen el intercambio, lo que permite una función óptima para mantener las demandas continuas y crecientes del feto. Otros cambios que ocurren con el envejecimiento, más marcado después de las 42 semanas de la gestación, limitan el intercambio a nivel de la membrana vascular - sincitial e incluyen el engrosamiento de la membrana basal endotelial y el trofoblasto, la obliteración de algunos vasos sanguíneos, el depósito de fibrina en la lámina coriónica y basal y a nivel de los espacios intervelllosos (22-24).

Aunque con los estudios ultrasonográficos es posible detectar los diferentes grados de maduración de la placenta y tomar así una conducta terapéutica adecuada en relación con los cambios encontrados en la misma y poder prevenir resultados desfavorables en la evolución y desarrollo fetal; no se debe subestimar los valiosos datos que aporta

la placenta después del alumbramiento pues esta constituye un archivo de datos importantes que ayudarían al médico en el seguimiento del neonato durante su primer año de vida, siendo así, es de vital importancia el estudio de la morfología de las placentas a término en gestaciones patológicas; donde la Morfoestereología constituye un método para el estudio cuantitativo de la placenta(25,26).

Weibel definió con mayor precisión las aplicaciones del método del recuento en intersecciones en Histología para medir superficies y el recuento de puntos para estimar volúmenes (27).

Mediante este se pueden medir objetivamente los elementos de la placenta humana, la histometría placentaria está basada en el método estereológico de delesse, según el cual se puede emplear mediciones de áreas para hallar volúmenes de las diferentes variables estereológicas de la placenta (28).En estudios realizados se plantea que este patrón morfométrico puede sufrir variaciones por distintos factores, ya sea enfermedades transmisibles (infección por citomegalovirus, VIH) o enfermedades crónicas no transmisibles entre las que tenemos la Diabetes Mellitus (29-31).

En nuestro país es política del programa nacional de salud sexual y reproductiva estudiar en detalles los factores tanto endógenos como exógenos que pudieran estar relacionados con la cadena de sucesos que provocan muertes fetales y morbimortalidad neonatal e infantil .Uno de estos programas es el de Diabetes Mellitus por lo que las embarazadas diabéticas no tienen la misma evolución, pues se logra generalmente un adecuado control metabólico durante la gestación disminuyendo los riesgos para la madre y el feto. Algunos estudios plantean que los cambios que ocurren en el endotelio capilar no están relacionados con la gravedad de la enfermedad(32). Esto motivó a la realización de este trabajo para mostrar los efectos que sobre la estructura placentaria tiene la Diabetes Mellitus y así profundizar los conocimientos acerca de las desviaciones fisiológicas de la placentación que pueden conducir a serias alteraciones en el producto de la concepción y en el peor de los casos a la pérdida irremediable del mismo. Los resultados obtenidos beneficiarán desde la ética y el aporte científico a una niñez y una vida reproductiva sana.

OBJETIVOS

Específicos:

- 1) Determinar las variables morfoestereológicas de las placentas procedentes de gestantes diabéticas.
- 2) Probar las hipótesis relacionadas con las características morfoestereológicas de las placentas procedentes de gestantes diabéticas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una investigación observacional analítica transversal donde se examinó las relaciones entre la exposición al factor en estudio y el efecto, estableciéndose el vínculo probable entre ellos. El universo estuvo constituido por 25 placentas obtenidas de las gestantes diabéticas cuyo parto se efectuó en el año 2012 en el Hospital Materno Fe del Valle Ramos, de las cuales se seleccionó una muestra aleatoria simple de 16. El objetivo de esta investigación se dirigió a probar que la Diabetes Mellitus fue un factor desencadenante en las alteraciones morfoestereológicas de las placentas provenientes de las madres portadoras. Se consideraron gestantes con Diabetes Mellitus aquellas en las que se constataron cifras de glicemia en ayunas mayor o igual a 5.9 mmol/L ó prueba de Tolerancia a Glucosa, a las 2 horas, superior o igual a 7.8 mmol/L.

Criterios de inclusión en el grupo de estudio:

Gestantes entre 20 y 35 años de edad.

Diabetes Mellitus diagnosticada.

Cifras de glicemia elevadas durante el embarazo.

Voluntariedad de la gestante para formar parte del estudio.

Criterios de exclusión:

Malnutrición por exceso o por defecto.

Gestantes menores de 20 años o mayores de 35 años de edad.

