

EMBARAZO COMPLICADO CON DIABETES MELLITUS  
NO CONTROLADA. PRESENTACION DE 40 CASOS\*

DR. LUIS CASTELAZO AYALA  
DRA. ISABEL TORRES H.  
DR. MANUEL MAQUEO T.  
DR. JOSÉ CHÁVEZ AZUELA

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico que, por las demandas que hace al organismo materno, determina que ciertos padecimientos subclínicos se manifiesten y otros, relativamente bien tolerados, se intensifiquen, entre los que se encuentra la diabetes mellitus (D.M.) que será el tema del presente trabajo.

A pesar de todos los recursos terapéuticos con que se cuenta en la actualidad, por no conocerse la totalidad de los cambios metabólicos y endócrinos propios de la gestación, es imposible valorar la interrelación que ésta pueda tener con una enfermedad del tipo de la D.M., que también causa trastornos metabólicos y endócrinos. La simbiosis de un estado fisiológico especial, más un trastorno metabólico crea un complejo problema, que hasta el momento no ha podido ser resuelto y predispone a complicaciones maternas, tales como la toxemia, cuya frecuencia se incrementa notablemente y llega a presentarse entre el 10 y 70% de las mujeres grávidas<sup>1-7</sup> y no raramente se ve en la primera parte del tercer trimestre, poniendo así en peligro tanto a la madre como al producto y favoreciendo la intensificación del daño vascular materno, el cual a su vez, según muchos investigadores, es el que obra como factor causal del estado tóxico.<sup>8, 9</sup>

Además de considerar el metabolismo anormal en la mujer grávida, se debe recordar que éste puede repercutir en las estructuras feto-placentarias. Sabemos que en la paciente embarazada con D.M., hay con gran frecuencia o casi siempre aumento del líquido amniótico,<sup>4, 7, 9-13</sup> y sabemos también, que en la transferencia de éste, intervienen los organismos fetal y materno; parece ser entonces, que se alteran los mecanismos reguladores de su transferencia y producción,

\* Leído en la sesión del 4 de julio de 1962.

indicándonos claramente que la función placentaria está sin duda adversamente afectada en las pacientes con D.M.

Es bien conocido el daño que diversos trastornos metabólicos maternos pueden causar en el producto de cualquier especie animal. La falta de proteínas o la elevación acentuada de éstas, puede acarrear alteraciones congénitas que generalmente se manifiestan en los sistemas cardiovascular y/o nervioso central.<sup>14</sup> Durante la Segundo Guerra Mundial se comprobó que la desnutrición materna puede dañar al feto, especialmente si es acentuada y existe desde la iniciación de la gestación. Todas las estadísticas coinciden sobre el hecho de que hay aumento importante de las anomalías congénitas en los hijos de madres diabéticas, y es harto probable que un alto porcentaje de ellas, no sea sino el resultado de modificaciones metabólicas patológicas, en especial de un grupo de sustancias protéicas: las ribonucleoproteínas, cuya movilización anormal en todo enfermo diabético, fue extensamente revisada por Duff<sup>15</sup> desde el año de 1943. También se observan lesiones secundarias a la anoxia fetal, determinada por los trastornos circulatorios uteroplacentarios, los cuales van a favorecer los padecimientos del aparato respiratorio en el niño recién nacido<sup>16-18</sup> y causan anoxia tisular que en los casos más acentuados, ocasionan lesiones en todo similares a las que existen en varios otros padecimientos cuya manifestación central durante la vida intrauterina es la anoxia fetal, tal como la eritroblastosis, y así veremos que los productos de estas madres diabéticas presentan edema generalizado, hepato y esplenomegalia y gran cantidad de focos de hematopoyesis extramedulares. Estas alteraciones afectan también la morfología de la placenta, especialmente en diabéticas no controladas; en ellas se ve una imagen macroscópica similar a la de la placenta de la isoimmunización, hay aumento de peso, palidez y edema. Microscópicamente puede haber reaparición parcial de citotrofoblasto y edema de vellosidades con presencia de células de Hofbauer. La "reaparición" del citotrofoblasto explicaría la elevación de la gonadotropina coriónica, dato que ha sido empleado como índice de relación con las condiciones del recién nacido, pues se ha visto que en muchos casos con elevación acentuada de gonadotropina, los niños nacen muertos o en muy mal estado.<sup>19, 20</sup>

Por otra parte, el embarazo también afecta la evolución de la D.M., si bien no en forma permanente.<sup>21-27</sup> En el primer trimestre de la gestación,<sup>6, 22, 23, 28-30</sup> en las semanas previas al parto y en el puerperio inmediato,<sup>9, 22, 28, 31-34</sup> los requerimientos insulínicos son menores a los que existían antes del embarazo y, por el contrario, después del cuarto mes y hasta poco antes del parto aumentan, alcanzando su máximo alrededor del séptimo mes de gestación.<sup>23, 28-30, 35</sup>

El presente trabajo se hizo con dos objetos: en primer término, conocer a través de nuestra experiencia el problema que representa la D.M. en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, en casos no o mal controlados, y en segundo, el estudio morfológico de la placenta en estos casos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 40 pacientes diabéticas embarazadas o puérperas. Veinte eran diabéticas previamente conocidas y se encontraban en el tercer trimestre de la gestación, y en veinte se hizo el diagnóstico durante el puerperio mediante la prueba de tolerancia a la glucosa. Cabe señalar que de estas puérperas ninguna había recibido atención prenatal adecuada y en ellas hubo sospecha de probable D. M., por sus antecedentes obstétricos de productos grandes y de muertes frecuentes *in útero*.

Como parámetro de comparación y tratando de observar las alteraciones que existen en el metabolismo de los glúcidos durante el embarazo normal,<sup>36,37</sup> se practicaron 20 curvas de tolerancia a la glucosa (C.T.G.) en 20 mujeres al parecer normales, en el tercer trimestre de la gestación; en 4 de ellas se hicieron posteriormente C.T.G. + triamcinolona. Las C.T.G. fueron de 3 horas, se administraron 3.5 g. de glucosa por Kg. de peso y las determinaciones de glucemia fueron hechas con el método de Nelson-Somogyi.<sup>38</sup> En las C.T.G. + triamcinolona, se administró un total de 16 mg. de este esteroide en dosis de 8 mg. doce y una hora antes de la C.T.G.

