

Muerte fetal en madre diabética

Karla Parodi¹, Sophie José²

Resumen

El riesgo aumentado de muerte fetal in útero ha sido reconocido como una complicación de la diabetes. Este riesgo es más frecuente en las mujeres con diabetes pre gestacional. Sin embargo, puede ocurrir tanto con la diabetes pregestacional, como con la diabetes gestacional. La fisiopatología de la muerte fetal en embarazos de mujeres diabéticas es compleja y parece ser multifactorial. Las anomalías vasculares placentarias en embarazadas con diabetes se traducen en mayor paso de glucosa al feto. Al considerar causas de óbito en la madre diabética, se conoce que la hiperglicemia y el escaso control metabólico contribuyen de manera significativa a eventos que llevan a la muerte fetal in útero. Estudios en animales demuestran que los cambios metabólicos, especialmente hiperglucemia, en combinación con grados mínimos de hipoxemia dan como resultado acidosis láctica y muerte fetal. La hiperinsulinemia resulta en depósitos de glucógeno en el miocardio que se convierten en miocardiopatías, lo cual podría considerarse como una posible causa de la muerte inexplicada en fetos de madres diabéticas. Entre los principales hallazgos patológicos, consistentes con una mala perfusión útero placentaria, están los infartos placentarios, la maduración acelerada de las vellosidades y las lesiones vasculares maternas como la vasculopatía decidua. Esta mala perfusión se debe al descenso en el flujo sanguíneo en las arterias uterinas, que se asocia a la restricción del crecimiento y la muerte fetal.

Palabras clave

Diabetes gestacional, diabetes mellitus, embarazo, muerte fetal, óbito, hiperglicemia.

■ INTRODUCCIÓN

La muerte fetal constituye un acontecimiento traumático para los padres, así como para su entorno familiar y social. Es un evento poco frecuente, pero de gran repercusión afectiva. Precisamente, uno de los eventos más dramáticos que debe enfrentar el médico que atiende a una embarazada, es encontrarse con la muerte del feto durante la gestación. En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, se trata de un hallazgo y por tanto, no de un evento previsto.(1)

La estrategia propuesta para disminuir la muerte fetal in

1. Karla Parodi. Ginecóloga y obstetra. Universidad Autónoma de Honduras.

2. Sophie José. Ginecóloga y obstetra. Universidad Autónoma de Honduras.

Autor corresponsal: Dr. Sophie José,
Correo electrónico: drsophiej@hotmail.com

útero inicia con identificar y tratar los factores de riesgo. Entre los factores de riesgo más importantes están las patologías crónicas maternas, entre ellas la diabetes mellitus.(2) La diabetes es una de las complicaciones médicas más comunes del embarazo y es la complicación metabólica más frecuente ya que afecta a más de 10% de las embarazadas mayores de 25 años. En el 90% de los casos la diabetes se manifiesta por primera vez durante el embarazo (diabetes gestacional) y en el restante 10% lo precede (DM tipos 1 y 2).(3)

La frecuencia de la diabetes se ha duplicado en la última década en forma paralela a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades modernas.(4) La obesidad en el embarazo es cada vez más común a nivel mundial. Las mujeres obesas tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones, como la diabetes, durante el embarazo.(5) El riesgo de desarrollar diabetes aumenta 1,3–3,8 veces en

mujeres obesas en comparación con mujeres con índice de masa corporal (IMC) normal.(6)

■ DESARROLLO Y DISCUSIÓN

En México, de acuerdo con cifras del 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos mexicanos mayores de 20 años fue de 71,3 por ciento. La prevalencia de obesidad es más alta en el sexo femenino. El grupo poblacional con mayor crecimiento de la obesidad es el de mujeres entre 20 y 29 años; por tanto, se estima que un número creciente de embarazos tendrá complicaciones relacionadas a la obesidad, como la diabetes gestacional. En las mujeres latinas con obesidad se ha presentado un riesgo mayor de padecer diabetes en comparación con el resto de las mujeres de otras razas.(7)