Sin historia clínica de Diabetes Mellitus o de cifras de glicemia elevadas durante el embarazo.

Definición y Operacionalización de variables

1) Peso placentario: Fue expresado en g.

- Clasificación: Variable cuantitativa continua.
- Escala de clasificación: Valores unitarios.
- Salidas: Tabla Bidimensional. Valores descriptivos, Media aritmética, Desviación estándar, coeficiente de variación e intervalos de confianza.

2) Volumen placentario: Es la porción de espacio ocupado por un cuerpo.

- Clasificación: Variable cuantitativa continua.
- Será expresado en cm^3 .
- Escala de clasificación: Valores unitarios.
- Salidas: Tabla Bidimensional, Valores descriptivos: Media aritmética, Desviación estándar, coeficiente de variación e intervalos de confianza.

3) Quistes: Se caracterizaron por un aumento de volumen y consistencia de forma anormal pero con pared epitelial que lo recubre. Se consideró su presencia o no.

- Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Salidas: Tabla Bidimensional, Frecuencias absolutas y relativas.

4) Calcificaciones: Se caracterizaron por un aumento de volumen y consistencia anormal por depósito de calcio. Se consideró su presencia o no

- Variable cualitativa dicotómica.
- Salidas: Tabla Bidimensional, Frecuencias absolutas y relativas.

5) Tipos de vellosidades:

- Vellosidades inmaduras: Se correspondió con el primer trimestre del embarazo y se caracterizaron por escasa ramificación, el diámetro grande con relación a la longitud y una acentuada proliferación del trofoblasto.
- Vellosidades maduras: Son las que aparecieron en el período de tiempo entre las 36 a 42 semanas, tuvieron una ramificación más fina y abundante que la vellosidad inmadura y el número de brotes se hizo cada vez mayor.
- Vellosidades postmaduras: Período de tiempo de más allá de las 42 semanas y hubo un adelgazamiento del trofoblasto y desaparición de los brotes sincitiales.

6) Localización del cordón umbilical: posición que ocupó el cordón en la placenta.

- Variable cualitativa nominal e independiente se clasificó en:
 - Central: en el centro de la placenta.
 - Excéntrico: fuera del centro o paracentral pero no en la periferia.
 - Marginal: en el margen o periferia de la placenta. (se consideró malformación Placentaria).
 - Velamentosa: en el borde de la membrana amniótica. (se consideró malformación Placentaria)

METÓDICA

Obtención de la placenta:

Inmediatamente después del alumbramiento se procedió a recoger las placentas en una bandeja y se trasladó al Departamento de Anatomía Patológica, donde se seccionó el cordón umbilical a dos centímetros de su inserción placentaria y a las membranas por el borde placentario. Luego se comprimieron las placentas suavemente y se lavaron con abundante

agua corriente para eliminar el exceso de sangre, se dejaron escurrir durante 30 minutos y se realizó el examen macroscópico de la placenta.

Se observó la localización del cordón umbilical si fue central o excéntrico, constituyeron localizaciones normales, o marginal y velamentosa que constituyeron localizaciones anormales.

Se observaron la presencia de quistes y calcificaciones placentarias en todas las placentas.

Estos datos se recogieron en el cuaderno de recogida de datos.

Peso placentario: las placentas fueron pesadas en una bandeja Marsden con capacidad 18kg.

Volumen placentario: el volumen de cada placenta se determinó por desplazamiento, utilizando la técnica descrita por Cabezón y Clavero. (22,23)

Técnica y procedimiento.

De recolección de la información: se efectuó una amplia revisión bibliográfica del tema en el Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas, en la biblioteca del Hospital Materno "Fe del Valle Ramos" y en la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo.

Se elaboró un formulario de recogida de datos (se anexa), donde se recogieron los datos de las principales variables. Se establecieron coordinaciones con el Departamento de Partos y Anatomía Patológica del Hospital Materno Infantil "Fe del Valle" y se formalizó mediante documento oficial el autorizo para la recogida de la información.

De procesamiento de la información: Incluyó la organización de la información a través de la construcción de las distribuciones de frecuencias, el resumen con el empleo de las técnicas de la estadística descriptiva y a través de Tablas estadísticas. Los datos obtenidos fueron procesados por una computadora Pentium mediante el paquete de programa estadístico SPSS para Microsoft Windows en la dirección estadística y computación aplicada a la medicina de la Facultad en Ciencias Médicas de Manzanillo.