En las enfermas diabéticas se analizaron los datos generales de la paciente, incluyéndose en ellos edad, historia obstétrica previa, en la que se investigaron con especial cuidado antecedentes de toxemia y el estado del producto al nacer y duración del trastorno metabólico. A continuación se revisaron las características clínicas del embarazo, anotándose duración y complicaciones importantes tales como la toxemia y polihidramnios. Para el diagnóstico y grado de intensidad de la toxemia se utilizaron los criterios empleados en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, que han sido informados en trabajos previos<sup>39</sup> y siguen las ideas clásicas de Dieckman y col.<sup>40</sup> La valoración del polihidramnios se basó en las observaciones clínicas de los gineco-obstetras de los servicios. En la terminación del embarazo se consideraron: tipo de parto, complicaciones de éste y la evolución durante el puerperio.

En los recién nacidos se analizaron: peso, estado al nacer (Apgar), anomalías congénitas, morbilidad, mortalidad neonatal y mortalidad total.

En todos los casos se hizo estudio morfológico de placenta, anotándose los datos habituales y en especial, se buscaron las alteraciones que pudieran existir en trofoblasto y decidua. Los métodos de tinción fueron H.E. en todos los casos y en, aproximadamente, el 50% de ellos, se emplearon técnicas especiales para glucógeno (Schiff), para demostración de cambios fibrinoides (Masson y Van Gieson), y ocasionalmente técnicas para retículo (Laidlaw).

## RESULTADOS

TABLA I  
DATOS GENERALES DE LA MADRE  
(40 casos)

Edad en años	Gesta			Para			
	I	II a V	> V	O	I	II a V	> V
22 a 44							
Promedio 34	1	10	29	2	1	11	26

Duración diabetes mellitus	Semanas de embarazo						
	<1 año	1 a 5 años	>5 años	31 a 34	35 a 37	38 a 40	>40
Desconocida							
20	3	12	5	4	10	23	3

En los datos aquí expresados vemos que casi todos los casos correspondieron a grandes multiparas, con D.M. de duración aparente menor de 5 años y en sólo 5, ésta fue más prolongada. En 4 casos el embarazo terminó antes de la semana 43 y en 26 entre las semanas 38 y 41.

TABLA II  
ANTECEDENTES MATERNOS  
(40 casos)

	Diabéticas conocidas		D.M. diagnosticada en puerperio		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Diabetes mellitus	6	30	3	15	9	22.5
Macrosomía fetal	12	60	12	60	24	60
Toxemia	11	55	10	50	21	52.5
Hipertensión arterial crónica	1	5	3	15	4	10

Como se indica, 9 enfermas (22.5%) tenían antecedentes diabéticos, 24 (60%) de macrosomía fetal, 21 (52.5%) de toxemia y 4 (10%) de hipertensión arterial crónica.

TABLA III  
EMBARAZO ACTUAL  
(40 casos)

<i>Pacientes</i>	<i>Toxemia</i>		<i>Polihidramnios</i>
	<i>Moderada</i>	<i>Acentuada</i>	
Diabéticas conocidas 20	% 73	% 27	% 35.7
Diagnosticadas en puerperio 20	61.5	38.5	64.3
TOTAL 40	60		35

Se muestra la frecuencia de toxemia y polihidramnios. El 60% de las pacientes desarrollaron toxemia, que fue moderada en, aproximadamente, las dos terceras partes y acentuada en la restante. El polihidramnios se encontró en el 35% de los casos.

GRÁFICA 1  
PARTO PUERPERIO  
(40 casos)

		<i>Casos</i>	<i>%</i>
		PARTO	Eutócico
Distócico	8		20
Complicaciones	15		37.5
Cesárea	13		32.5
Puerperio complicado	6		15
Muertes maternas		1	2.5

Se aprecia que en las dos terceras partes de los casos, el parto fue por vía vaginal y de éstos en el 20% fue distócico. En una tercera parte se practicó cesárea por diversas razones, entre las que predominó la desproporción feto-pélvica. Durante el trabajo de parto, el 37.5% de las enfermas tuvieron complicaciones, las cuales fueron: desgarro del tracto genital, sangrado profuso e inercia uterina y una de las pacientes murió por coma diabético. Durante el puerperio 6 enfermas presentaron complicaciones.

GRÁFICA 2  
CURVAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA (NELSON-SOMOGLYI)  
3er. TRIMESTRE DEL EMBARAZO EN PACIENTES SIN D.M.  
(20 casos)

Tiempo en minutos	Glucemia mg %				
	Promedio de 16 C.T.G.	C.T.G. fuera patrón normal			
		1	2	3	4
0	74	92.5	106	103	97.5
30	98	165	147.5	180	103
60	100	143	170	192	128
120	88	135	147.5	165	165
180	83	95	106	112	121.5

Se presentan los resultados obtenidos en las C.T.G. practicadas a 20 embarazadas normales en el tercer trimestre. Diez y seis casos mostraron cifras bajas en ayunas y en 4, aunque las cifras iniciales se podían considerar dentro de lo normal, fueron más elevadas que en los casos anteriores y la C.T.G. fue sugestiva de alteración en el metabolismo de hidratos de carbono. Posteriormente comprobamos esta impresión con C.T.G. + triamcinolona, lo cual se muestra en la gráfica 3.