El riesgo aumentado de muerte fetal in útero ha sido reconocido como una complicación de la diabetes. Este riesgo es más frecuente en la diabetes pre gestacional, sin embargo, puede ocurrir en la diabetes gestacional. Muertes fetales inesperadas todavía ocurren en embarazadas diabéticas a pesar de los métodos modernos de vigilancia fetal. Existe evidencia de que las muertes fetales tardías en los embarazos diabéticos están asociadas con hipoxia intrauterina crónica.(8)

Persson y colaboradores compararon los resultados perinatales en embarazos complicados con diabetes mellitus tipo 1 con los de la población general (no diabética) entre 1991 y 2003 y encontraron que la tasa de muerte fetal y la tasa de mortalidad neonatal precoz fue 5 y 3 veces mayor en las pacientes diabéticas que en la población no diabética.(8) Ante datos tan contundentes en cuanto a la prevalencia de diabetes y su asociación con la muerte fetal in útero nos vemos en la obligación de dilucidar el mecanismo a través del cual se mueren los fetos de madres diabéticas.(8)

Las complicaciones maternas del embarazo tales como diabetes y la muerte fetal in útero han sido asociadas a anomalías vasculares placentarias. Es por esta razón que se debe iniciar con lo más fundamental para entender el ambiente intra-útero al que están expuestos los fetos de madres diabéticas. En el primer trimestre el citotrofoblasto migra para formar sitios de anclaje y así establecer adherencia placentaria. Subsecuentemente, las conexiones vasculares entre la circulación materna y el espacio intervilloso se establecen mediante angiogénesis. A partir de ese momento, se pueden abastecer las demandas de nutrientes y oxígeno. La función vascular se diferencia al formar el trofoblasto vellosos, que provee la interfase de intercambio de nutrientes y consiste en una capa microvellosa materna y una capa fetal basal.(9)

Conocer sobre la existencia de la capa materna de microvellosidades y la capa fetal basal es esencial para entender que sucede entre la madre diabética, la placenta, el transporte de glucosa y el feto. El transporte de glucosa

se lleva a cabo mediante difusión simple por transportadores de la familia de los GLUT. Se conocen 6 tipos de estos transportadores. En esta revisión interesa mencionar la ubicación del GLUT1, el cual se encuentra presente en las vellosidades placentarias con una distribución asimétrica. El fenómeno de distribución asimétrica se refiere a que el mayor grado de expresión de transportadores se da en la membrana microvellosa en comparación con la membrana basal. Esta distribución asimétrica asegura mayor transporte en la superficie microvellosa que en la membrana basal del lado fetal. Esta asimetría tiene consecuencias fisiológicas para el transporte de glucosa ya que la capacidad de transporte de la membrana basal es mucho menor que la membrana microvellosa. Sin embargo, en pacientes diabéticas la hiperglicemia materna altera la expresión en sus receptores

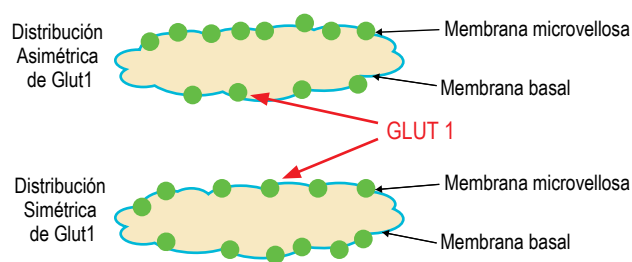


Figura 1. Distribución asimétrica y simétrica de los transportadores en las membranas microvellosa y basal. Tomado de: Illsey NP. *Glucose Transporters in Human Placenta*.(10)

a este nivel, modificando la asimetría descrita, condicionando una simetría en la distribución de transportadores y permitiendo el paso libre de glucosa materna hacia el lado fetal. Se describe así un incremento significativo en la expresión de GLUT1 en la membrana basal y el transporte de glucosa de la membrana basal sincicial, a nivel de la membrana microvellosa, la expresión y actividad de GLUT1 no se afecta (figura 1). Esto se traduce en un mayor flujo de glucosa para el feto.(10)