Del análisis estadístico: se realizó a partir de las variables objeto de estudio que, a través de los instrumentos aplicados, aportaron las gestantes, y las placentas.

Para verificar o contrastar la hipótesis se aplicaron las técnicas de Pruebas de Hipótesis para valores medios.

Bioética médica: se tuvo en cuenta todos los principios éticos de la Medicina Cubana en las recogidas de informaciones y procesamientos de las mismas y se brindó información detallada de los resultados de las investigaciones.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Como puede apreciarse en la **tabla 1**, el volumen medio de las placentas de la muestra ($498,13 \text{ cm}^3$), se encuentra por debajo del valor poblacional hipotético (μ_h) 500 cm^3 con un coeficiente de variación de un 19,1 % motivado por la presencia de placentas con valores extremos, sin embargo, la mediana que no tiene esta limitación arrojó 500 cm^3 , un comportamiento similar experimentó el peso, no obstante, como se observa al probarse la hipótesis nula en cada caso (H_0) esta se acepta al nivel de significación del 5 % al encontrarse el valor medio muestral dentro del intervalo de confianza establecido para el parámetro poblacional.

Este resultado no se corresponde con lo planteado por los autores Donoso Pérez y María C Faingeld, quienes afirman que las placentas de madres diabéticas son de mayor tamaño y peso relacionado esto con la neo vascularización (7,16) .Sin embargo Liliete Caraballosa afirma que las alteraciones morfológicas microscópicas señaladas en las mujeres diabéticas consisten en un aumento o disminución de su tamaño (3), lo que explica los valores extremos encontrados en nuestro estudio.

En la **tabla 2** puede apreciarse que el 75 % de las placentas seleccionadas no presentó malformaciones, es decir, 3 de cada 4, lo que garantiza una elevada homogeneidad de cada una considerada como bloque aleatorizado con lo cual se logra aislar y eliminar del término de error la variación atribuible a los mismos y asegurar que los valores medios de los puntos y las áreas de vellosidades estén libres del efecto de los bloques, se observa que de las 4 placentas con malformaciones 3 (75 %) corresponden a Inserciones marginales del cordón umbilical.

En el estudio se constató que la inserción marginal es más frecuente que la inserción velamentosa; lo cual concuerda con lo planteado por Robert y Kudman los cuales refieren que la inserción velamentosa se presenta con una incidencia del 1%; mientras que la inserción marginal se presenta con una frecuencia de hasta el 7%(33).

Se encontró calcificaciones en el 50 % de las placentas (8) como puede apreciarse en la **tabla 3**.

La máxima función placentaria se alcanza alrededor de las 36 semanas de gestación, después de este tiempo aparece un mayor depósito de calcio, los cuales están asociados íntimamente a las vellosidades que sufren degeneración, produciendo petrificación y sedimentación de estas (34).

Las calcificaciones según Norman y Cuningan pueden aparecer en un 50 % de las placentas que aumenta a medida que llegan a término (35). En el estudio la presencia de calcificaciones se corresponde con lo planteado por los autores antes mencionados.

Los quistes aparecen generalmente en la superficie de la placenta y son subcoriales, estos surgen en los tabiques placentarios. La presencia de quistes al igual que la de calcificaciones generalmente implica madurez (30). En el estudio solo se encontró una placenta con quiste lo cual no tuvo relevancia.

En la **tabla N° 4** se encontraron vellosidades postmaduras en 8 placentas, para un 50%, en 7 placentas todas las vellosidades fueron maduras, para un 43.8%.

Carlson plantea que existen cuatro tipos de vellosidades: las inmaduras, que están presentes en el 1º trimestre de embarazo; en vías de maduración; maduras, presentes en embarazos a términos; y las postmaduras, que aparecen más allá de las 42 semanas (36).

En el estudio predominaron las vellosidades postmaduras a pesar de que no se encontraron embarazos prolongados, resultado este que se corresponde con lo planteado por Liliete Caraballosa que comprobó una maduración precoz de las placentas provenientes de gestantes portadoras de Diabetes Mellitus(3).

CONCLUSIONES

Se aceptó al nivel de significación del 5 % que el valor medio muestral del peso y volumen placentario se encuentran dentro del intervalo de confianza establecido para el parámetro poblacional en esta muestra.