GRÁFICA 3  
CURVAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA + TRIAMCINOLONA  
(4 casos)

Tiempo en minutos	Glucemia mg. %			
	1	2	3	4
0	135	254	105	116
30	194	304	270	188
60	205	410	262	212
120	188	424	218	218
180	135	400	194	152

TABLA IV  
DATOS DEL RECIEN NACIDO  
(41 casos)

PESO EN GRAMOS

	Nacidos a término de madres no diabéticas 741 casos	Nacidos a término de madres diabéticas 24 casos	Aumento de peso
Peso promedio	3,000	4,142	38%
Peso total 41 casos	1,500 a 5,500	Promedio	3783

GRÁFICA 4  
EVALUACION DEL RECIEN NACIDO (APGAR)  
(41 casos)

	Casos	%
Bueno	13	37.7
Delicado	10	24.4
Grave	7	17.1
Obito	11	26.8

GRÁFICA 5  
DATOS DEL RECIEN NACIDO

	Anomalías congénitas %	Morbilidad %	Mortalidad neonatal %	Mortalidad total %
Productos de madres diabéticas 41 casos	9.7	36.7	9.7	36.6
Nacimientos consecutivos de 1 año en el Hospital de Gineco - Obstetricia No. 1 IMSS.	1.0	8.4	3.6	

En la tabla IV y gráficas 4 y 5, se expresan los datos del recién nacido. Resalta el aumento notable en peso (38%) en relación a los niños cuyas madres no sufren este padecimiento, así como el elevado porcentaje de niños que nacieron en malas condiciones (Apgar) (74.3%). Nuestros datos confirman lo informado en la literatura en cuanto a la mayor frecuencia de anomalías congénitas, morbilidad y mortalidad.

GRÁFICA 6  
P L A C E N T A

	Peso Promedio gramos	Hemorragia %	Trombosis intervillosa %	Infartos %
Embarazo normal 20 casos	487	10	15	45
Embarazo + D.M. 40 casos	664	35	35	65

En las gráficas 6 y 7 se muestran los resultados del estudio histológico comparativo de placentas de enfermas diabéticas y de mujeres con embarazo normal. En la enferma diabética hay aumento de peso de la placenta, mayor frecuencia de lesiones degenerativas en vasos deciduales y de lesiones focales, tales como infartos y trombosis intervillosa. Por el interés que actualmente existe en los problemas que acarrea la "reparación" del citotrofoblasto, vale la pena insistir que, en cerca de una tercera parte de estas placentas, se demostró este tejido dentro de las vellosidades coriales y también grupos de células de citotrofoblasto distribuidas irregularmente entre los elementos villositarios.

GRÁFICA 7

PLACENTA

	D E C I D U A				V E L L O S I D A D E S					
	V A S O S				E S T R O M A			C I T O T R O F O B L A S T O		
	Necrosis. %	Fibrinoid %	Ateroma %	Hemorragia %	Edema %	Cel. de Hoffbauer %	Fibrosis. %	Colágena. %	Persistencia %	Lesiones. %
Embarazo normal 20 casos	35	20	0	25	5	5	10	0	5	0
Embarazo + D.M. 40 casos.	62.5	42.5	32.5	40	60	45	32.5	12.5	17.5	45

TABLA V  
PLACENTA

	DECIDUA		VELLOSIDADES				Trombosis intervillosa	Infartos
	Necrosis %	Hemorragia %	CITOTROFOBLASTO		ESTROMA			
			Persistencia %	Lesiones %	Edema %	Fibrosis %		
Sin toxemia	56.2	25	37.5	0	68.7	43.7	18.7	56.2
Con toxemia	66.7	50	25	29	54	25	45.8	70.8

En la tabla V se muestran los resultados del estudio comparativo de las alteraciones placentarias en pacientes con D.M., que desarrollaron o no toxemia. En los casos con toxemia, la hemorragia de decidua, las lesiones del citotrofoblasto, la trombosis intervillosa e infartos, existieron más frecuentemente.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos que hemos consignado, señalan que la D. M. mal o no controlada es capaz de producir en la mujer embarazada un alto número de complicaciones materno-fetales.

En nuestro grupo tuvimos exclusivamente mujeres sin tratamiento adecuado y ya en sus antecedentes vimos que, poco más de la mitad habían tenido embarazos con toxemia y con gran repercusión en los productos, los cuales en muchas ocasiones fueron grandes.

En las observaciones realizadas en su última gestación obtuvimos porcentajes similares a los anotados en antecedentes en cuanto a la toxemia se refiere, datos que se sobreponen con los relatados por Hagbard<sup>27</sup> en mujeres embarazadas con D.M. sin control; por el contrario, contrasta con ésto la cifra tan baja de toxemia que el mismo Hagbard,<sup>27</sup> Oakley y Pell<sup>41</sup> mencionan cuando el control de la D.M. durante el embarazo es satisfactorio, en efecto, en estas condiciones el índice no sobrepasa al 10%, cifra que aún en las mejores circunstancias habla claramente de que la D.M. predispone a la presentación del cuadro tóxico, pues en los países en que trabajan estos autores, la frecuencia de la toxemia no excede el 2% en la población general. En el Hospital de Gineco-Obstetrica No. 1 las condiciones son diferentes, pues cerca del 10% de todas las mujeres vistas en el tercer trimestre del embarazo se admiten con edema, hipertensión y albuminuria.

¿Por qué es más frecuente esta complicación en la embarazada con D.M.? Se han elaborado varias teorías que tratan de explicarlo. La más ampliamente difundida es la de Smith y col.<sup>42</sup> publicada hace aproximadamente 30 años, en la que se postulaba que la anoxia placentaria hacía que existiera disminución de estrógenos y progesterona; este déficit hormonal sería factor responsable del desencadenamiento del cuadro tóxico. Estas ideas fueron inicialmente aceptadas, en especial por Browne<sup>43</sup> y White,<sup>44</sup> pero posteriormente y con la luz aportada por otras observaciones<sup>10, 45, 46</sup> este concepto dejó de admitirse y actualmente se cree que los factores fundamentales que predisponen a la toxemia son vasculares, es decir, que habrá relación directa entre el daño vascular preexistente<sup>31, 47</sup> especialmente renal y tendencia hacia la presentación de toxemia; se piensa además, que hay muchos puntos oscuros concernientes al papel coadyuvante que puedan desempeñar los cambios en otras sustancias esteroides, cuyo significado aún no es claro. En nuestra opinión, el trastorno metabólico intrínseco de la D.M. sin tratamiento, podría ser un factor primordial en el desencadenamiento de la toxemia en estas pacientes.