La fisiopatología de la muerte in útero en embarazos de mujeres diabéticas es compleja y parece ser multifactorial. Al considerar causas de óbito en la madre diabética se conoce que la hiperglicemia y el pobre control metabólico contribuyen de manera significativa a eventos que llevan a la muerte fetal in útero. Los cambios metabólicos, especialmente hiperglucemia, en combinación con grados mínimos de hipoxemia dan como resultado acidosis láctica y muerte fetal en estudios en animales.(11)

HIPERGLICEMIA

La hiperglicemia materna resulta en hiperglicemia fetal, la cual sobre estimula las células beta del páncreas fetal causando hiperinsulinemia fetal. Altos niveles de insulina fetal y de glucosa, amino-ácidos y lípidos resulta en mitogénesis en los adipocitos y acumulo de grasa. Esto resulta en crecimiento fetal desproporcionado lo cual incrementa la demanda fetal de oxígeno. Estos efectos se asocian con tasas metabólicas elevadas que pueden

provocar hipoxia fetal.(12)

HIPERINSULINEMIA

La sangre fetal durante el embarazo en madres diabéticas ha demostrado acidemia e hiperlactinemia significativas, incluso en ausencia de hipoxia fetal. Por consiguiente, hay una considerable asociación entre la concentración de insulina en el plasma fetal, y el grado de acidemia fetal. La hiperlactinemia ocurre porque la capacidad del metabolismo oxidativo en el feto ha disminuido y hay baja actividad de piruvato deshidrogenasa. Una hiperglicemia severa es caracterizada por acidemia e hipoxemia. En caso de que la hiperglicemia no sea tan significativa, se asociará a una acidemia sin hipoxemia. Bradley y colaboradores en un estudio de madres diabéticas encontraron desviaciones en el pH de sangre fetal y del lactato plasmático, con acidosis importante en el tercer trimestre. Estos hallazgos indican que muchas de estas muertes fetales inexplicadas pueden estar asociadas al acumulo de ácido láctico fetal como resultado de hiperinsulinemia, que lleva a un metabolismo anaerobio con consecuente hipoxia y acidosis. (13)

HIPOGLICEMIA

El 75% de las mujeres diabéticas en tratamiento durante el embarazo experimenta al menos un episodio de hipoglicemia. Conociendo que la glucosa es un sustrato para el crecimiento y el desarrollo fetal, es razonable especular que hipoglicemia materna persistente resulta en un flujo uteroplacentario disminuido.

HIPOXIA

La adaptación fetal a hipoxia crónica resulta en niveles altos de eritropoyetina. En apoyo al concepto de que la hipoxia ocurre en fetos de madres diabéticas esta una fuerte correlación entre HbA1c y las concentraciones de eritropoyetina en el cordón umbilical.(12) Al perderse el equilibrio entre la demanda de oxígeno por parte del feto y el aporte de oxígeno aparecen hipoxia placentaria y acidosis metabólica fetal. La hipoxia fetal regula la producción de óxido nítrico un potente vasodilatador, lo cual genera dilatación en los vasos de las vellosidades. Estos vasos no logran madurar por lo que la placenta no puede abastecer al feto en rápido crecimiento.

CORAZÓN FETAL

En autopsias de fetos de madres diabéticas se ha encontrado cardiomegalia, así como septum interventricular engrosado. También se ha observado que estos fetos tienen corazones de mayor peso y con paredes de mayor grosor. Estos corazones relativamente más pesados que en fetos de madres no diabéticas reflejan hipoxia fetal crónica. Los niveles elevados de insulina resultan en depósitos de glucógeno en el miocardio. Muchos de estos fetos experimentan miocardiopatías, lo cual podría considerarse como una posible causa de la muerte inexplicada en fetos de madres diabéticas.(14)