La mayoría de las placentas seleccionadas no presentaron alteraciones y las encontradas correspondieron a Inserciones marginales del cordón umbilical con la más alta frecuencia.

En la mitad de las placentas estudiadas se encontraron calcificaciones.

Las vellosidades fueron posmaduras en la mitad de las placentas estudiadas.

Tabla 1
Volumen y peso placentario

VARIABLES	μ_h	- X	DS	CV (%)	Intervalos de confianza: 95 %
Volumen(cm³)	500	498.13	95.1	19.1	451.53 - 544.73
Peso(gramos)	500-600	506	102	20.2	505.54 - 506.46

Fuente: datos del estudio.

Tabla 2
Distribución de las alteraciones placentarias

PLACENTA	TIPO DE ALTERACIÓN				TOTAL	
	Inserción marginal del cordón umbilical		Inserción velamentosa del cordón umbilical			
	Nº	%*	No	% ⁺	No	%*
Con alteración	3	18.75	1	6.25	4	25
Sin alteración	13	81.25	15	93.75	12	75
Total	16	100	16	100	16	100

Fuente: datos del estudio.

*Con respecto al total de placenta de cada grupo (16).

Tabla 3

Distribución de las calcificaciones y quistes

Alteraciones	PLACENTAS	
	Nº	%*
Calcificaciones	8	50
Quistes	1	6.25

Fuente: datos del estudio.

Tabla 4.

Distribución de los tipos de vellosidades de acuerdo al grado de maduración en las placentas.

Tipo de vellosidades	PLACENTAS	
	Nº	%*
Inmaduras	1	6.2
Maduras	7	43.8
Posmaduras	8	50.0
Total	16	100.0

Fuente: datos del estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rodríguez Cárdenas, Y. Relación entre cambio Histopatológicos placentarios y dificultad respiratoria del neonato en la gestante diabética. (Tesis). Universidad Centrooccidental Lizandro Alvarado Decanato de Medicina. Posgrado de Obstetrícia y Ginecología, Basquisismo, 2007.
- 2) Contreras-Zuniga E, Arango L, Zuluaga-Martinez S, Ocampo V. Diabetes y embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol [online]. 2008;59(1), 38-45.
- 3) Caraballosa García, L. Alteraciones placentarias en las pacientes con Diabetes Mellitus. Revis. Obstetricia y Ginecología. 2009; 35 (4):45-9
- 4) Polanco A, Revilla M, Palomino M, Islas S. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. Ginecol Obstet Mex 2008;73: 544-52
- 5) Islas S, Revilla MC. Diabetes Mellitus: Concepto y nueva clasificación. En Islas S, Revilla-Monsalve C, editores. Diabetes mellitus. 2009; 3ª ed. México.
- 6) García C. Diabetes Mellitus gestacional. Med Int Mex 2008;24 (2):148-56
- 7) Pérez A, Donoso E. Obstetricia. 3ra ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo; 1999. p.118-137.
- 8) Buchanan TA, Xiang A, Kios SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? Diabetes Care 2007 ;30: S105-11.
- 9) Carpenter M. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular Disease. Diabetes Care 2007; 30: S246-50.
- 10) Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cuccuru I, Benzil L, Del Prato S. Gestational Diabetes, inflammation, and late vascular disease, J Endocrinol invest 2007;30:873-9.
- 11) García D, García Ricardo. Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. Rev. méd. Chile [online]. 2009, vol.137, n.12, pp. 1627-1635
- 12) Polanco A, Revilla M, Palomino M, Islas S. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. Ginecol Obstet Mex 2008;73: 544- 52.
- 13) Gómez J, Lopera B. Placenta íncrета en el primer trimestre de gestación. A propósito de un caso. Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2007 [Citado 25 de marzo del 2007]; 54 (1) Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74342003000100002&script=sci_arttext
- 14) Parra G, Díaz I, Serrano S, Vergara S, Nubbila E. Acretismo placentario: diagnóstico prenatal mediante ultrasonido y resonancia magnética y su correlación histopatológica en Barranquilla (Colombia). Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2009 [Citado 28 de julio del 2009]; 60 (3) Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74342009000300009&script=sci_arttext.
- 15) Urbina S, Aguilar P. Placenta percreta. reporte de caso en relación con un protocolo quirúrgico obstétrico. Placenta percreta. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2006 [Citado 11 de octubre del 2006]; 57(1) Disponible en http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Vol.57No1_Enero-Marzo_2006/v57n1a09.pdf.
- 16) María Cristina Faingold, Liliana Glatstein, Silvia de Lapertosa. Diabetes y embarazo. Rev. argent. endocrinol. metab. v.44 n.3 jul./sep. 2008 <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v44n3/v44n3a06.pdf>.
- 17) Sobrevia L, Casanello P. Congreso Mundial de la Federación Internacional