Otra de las complicaciones en las enfermas diabéticas embarazadas, es el aumento de líquido amniótico. En la población general el polihidramnios se presenta en el 1% de los casos<sup>41, 48</sup>. en cambio, en la diabética varía del 10 al 66%<sup>47</sup> y según White,<sup>11</sup> Kinch<sup>12</sup> y Oakley,<sup>41</sup> en toda diabética embarazada exis-

te un mayor o menor grado de polihidramnios. Nuestros hallazgos concuerdan con la frecuencia señalada en primer término, ya que lo encontramos en el 35% de las pacientes. Se desconoce el por qué la diabética embarazada sufre más aumento en la cantidad de líquido amniótico. Oakley y Peel<sup>41</sup> sostienen que la cantidad de líquido amniótico guarda una íntima relación con las cifras de glucemia al final del embarazo. Otros autores<sup>49</sup> no han confirmado ésto, y exactamente lo opuesto, fue descrito por Hagbard.<sup>27</sup> Tampoco se ha visto relación entre el contenido de glucosa del líquido amniótico y la cantidad de éste<sup>41, 50</sup>.

El aumento de peso del recién nacido de madres diabéticas, ha sido atribuido a mayor cantidad de grasa y retención de agua<sup>51, 52</sup>. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar este incremento de tejido adiposo: a) Por desnutrición. El paso de grandes cantidades de glucosa de madre a feto, especialmente en el segundo y tercer trimestres, producirá hiperglucemia en la circulación fetal; ésto ocasionaría un aumento en la producción de insulina del páncreas fetal y consecuentemente un mejor aprovechamiento del material nutritivo, lo que determinaría el aumento en los depósitos de grasa<sup>34, 44, 53-56</sup>. Sin embargo estas observaciones no han sido confirmadas por Given<sup>57</sup> y Koller<sup>29</sup>. b) Alteraciones endócrinas. Se ha postulado que el sobrepeso es la resultante de una sobreproducción de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis materna<sup>4, 17, 25, 58</sup>, en especial de la hormona de crecimiento y de adrenocorticotrofina con la subsecuente hiperplasia suprarrenal y aumento en la producción de "glucocorticoides". No obstante, no se ha podido demostrar un aumento de somatotrofina en la circulación durante el embarazo<sup>59</sup> y si bien, los corticoesteroides están elevados, se encuentran unidos a proteínas lo que los hace biológicamente inactivos<sup>60</sup>. c) Factor genético. Los hijos de padres diabéticos o prediabéticos y madres normales, también muestran aumento de peso<sup>59-61</sup>.

Un análisis de las razones por las que existe un incremento de las malformaciones congénitas, haría que nos adentrásemos en terrenos que caen fuera del patrón general de este trabajo, pues en la serie por nosotros estudiada, se trató de mujeres con un promedio de 34 años, época de la vida en la que es bien sabido hay aumento de las malformaciones congénitas en los recién nacidos;<sup>62</sup> además, no contamos con una valoración útil de la nutrición que habían recibido estas enfermas durante su embarazo y aún antes de éste, factores que también son por sí solos capaces de influir sobre la embriogénesis.<sup>63</sup> Nos limitaremos a enfatizar que, en los casos en que se pueden descartar otros motivos para la presentación de malformaciones congénitas, éstas son indudablemente observadas más comúnmente en los hijos de madres diabéticas. La revisión cuidadosa de este problema es discutida por diversos investigadores<sup>4, 8, 9, 10, 13, 26, 29-64-67</sup> que han seguido a los hijos de madres diabéticas, no sólo en el período neonatal sino durante su vida posterior<sup>27-68</sup> y siempre demuestran un incremento de malformaciones que afectan como ya se habían mencionado, especialmente los sistemas cardiovascular y nervioso central. Parecería que los trastornos propios de la diabetes, alteran la

morfogénesis entre la 6a. y 10a. semanas, época crucial en el desarrollo embriionario, pues es en ella cuando se constituyen los elementos básicos de todos los sistemas del organismo.<sup>69</sup>

En nuestra serie, encontramos sobrepeso del producto en el 43.6% de los casos y malformaciones congénitas en el 9.7%, frecuencia que concuerda con la de otros autores<sup>4, 6, 27, 68</sup>.

El índice de morbilidad de 36.7% en nuestros casos fue mayor al 8.4% que hay en la población hospitalaria infantil de esta Institución. Al igual que en otras series<sup>12, 16, 47, 54</sup>, su orden de frecuencia fue: trastornos respiratorios, ictericia, hemorragia intracranéica y trastornos digestivos. No contamos con estudios post-mortem, razón por la que no podemos argumentar en ningún sentido, sobre la atelectasia de reabsorción con membrana hialina, que se admite existe a menudo en la etapa perinatal en los niños de madre diabética<sup>17, 26, 70</sup>.

La mortalidad en el recién nacido aumenta aún en los casos de mujeres diabéticas bien tratadas, pues estos niños sufren más a menudo afecciones del aparato respiratorio y además, las anomalías congénitas del sistema cardiovascular contribuyen a incrementarla. En la mujer diabética sin control tal como sucede en la serie reunida por nosotros, esta mortalidad se acentúa notablemente y llega a ser casi del 40%.

Los cambios morfológicos de la placenta, no son sino un resultado de la anoxia fetal, inducida por los trastornos circulatorios útero-placentarios, y se van a observar cambios que a su vez facilitan más daño en el producto, constituyéndose un círculo vicioso. Dentro de estas lesiones, nos parece interesante señalar los cambios vasculares en decidua que van a determinar la hemorragia y que según observaciones efectuadas en este estudio, son influenciados no sólo por la diabetes misma, sino también por la toxemia, pues quedó demostrado en las tablas presentadas en último término, que cuando hay asociación de estos dos padecimientos, existe incremento franco en la hemorragia decidual, de los infartos y zonas de trombosis intervillosa. Estos cambios pueden determinar que una placenta cuya función ya está alterada, sufra aún más y de esta manera ocasionan un aumento importante de la anoxia fetal, que puede ser la responsable de la muerte in útero o de que el feto nazca en condiciones muy graves o al menos delicado.