Se han estudiado también las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético en recién nacidos de madres con DM tipo 1, los recién nacidos de madres diabéticas con niveles de glucosa sub-óptimos (HbA1c>6.2%) antes del parto tuvieron concentraciones plasmáticas mayores que los recién nacidos de madres sanas. Es importante destacar que un mal control glicémico por sí mismo aumenta el gasto cardíaco en aproximadamente un 10% en madres con diabetes y es posible que el aumento en la secreción del péptido comentado, en fetos de dichas pacientes, refleje una mayor pre o postcarga, atribuible a hipervolemia fetal. Existe un estudio en el cual se documentaron niveles elevados de péptido natriurético y troponina T, en fetos de madres con descontrol metabólico, siendo la troponina T un marcador de daño miocárdico. En este estudio dichos marcadores se obtuvieron de sangre fetal de cordón umbilical, dichos marcadores correlacionaron positivamente en estas pacientes encontrándose concentraciones elevadas en las que tenían mal control glicémico no solo durante el embarazo sino durante el primer trimestre de la gestación. Todo esto se traduce en disfunción cardíaca en estos fetos, lo que puede contribuir y favorecer la muerte fetal intrauterina en embarazos con niveles subóptimos de glucosa.(15)

ESTRÉS OXIDATIVO

La diabetes se asocia a un desequilibrio entre factores prooxidantes y antioxidantes, favoreciendo la presencia de los prooxidantes (figura 2). El estrés oxidativo resultante se asocia a modificación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, alterando su estructura y función convirtiéndolos en una amenaza para los sistemas biológicos. El estrés oxidativo durante el embarazo se asocia a resultados adversos, incluyendo muerte fetal. En diabetes, los radicales libres se producen como resultado de una exposición prolongada a la hiperglicemia. Estudios por Wentzel y colaboradores reportan que la hiperglicemia lleva a mayor estrés oxidativo. Utilizando este modelo los

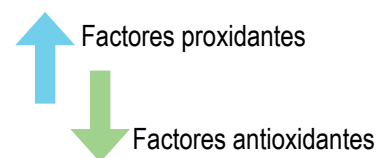


Figura 2 Desequilibrio de factores pro- y antioxidantes con predominio de los oxidantes.

investigadores suplieron las dietas de ratas diabéticas con dos antioxidantes, vitamina C y E y encontraron que estos animales se comportaron como ratas no diabéticas. Estos datos indicaron que el tratamiento antioxidante disminuye el daño asociado a los radicales libres comprobando así, que el daño efectivamente genera estrés oxidativo. Estudios en animales han mostrado que la hiperglicemia fetal crónica incrementa el estrés oxidativo fetal y disminuye la oxigenación arterial. La hipoxia prolongada es un mayor estímulo para la producción de eritropoyetina fetal y eritropoyetina en líquido amniótico, la cual se encuentra elevada en embarazos de diabéticas.(16)

Una vez conocida la secuencia de eventos metabólicos implicados en la muerte fetal en madres diabéticas, es importante conocer que sucede a nivel placentario. En mujeres diabéticas con complicaciones microvasculares el insulto placentario ocurre en etapas tempranas de la gestación, durante la invasión trofoblástica de las arterias espirales. Las altas concentraciones de glucosa también llevan a exceso de especies reactivas de oxígeno. La presencia de estas especies puede resultar en muerte celular y daño tisular, influyendo negativamente en el desarrollo placentario. Una escasa invasión trofoblástica o una invasión muy superficial resultan en flujo uteroplacentario disminuido y mayor resistencia en los vasos uterinos. La invasión superficial resulta en remodelación disminuida de las arterias espirales, que luego resulta en una pobre diferenciación vellosa y pobre maduración. Esta situación genera placentas pequeñas, fetos restringidos, preeclampsia, desprendimiento prematuro de la placenta, condiciones que contribuyen a la fisiopatología del óbito.