- de Asociaciones de Placenta, IFPA Chile 2010 .Rev Chil Obstet Ginecol 2009; 74(2): 130 – 131.
- 18) Sadler, T. W. Langman Embriología médica con orientación clínica. 9a Ed. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2004.
 - 19) Moore e Persaud. El desarrollo Humano. 6ta ed. Canadá: WB Saunders Company; 1998.p.62-154.
 - 20) Botella J, Clavero J. Tratado de Obstetricia y Ginecología. La Habana: editorial Científico Técnica; 1980.p.213-229.
 - 21) Cortes H, Muñoz H. Utilidad clínica del estudio anatomopatológico de la placenta. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología [Internet].2007 [Citado 23 de Marzo del 2007]; 158 (1) Disponible en <http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/>.
 - 22) Cabezón C. Histomorfometría placentaria mediante estereometría. Rev. Española Obstet. Ginecol. 1993; 42 (6): 873-9.
 - 23) Clavero J, Botella J. Measurement of the villus surface in normal pathologies placentas. Rev. Española Obstet. Ginecol. 1989; 86 (2): 234-40.
 - 24) Mc.Manus J, Mary RW. Técnica histológica. Premisa. Ed Barcelona: Editorial Atika s.a.; 1986 p67-64.
 - 25) González R. Placenta previa: Clasificación ultrasonográfica. Revista Chilena de Ultrasonografía [Internet]. 2008 [Citado 23 de abril 2007] ; 10(3) Disponible <http://www.ultrasonografia.cl/us103/gonzalez.pdf>.
 - 26)Hernández G, González L, García C,Romero N.. Ecocardiografía doppler en las patologías obstétricas. Revista de Ciencias Médicas La Habana [Internet]. 2009 [Citado 10 de agosto del 2009]; 15 (2) Disponible en http://www.cpicmha.sld.cu/hab/vol15_2_09/hab18209.html.
 - 27) Sanz N . Prevención del cuello del útero. Mariana Grajales Coello” Holguín Cuba. Congreso Inter.Quinta Jornada Cuba-Italia de Anatomía Patológica y Citopatología.2009.
 - 28) Cruz –Orive LM, Weibel, ER. Recent stereological methods for cell biology: bief surbey. AM PHYSIOLOGY 1990; 258:148-156.
 - 29) Prieto Gómez Ruth, Matamala Fernando, Rojas Mariana. Características Morfológicas y Morfométricas de la Placenta de Término, en Recién Nacidos Pequeños para la Edad Gestacional (PEG) en la Ciudad de Temuco-Chile. Int. J. Morphol. [periódico en la Internet]. 2008 Sep [citado 2009 Mayo 05]; 26(3):615-621.Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022008000300017.
 - 30) Cortes H, Muñoz H. Utilidad clínica del estudio anatomopatológico de la placenta. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología [Internet].2007 [Citado 23 de Marzo del 2007]; 158 (1) Disponible en <http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/>
 - 31) Sanz N. Rios N, et al. La digitalización de imágenes aplicadas a la Anatomía Patológica. Experiencias en la Provincia de Holguín,Cuba.Rev Cubana Invest Biomed 2006;25(4):1-4.2) Mc. Manus J, Mary RW. Técnica histológica. Premisa. Ed Barcelona: Editorial Atika s.a.; 1986 p67-64.
 - 33) Robert D, Kuman MD. Blaustein's. Pathology of the female genital tract .6ta ed. New York: Mc Graw-Hill Intramericana; 2002.
 - 34) Fanaroff Avroy A. Martin Richard J. Merkaatzl Irwin R.BehrmanEnfermedades del feto y del recién nacido. Ciudad de la Habana:Editorial Científico Técnica;1987.

- 35) Cunningham F Garry, Mac Donal Paul, Gant Norman F. Obstetricia Wiliams. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médica; 2007.
- 36) Carlson BM. Embriología Humana y Biología del desarrollo, 3ra ed. España: Editorial Elsevier, 2005.