No quisiéramos terminar sin hacer un comentario sobre el metabolismo de hidratos de carbono durante el embarazo normal, pues creemos que un mejor conocimiento sobre éste, proporcionará la oportunidad al clínico de descubrir o sospechar una prediabetes o una diabetes con muy pocas manifestaciones. Por los hallazgos obtenidos con las sobrecargas de glucosa, se cree que existen desviaciones de la normalidad en el metabolismo de los glúcidos durante el embarazo no complicado<sup>7, 25, 72</sup>. Se ha informado que en la primera y segunda horas de una C.T.G., pueden encontrarse cifras elevadas de glucemia<sup>7, 25</sup>, lo que ha hecho que Hurwitz<sup>36</sup>, Hagen<sup>37</sup> "concluyan" que el embarazo tiene un efecto diabeto-

génico. Con el objeto de comprobar estas observaciones, se practicaron C.T.G. en 20 mujeres normales en el tercer trimestre del embarazo. El 75% mostró valores normales bajos en ayunas, lo cual está de acuerdo con las observaciones de Lun,<sup>25</sup> Hoet<sup>33</sup> y Pedowitz,<sup>7</sup> quienes atribuyen ésto a una distribución más difusa de glucosa y no a una hipoglucemia verdadera. Las C.T.G. mostraron patrón normal. En 4 casos (20%), se encontraron valores elevados a los 30, 60 y 120 minutos y en dos de éstos, además a los 180. La investigación posterior en estas pacientes con una modificación a la curva de cortisona de Fajans y Conn,<sup>74</sup> reveló en los cuatro casos una C.T.G. francamente anormal, indicando que tales pacientes eran prediabéticas.

En el embarazo hay sobreproducción de "glucocorticoides",<sup>75</sup> sin embargo, este aumento no tiene repercusión metabólica, ya que la producción elevada de estrógenos, causa que dichas hormonas se conjuguen a proteínas<sup>60-76</sup> y no se encuentren en forma "libre" que es la biológicamente activa. Este mecanismo puede alterarse en los casos en que haya cifras bajas de estrógenos, lo cual ocasionaría que la unión de los corticoesteroides a proteínas fuese insuficiente. La vida media del cortisol está prolongada en el embarazo<sup>77</sup> por lo que, pequeñas fracciones de corticoesteroides "libres", podrían tener efectos más acentuados, originándose hiperglucemia<sup>11-34</sup>. Un segundo factor importante, es que la placenta tiene gran capacidad para inactivar la insulina,<sup>78</sup> por lo que ésta tiene que producirse en grandes cantidades para mantener un metabolismo glucídico normal. Estos factores podrían producir hiperglucemias subclínicas en condiciones especiales, que requerirían mayor producción de insulina. En caso de que las células beta de los islotes de Langerhans sean normales, no habría repercusión alguna, pero en caso contrario, se haría evidente la insuficiencia relativa de insulina y, esta falta de ajuste, explica según nosotros lo ocurrido en los 4 casos señalados.

#### RESUMEN

1. Se hace una revisión de los puntos salientes en cuanto a las complicaciones materno-fetales de la diabetes mellitus en mujeres diabéticas mal controladas, haciendo notar las graves consecuencias que esta enfermedad puede tener ya sea para la madre o el niño.
2. Se discuten las posibles razones de por qué la toxemia y el polihidramnios son más frecuentes en el embarazo complicado con D.M.
3. Se hace una evaluación del daño que sufre el producto tomando en consideración la morbi-mortalidad y las anomalías congénitas y se demuestra que hay un incremento de todos los puntos antes mencionados.
4. Se informan los resultados sobre el estudio morfológico de placenta y se concluyen en ellos que en la D.M. sin control, la placenta sufre grandes cambios patológicos, apreciables tanto macro como microscópicamente.
5. En forma breve se presentan las ideas actuales que existen respecto al

metabolismo de los glúcidos durante la gestación y cómo éste se puede encontrar alterado.

6. Aunque el número limitado de casos con que contamos no nos permitió llegar a conclusiones definitivas, nuestros resultados hablan claramente de que en la obstetricia la D.M. debe de ser tomada como una complicación muy grave capaz de causar aún la muerte materna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eastman, N. J.: *Diabetes mellitus and pregnancy*. A review. *Obst. & Gynec. Surv.*, 1: 3, 1946.
2. Garnet, J. D.: *Pregnancy complicated by diabetes*. *Am. J. Obs. & Gynec.*, 79: 140, 1960.
3. Moss, J. M., and Mulholland, H. B.: *Diabetes and pregnancy*. With special reference to the prediabetic state. *Ann. Int. Med.*, 34: 678, 1951.
4. Barns, F.H.H., and Morgans, E.M.: *Pregnancy complicated by diabetes mellitus*. *Brit. Med. J.*: 51, 1949.
5. Court, L.A., Fitcher, H.P., and Lon, W.N.: *Diabetes mellitus and pregnancy. Further experience with control of perinatal fetal mortality*. *Diabetes*, 10: 445, 1961.
6. Pedowitz, P., and Shlevin, E.L.: *The pregnant diabetic*. *Bull. New York Acad. Med.*, 28: 440, 1952.
7. Pedowitz, P., and Shelvin, E. L.: *The pregnant diabetic patient*. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 69: 395, 1960.
8. Bachman, C.: *Diabetes mellitus and pregnancy with special reference to fetal and infantile loss*. *Am. J. M. Sc.*, 223, 681, 1952.
9. Hagbard, L.: *Pregnancy and diabetes mellitus*. *Acta. Obst. & Gynec. Scandinav.*, 85: suppl. 1, 1956.
10. Stephens, W.J.: *Pregnancy and diabetes*. *J.A.M.A.*, 161, 224, 1956.
11. White, P.: *Pregnancy complicating diabetes*. *Am. J. Med.*, 7: 609, 1949.
12. Kinch, R.A.H.: *Fetal hazards in the diabetic pregnancy*. *Canad. M.A.J.*, 79: 713, 1958.
13. Reis, R.A., DeCosta, E.J., and Allweiss, M.D.: *The management of the pregnant diabetic woman and her newborn infant*. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 60: 1023, 1950.
14. Carrington, E., Reardon, H.S., and Shuman, C.R.: *Recognition and management of problems associated with prediabetes during pregnancy*. *J.A.M.A.*, 166: 245, 1958.
15. Chipps, H.D., and Duff, C.L.: *Glycogen infiltration of the liver cell nuclei*. *Am. J. Pathol.*, 18: 645, 1942.
16. Gellis, S.S., and Yi-Yung Hsia, D.: *The infants of the diabetic mother*. *A.M.A. J. Dis. Child.*, 97: 1, 1959.
17. Cardell, B.S.: *The infant of diabetic mothers*. *J. Obs. & Gynec. Brit. Emp.*, 60: 834, 1953.
18. Clayton, S.G.: *The pregnant diabetic. Report on 200 cases*. *J. Obst. & Gynec. Brit. Emp.*, 63: 532, 1956.
19. Berhman, Y.S., and Nieman, P.H.: *Serum gonadotropins in normal and abnormal pregnancy. Quantitative and qualitative analysis*. *Fertil. & Steril.*, 6: 236, 1955.
20. Delph, E.: *Quantitative chorionic gonadotropin: pronostic value in hydatidiform mole and chorionepithelioma*. *Obst. & Gynec.*, 9: 1, 1957.
21. Castelazo, A. L.: *Diabetes mellitus y embarazo*. *Rev. Invest. Clin.*, 12: 539, 1960.
22. Bergovist, N.: *The influence of pregnancy on diabetes*. *Acta Endocrinol.*, 15: 166, 1954.
23. Given, W.P.: *Diabetes complicating pregnancy*. *New York J. Med.*, 52: 2794, 1952.
24. Hagbard, L., and Svanborg, A.: *The prognosis of diabetes mellitus with onset during pregnancy*. *Diabetes*, 9: 296, 1960.
25. Lund, G. J., and Weese, W.H.: *Glucose tolerance and excessively large babies in non-diabetic mothers*. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 65: 815, 1953.
26. White, P.: In Joslin, E.P., et al.: *The treatment of diabetes mellitus*. 9. ed. Lea, Philadelphia, 1952.