La placenta se encuentra en un continuo estado de desarrollo a lo largo del embarazo con períodos de angiogénesis ramificante, angiogénesis no ramificante, diferenciación trofoblástica y formación sincicial. Ante la exposición a condiciones intrauterinas adversas la placenta cambia la cantidad de nutrientes y oxígeno transportada al feto, a tal punto, que el desarrollo fetal se ve alterado.(17)

En madres con diabetes se han encontrado características patológicas relacionadas con mala perfusión uteroplacentaria. Esta mala perfusión se debe al descenso en el flujo sanguíneo en las arterias uterinas asociada a la restricción del crecimiento y a la muerte fetal. Entre los principales hallazgos patológicos consistentes con mala perfusión útero-placentaria están los infartos placentarios,

la maduración acelerada de las vellosidades y las lesiones vasculares maternas como vasculopatía decidual.(18)

En forma general, podemos decir que la hiperglicemia materna conduce a hiperglicemia fetal, que a su vez desencadena un hiperinsulinismo fetal para poder mantener los niveles de glucosa en el plasma fetal dentro de rangos fisiológicos. La insulina en el feto puede dar lugar a acidosis metabólica. Ante la acidosis metabólica que no logra ser compensada; el estrés oxidativo secundario a hiperglicemia, que causa disminución en la oxigenación; junto con la hipoxia crónica generada por una placentación anómala, finalmente el feto muere (Figura 3).(19)

■ CONCLUSIONES

De acuerdo con los puntos evaluados en este ensayo es evidente que la hiperglicemia es probablemente uno de los factores más importantes implicados en la muerte fetal. Aun así, es importante señalar que entre un 25% y un 60% de estas muertes siguen siendo inexplicadas.(19) Todos los efectos en el ambiente uterino de la madre diabética van a depender de cuando ocurra el insulto en la gestación. Si la alteración en el control glicémico sucede como ocurre en la diabetes gestacional, los efectos van a influir en los procesos placentarios tardíos. Por el contrario, si el embarazo sucede en una paciente con diabetes pregestacional la alteración en la función placentaria aparecerá desde el primer trimestre, produciendo cambios en la invasión trofoblástica.

El ambiente hostil in útero condicionado por alteraciones que surgen en la madre diabética desencadenan en el feto mecanismos de defensa principalmente a la hipoxia. La hiperglicemia materna conduce a hiperglicemia fetal, que, a su vez, desencadena un hiperinsulinismo fetal. La insulina en el feto puede dar lugar a acidosis metabólica. Ante la acidosis metabólica que no logra ser compensada, el estrés oxidativo secundario a hiperglicemia causa disminución en la oxigenación, junto con hipoxia crónica generada por una pobre placentación. Es importante resaltar que la secuencia de eventos que llevan a la muerte fetal en la madre diabética rara vez son generados por un evento agudo, sino más bien por daños tempranos y crónicos, que, al no poder ser compensados, finalmente llevan a la muerte in útero.

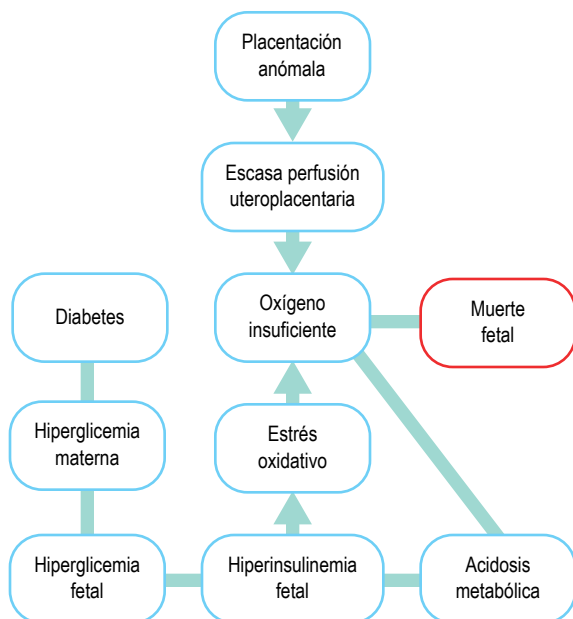


Figura 3 Mecanismos de acidosis metabólica fetal en madres con diabetes.