27. Hagbard, L.: *Pregnancy and diabetes mellitus*. Thomas C. Charles, Springfield, Ill., 1961.
28. Cook, C.D., O'Brien, D., Hansen, J.D., Beem, M., and Smith, C.A.: *Water and electrolyte economy in newborn infants of diabetic mothers*. Acta. paedit. 49: 121, 1960.
29. Koller, O.: *Diabetes and pregnancy*. Acta Obst. & Gynec. Scandinav., 32: 80, 1953.
30. Pedersen, J.: *Course of diabetes during pregnancy*. Acta. Endocrinol., 9: 342, 1952.
31. Barns, H.H.F., and Morgans, M.E.: *Prediabetic pregnancy*. J. Obst. & Gynec. Brit. Emp., 55: 449, 1948.
32. Berfenstam, R., Edlund, T., and Zettergren, L.: *A review of earlier clinical and experimental findings and some studies of the pathogenesis of hyaline membranes in 02-intoxicated rabbits*. Acta. paediat., 47: 82, 1958.
33. Hoet, J. P.: *Carbohydrate metabolism during pregnancy*. Diabetes, 3: 1, 1954.
34. Osler, M., and Pedersen, J.: *Neonatal weight loss in infants of diabetic mothers*. Acta endocrinol., 29: 458, 1958.
35. Plotz, E.J., Davis, M.E., and Ricketts, H.T.: *Endocrine studies in pregnant diabetics*. Diabetes, 10: 438, 1961.
36. Hurwitz, D., and Jensen, D.: *Carbohydrate metabolism in normal pregnancy*. New Engl. J. Med., 234: 327, 1946.
37. Hagen, A.: *Blood sugar findings during pregnancy in normal and possible prediabetics*. Diabetes, 10: 438, 1961.
38. Nelson, N.: *A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose*. J. Biol. Chem., 153: 375, 1944.
39. Maqueo, T.M., Dosal de la Vega, M., Gracia, M.P., y Torres H.I.: *Cambios placentarios en la toxemia del embarazo*. Presentación de 40 casos. Por publicar.
40. Dieckmann, W.J.: *The toxemias of pregnancy*, 2nd ed., St. Louis, C.V. Mosby Co., 1952.
41. Oakley, W., and Peel, J.: *Diabetes in pregnancy*. Introductory papers of the 12th British Congress of Obst. & Gynec., 1949.
42. Smith, G.V.S., and Smith, O.W.: *Excessive anterior-pituitary-like hormone and variations in oestrin in the toxemia of late pregnancy*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 30: 918, 1933.
43. Browne, J.S.L., Henry, J.S., and Venning, E.H.: *The urinary excretion of prolan, estrin and pregnanediol in normal pregnancy and in early and late pregnancy toxemias*. J. Clin. Invest., 17: 503, 1938.
44. White, P., and Hunt, H.: *Prediction and prevention of pregnancy accidents in diabetics*. J.A.M.A., 115: 2039, 1940.
45. Dieckmann, W.J., Davis, M.E., Rynkiewicz, L.M., and Pottinger, R.E.: *Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value.\** Am. J. Obst. & Gynec., 66: 1062, 1953.
46. Kjessler, A.: *Perinatal mortality*. Acta Obst. & Gynec. Scandinav., 34: suppl. 1, 1955.
47. Osler, M.: *Neonatal changes in body composition of infants born to diabetic mothers*. Acta endocrinol., 34: 299, 1960.
48. White, P.: *Pregnancy complicating diabetes*. In Joslin, E.P. et al., *The treatment of diabetes mellitus*. 10 ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1959.
49. Pedersen, J., and Jorgensen, G.: *Hydramnios in diabetics. Amount of amniotic fluid in relation to treatment*. Acta. endocrinol., 15: 333, 1954.
50. Pedersen, J.: *Glucose content of the amniotic fluid in diabetic pregnancies. Correlations with the maternal blood sugar*. Acta endocrinol., 15: 342, 1954.
51. Zeeterstorm, R., and Aberg, B.: *Infants of diabetic mothers. II. Studies on the electrolyte metabolism and the effect of starvation during the first days of life*. Acta Paediat., 44: 1, 1955.
52. Akerren, Y.: *Characteristic physiognomy, resembling that encountered in Cushing's syndrome, observed in newborn infants of diabetic mothers*. Acta. paediat., Suppl. 100: 185, 1954.
53. Anderson, E., and Long, J.A.: *Effect of hyperglycemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus*. Endocrinology, 40: 92, 1947.
54. Farquhar, J. W.: *The child of the diabetic woman*. Arch. Dis. Childhood, 34: 76, 1959.
55. Osler, M.: *Body water of newborn infants of diabetic mothers*. Acta endocrinol., 34: 261, 1960.

56. Pedersen, J.: *Weight and length at birth of infants of diabetic mothers*. Acta endocrinol., 16: 330, 1954.
57. Given, W. P., Douglas, R.G., and Tolstoi, E.: *Pregnancy and diabetes*. Am. J. Obst. & Gynec., 59: 729, 1950.
58. Miller, H.C., Johnson, R.D., and Durlacher, S.H.: *A comparison of newborn infants with erythroblastosis fetalis with those born to diabetic mothers*. J. Pediatr., 24: 603, 1944.
59. Jackson, W.P.U.: *The prediabetic syndrome. Large babies and the (pre) diabetic father*. J. Clin. Endocrinol., 14: 177, 1954.
60. Wallace, E.Z., Silverberg, H.I., and Carter, A.C.: *Estradiol effect on plasma 17-hydroxycorticosteroids*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 95: 805, 1957.
61. Jackson, W.P.U.: *Studies in pre-diabetes*. Brit. M.J., 11: 690, 1952.
62. Murphy, D.P.: *The birth of congenitally malformed children in relation to maternal age*. Ann. N.Y. Acad. Sc., 57: 503, 1954.
63. Burke, B.S., Beal, V.A., Kirkwood, S.B., and Stuart, H.C.: *Nutrition studies during pregnancy*. Am. J. Obst. & Gynec., 46: 38, 1943.
64. White, P.: *Pregnancy complicating diabetes*. Proc. Am. Diabetes Ass., 6: 259, 1946.
65. Hagbard, L.: *The "prediabetic" period from an obstetric point of view*. Acta obst. & Gynec. Scandinav., 37: 497, 1958.
66. Ingalls, T.H.: *Causes and prevention of developmental defects*. J.A.M.A., 161: 1047, 1958.
67. Reis, R.A., DeCosta, E.J., and Gerbie, A.B.: *Pregnancy in the diabetic woman*. Am. J. Obst. & Gynec., 76: 1148, 1958.
68. Hagbard, L., Olow, I., and Reinand, T.: *A follow-up study of 514 children of diabetic mothers*. Acta paediat., 48: 184, 1959.
69. Montagu, A.: *Human heredity. A mentor book*, The New American Library, New York, 1960.
70. Winter, W.D., and Gellis, S.S.: *Pulmonary hyaline membrane disease in infants of diabetic mothers*. Am. J. Dis. Child., 87: 702, 1954.
71. Wilkerson, H.L.C., and Remen, Q.R.: *Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy. The significance of impaired glucose tolerance*. Diabetes, 6: 324, 1957.
72. Sotts, L.S., Heimback, D. P., and Siegner, A.W.: *Unsuspected prediabetic state and pregnancy*. Am. J. Obst. & Gynec., 76: 425, 1958.
73. Pedowitz, O., and Shlevin, E.L.: *Diabetes mellitus and pregnancy (1932-1957): analysis of factors responsible for improved fetal salvage during current decade*. Am. J. Obst. & Gynec., 76: 417, 1958.
74. Fajans, S.S., and Conn, J.W.: *An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone*. Diabetes, 3: 296, 1954.
75. Vande Wiele, L.R., and Jailer, W.J.: *Placental steroids*. Ann. N.Y. Acad. Sc., 75: 889, 1959.
76. Daughaday, H.W., Holloszy, J., and Mariz, K.I.: *Binding of corticosteroids by plasma proteins. VI. The binding of cortisol and aldosterone by corticosteroid-binding globulin and by the estrogen-induced binding system of plasma*. J. Clin. Endocrinol. & Metab., 21: 53, 1961.
77. Migeon, C.J.; Bertrand, J., Wall, P.E., and Stempfel, R.S., and Prystowsky, H.: *Metabolism and placental transmission of cortisol during pregnancy, near term*. Ciba Colloquia in Endocrinol., 11: 338, 1957.
78. Buse, M.G., Roberts, W.J., and Buse, J.: *The role of the human placenta in the transfer and metabolism of insulin*. J. Clin. Invest., 41: 29, 1962.

COMENTARIO AL TRABAJO "EMBARAZO COMPLICADO  
CON DIABETES MELLITUS NO CONTROLADA"\*

DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT

El trabajo que ha sido presentado por el Dr. Castelazo y su grupo, trae a la discusión uno de los aspectos de más actualidad en relación con la Diabetes Mellitus como causa importante de mortalidad perinatal.

Si anteriormente la diabetes fue considerada como una enfermedad que producía alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, los conocimientos cada vez más profundos sobre esta enfermedad y su reconocimiento más temprano han permitido tener un concepto distinto de ella.

Inicialmente Conn y Fajans demostraron la menor tolerancia a la glucosa en algunos sujetos que recibían una dosis de cortisona lo que permitió crear el término de "Prediabetes". Posteriormente, el estudio de estas curvas en pacientes embarazadas puso en predicamento este concepto, por el hallazgo de gigantismo fetal, dato que hace pensar en una alteración constitucional de tipo diabético en mujeres que no presentaban curvas de tolerancia de cortisona de tipo prediabético. El estudio de pacientes con curvas positivas, varios años después de hechas estas curvas, demostró en ellas una mayor frecuencia de diabetes y permitió precisar que la diabetes puede manifestarse al exterior o clínicamente en formas distintas según la etapa evolutiva en que se encuentre. Si la alteración es profunda, la manifestación clínica será la clásica. Si la lesión es intermedia, se reconocerá su existencia por una curva de tolerancia de tipo prediabético. Esta sensibilidad se exagera en el embarazo y algunas mujeres darán curvas diabéticas en este período y negativas después. En estadios menos avanzados, la lesión puede manifestarse por alteraciones de otro tipo: lesiones vasculares, anormalidades fetales, pero la reserva pancreática aún está capacitada para soportar una curva de tolerancia a la glucosa con cortisona. Por último, la paciente puede no manifestar signos de prediabetes, pero su constitución diabética estará presente a juzgar por los datos de herencia. Este último factor es tan importante, que en presencia de una historia de ambos progenitores diabéticos, puede asegurarse una diabetes evidente en el futuro.