Stillbirth in diabetic mothers

Abstract

The risk of increased fetal death in uterus has been recognized as a complication of diabetes. This risk is more frequent in women with pre-gestational diabetes; however, it can occur both in pre-gestational diabetes, as well as in gestational diabetes. The pathophysiology of stillbirth in pregnancies of diabetic women is complex and appears to be multifactorial. Placental vascular abnormalities in pregnant women with diabetes entail a greater passage of glucose to the fetus. When considering causes of stillbirth in the diabetic mother, it is known that hyperglycemia and poor metabolic control are important events that lead to fetal death in utero. Studies in animals show that metabolic changes, specially

hyperglycemia, in combination with minimal degrees of hypoxemia, result in lactic acidosis and fetal death. Hyperinsulinemia results in accumulations of glycogen in the myocardium that become cardiomyopathies, which could be considered as a possible cause of unexplained death in fetuses of diabetic mothers. Among the main pathological findings consistent with poor placental uterine perfusion are placental infarcts, accelerated villous maturation and maternal vascular lesions such as decidual vasculopathy. Poor perfusion is due to decrease in blood flow in the uterine arteries associated with restriction of fetal growth and death.

Keywords

Gestational diabetes, diabetes mellitus, pregnancy, fetal death, death, hyperglycemia.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Pons A, Sepúlveda E, Leiva J, Rencoret G, Germain A. Muerte Fetal. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25:908–16.
2. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377:1331–40.
3. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12:23–36.
4. García GC. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex.* 2008; 242:48–56.
5. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001; 91:436–40.
6. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25:1862–8.
7. Flores Padilla L, Solorio Páez I, Melo Rey M, Trejo Franco J. Embarazo y obesidad: riesgo para desarrollo de diabetes gestacional en la frontera del norte de México. *Gaceta Méd México.* 2014; 150:73–8.
8. Hussen H, Moradi T, Persson M. The risk of type 1 diabetes among offspring of immigrant mothers in relation to the duration of residency in Sweden. *Diabetes Care.* 2015; 38:934–6.
9. Kaufmann P, Scheffen I. Placental development. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology.* Philadelphia: WB Saunders, 1998:59–70.
10. Illsey NP. Glucose Transporters in Human Placenta. *Placenta* 2000; 21:14–22.
11. Reece EA, Coustan DR. Perinatal morbidity and mortality. Diabetes mellitus in pregnancy: principles and practice. New York: Churchill Livingstone; 1988. p. 537–45.
12. Widness J, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in type1 diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33:378–83.
13. Bradley RJ, Brudenell JM, Nicolaidis KH. Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991; 8:464–8.
14. Starikov R, Dudley D, Reddy U. Stillbirth in the Pregnancy Complicated by Diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15:11.
15. Mathiesen E, Ringholm L, Damm, P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Prac Res Clin Obstet and Gynaecol* 2011; 25:105–11.
16. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome – a review. *Placenta* 2000; 25(suppl A): S72–78.
17. Monteiro L, Norman J, Rice G, Illanes S, Fetal programming and gestational diabetes mellitus, *Placenta* 2016; 48, Suppl 1: S50–S60.
18. CG Kaplan. Fetal and maternal vascular lesions, *Semin. Diagn Pathol.* 2007; 24:14–22.
19. Ptacek I, Sebire N, Man J, Brownbill P, Heazell AE. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta* 2014; 35:52–62.

Recibido: 28 septiembre 2018
Revisado: 29 octubre 2018
Aprobado: 5 noviembre 2018

Lowering lactose and carbs in milk does not help severely malnourished children

www.sciencedaily.com/releases/2019/02/190226144344.htm

• ScienceDaily, 26 February 2019.

Treating hospitalized, severely malnourished children with a lactose-free, reduced-carbohydrate milk formula does not improve clinical outcomes, according to a study in *PLOS Medicine*.

The two groups: 418 children that received the standard formula and another (425) the modified formula (without

lactose and other sugars reduced) did not differ significantly in how long it took to stabilize their condition. The results support use of the current milk formulation rather than a lactose-free formula.

Journal Reference: Bandsma RHJ, Voskuil W, Chim-

wezi E, Fegan G, Briend A, Thitiri J, et al. A reduced-carbohydrate and lactose-free formulation for stabilization among hospitalized children with severe acute malnutrition: A double blind, randomized controlled trial. *PLOS Medicine*, 2019; 16 (2): e1002747 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002747