\* Leído el 4 de julio de 1962.

Es en este tipo de sujetos en el que recientemente se ha concentrado la atención para poder reconocer las alteraciones iniciales que se presentan en el sujeto antes de desarrollar un cuadro diabético franco. De estos hechos, los más frecuentemente observados son los siguientes:

Engrosamiento de las venas de la conjuntiva en el 92%; la existencia de glucosa en sangre superior a la inicial dos horas después en la curva de tolerancia a la glucosa, en las dos terceras partes y un menor consumo periférico de la misma (diferencia entre sangre capilar y venosa) en el curso de curva de tolerancia a la glucosa en la mitad de los casos.

Además de estos hechos que muestran, con métodos de exploración habituales, que el prediabético en sus fases iniciales tiene una menor utilización periférica de glucosa; un menor depósito de la glucosa ingerida y alteraciones capilares, en los sujetos prediabéticos se encuentra de una mayor cantidad de insulina en sangre y sobre todo un aumento en la cantidad de insulina conjugada o unida a las lipoproteínas del plasma, forma inactiva de acarreo de esta hormona.

Esos hallazgos permiten tener un concepto más preciso de la evolución del sujeto prediabético y explicar mejor los distintos períodos por que atraviesa en su vida.

La alteración constitucional, quizá condicionada por los cromosomas, parece ligarse a un aumento de la insulina conjugada y una menor cantidad de insulina libre, que es la que participa en el metabolismo hidrocarbonado y lípido.

En estados iniciales, la cantidad de insulina libre aunque baja puede ser suficiente para metabolizar los ingresos de hidratos de carbono y para suplir los requerimientos celulares. En caso de mayor exigencia, dará lugar a las manifestaciones iniciales de diabetes. En el embarazo, esta situación se acompañaría de una mayor secreción de insulina, la que si persiste conjugada daría lugar a un aumento de esta hormona en la sangre del niño y produciría en él, que sí está capacitado para liberarla de su combinación lipoprotéica, un hiperinsulinismo. Este a su vez puede ser responsable como lo menciona el Dr. Castelazo, de la esplanomegalia y de la obesidad del recién nacido de diabético y este hallazgo está indicado de paso, la anormalidad en la utilización de insulina por la madre y su exceso circulante, aunque estudios más completos deberán precisar en el futuro este dato los que ojalá fueran realizados en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 1 del I. M. S. S.

La insuficiente cantidad de insulina útil en estos estadíos, aún con glicemias y tolerancias de la glucosa normales, se acompaña de una demanda mayor de insulina por mecanismos no bien conocidos, pero que posiblemente, a través de ellos, estipulen la secreción de insulina del niño en cuanto su páncreas empieza a responder a estos estímulos y que serán los responsables en ellos de la hiperplasia de los islotes que llegan a ser verdaderos continentes de Langherans, los que constituyen en sí mismo uno de los mejores elementos para el diagnóstico

anatómico de diabetes materna. Esta hiperplasia es también causa del aumento de la cantidad de insulina en el niño.

Sería muy interesante que en los casos de mortalidad perinatal, se determinase la frecuencia de esta hiperplasia, para conocer en cifras la importancia del factor diabetes en la mortalidad infantil en nuestro medio.

La anormalidad metabólica tanto del feto (exceso de insulina endógena y maternal) como de la madre (excesiva insulina conjugada inactiva) con menor utilización de la glucosa en los tejidos, produce anormalidades fetoplacentarias de las cuales conocemos su variada y trascendente gama que ha sido mostrada por el Dr. Castelazo y sus colaboradores en esta excelente revisión. La gravedad de estas complicaciones es dependiente seguramente de la gravedad de la alteración en el metabolismo intermedio, puesto que la mortalidad y morbilidad materna y la infantil decrecen aún en las formas severas de diabetes con el adecuado control de la alteración metabólica más que con el antiguo concepto de la terapéutica a base de hormonas sexuales.

Es importante poder precisar en la práctica obstétrica la frecuencia con que uno tiene a su cargo pacientes con constitución diabética y que ameriten un control adecuado de su padecimiento, no sólo en lo que se refiere a su diabetes, insulina, ejercicio, reducción de peso, sino a la aceleración de la fecha del parto y a los cuidados del recién nacido que habitualmente cuando fallece lo es por causas susceptibles de tratamiento.

De ahí, que el trabajo presentado nos brinde la oportunidad de recalcar la seriedad que en la práctica diaria tiene la diabetes en la frecuencia de partos prematuros, abortos, muertes intrauterinas y toxemias y los nuevos conceptos que permiten considerar a una mujer con constitución diabética como expuesta a estos mismos peligros, aún en ausencia de una franca diabetes o de curvas positivas de tolerancia a la diabetes por esto es muy importante precisar en la historia obstétrica o en el estudio clínico, la importancia de los factores hereditarios, los antecedentes de fetos grandes, el consumo periférico de glucosa (por la diferencia entre sangre venosa y capilar), la dosificación de insulina y la determinación de las cifras de insulina libre y conjugada. Al parecer también, las alteraciones iniciales en las paredes capilares son un buen indicio de la constitución diabética de la paciente, en particular el estudio de las venas conjuntivales por microscopía conjuntival o del estudio de los capilares por microscopía electrónica de biopsias de piel tomadas del lóbulo de la oreja que muestran también estas lesiones.

Estos datos, quizá más importantes de precisar que la simple glicemia en ayunas o la glucosuria permiten disminuir la mortalidad o las complicaciones del embarazo, tan frecuentes en enfermas que tienen la desgracia de no tener una franca diabetes, pero sí tienen una constitución diabética que altera los procesos metabólicos indispensables para garantizar un embarazo normal.