

Artículo especial

El dilema del hijo de madre diabética. Evolución, pasado, presente y futuro

The infant of diabetes mother dilemma.

Changes, past, present and future

Dres. Eduardo Halac*, José M. Olmas**, Cristina O. Ottino* y José M. Paisani*

Palabras clave: hijo de madre diabética, diabetes y embarazo, hipoglucemia, macrosomía, pronóstico evolutivo.

El hijo de madre diabética (HMD) ha sido objeto de muchas investigaciones perinatales en los últimos 40 años. Su actual probabilidad de sobrevida y la mejor comprensión de su fisiopatología han creado un dilema aparente: como en otras situaciones fisiopatológicas reseñadas en la "hipótesis" de Barker, la evolución hacia la vida adulta parece ir acompañada de una serie de asociaciones relacionadas con el período fetal y neonatal.¹ Rabelais (1483-1553), en su obra *Gargantúa y Pantagruel*,² describe el volumen de Pantagruel al nacer como tan gigantesco, "que el parto no pudo lograrse sin sofocar a su madre". Pantagruel, desde su nacimiento hasta su adultez, es casi un espejo de la evolución de los HMD.

Budin,³ en *Le nourisson*, no describe selectivamente a estos niños quizás por el fracaso que las gestaciones diabéticas tenían a comienzos del siglo XX. Fabre,⁴ cita al HMD como ejemplo de la distocia de hombro de causa fetal y describe una gestante diabética, cuyo feto de tamaño excesivo muere *in utero* y se extrae por basiotripsia. En 1939, Allen⁵ describe al HMD en su trabajo sobre "glucosurias" del embarazo y es el primero en asociar diabetes materna con tamaño fetal excesivo. Ese año, Koff y Potter⁶ publican su experiencia en Chicago, con neonatos de 4,5 kg.

En 1959, Farquhar⁷ presenta su referencia clásica del HMD, que brilla por su cuidada perfección descriptiva: "...estos niños se parecen unos a otros como hermanos gemelos. Descansan sobre sus espaldas, con sus brazos hacia arriba, reso-

plando, pletóricos, como si tan sólo quisieran reposar y reponerse, luego de haber sido atiborrados de comida por una anfitriona insistente. Al observarlos, se piensa que estos niños provienen del terrible caldero de la diabetes mellitus, que los somete a indiscreciones metabólicas de las que sabemos poco y nada. Desconocemos qué futuro les espera, pero pensamos que si existe, ha de ser uno lleno de dificultades y siempre cuesta arriba."

Pedersen incluye en su texto un capítulo dedicado a explicar la macrosomía fetal según su hoy famosa hipótesis de la hiperinsulinemia.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Interpretar la incidencia y la prevalencia de la diabetes mellitus es difícil. Coexisten variables étnicas, socioeconómicas y demográficas. Serantes estima que 1/1.000 embarazos se complica con diabetes en la población argentina.⁹ La Sociedad Argentina de Diabetes¹⁰ sugiere una prevalencia variable entre 1% y 15%, según metodología y subgrupos poblacionales. Nuestro grupo,^{11,12} al estudiar factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional (DMG) en una cohorte de 3.200 embarazadas elegidas al azar, encontró 181 (6%) pacientes. La adición de uno o más factores de riesgo (obesidad, historia familiar, antecedentes de DMG) elevó la tasa hasta 13,6%; ambas cifras concuerdan con las de otros autores. En una población hospitalaria, la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 en embarazadas, varía entre 2,5% y 5%, sin considerar variaciones biológicas ni étnicas o sociodemográficas.¹¹

En Estados Unidos, estimaciones poblacionales a nivel nacional y en comunidades locales, sugieren que las tres

* Unidad Perinatal Esperanza.

* Cátedra de Pediatría. Universidad Nacional de Córdoba.

** II Cátedra de Obstetricia y Perinatología. Universidad Nacional de Córdoba.

Correspondencia:
Dr. Eduardo Halac
eduardohalac@yahoo.com.ar

Recibido: 4-11-2007

Aceptado: 5-12-2007

formas clínicas de diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2, y gestacional) complican al 1-15% de todos los embarazos.^{13,14}

EL PROBLEMA DEL CRECIMIENTO ABERRANTE: MACROSOMÍA Y RCIU

La palabra macrosomía deriva del griego *macros* (grande) y *soma* (cuerpo). Su traducción clínica es *aumento del tamaño corporal*, pero se ha usado de diferentes maneras en relación al HMD. Desde Pedersen se acepta que en los hijos de madres diabéticas la macrosomía indica aumento del tamaño corporal y de los órganos internos, especialmente el hígado y el corazón, con la notable excepción del cerebro.⁸ La epidemiología utiliza diferentes definiciones basadas en el peso al nacer: la más común es cualquier peso > 4 kg, o > 4,5 kg, pero ninguna de ellas permite discriminar poblaciones diferentes. Tampoco permiten separar efectivamente al neonato HMD del sano constitucionalmente grande. Un HMD nacido de una diabética gestacional mal diagnosticada y controlada puede pesar 3,8 kg, en la semana 35^{ta} de gestación; en sentido estricto, no se lo puede definir como "macrosómico" (≥ 4 kg), aunque su peso exceda ya el percentilo superior para su edad gestacional.

La palabra "macrosomía" es confusa; se suele emplear como sinónimo de "grande para la edad gestacional" (GEG), pero ambos vocablos no son sinónimos.

Las curvas argentinas de crecimiento intrauterino de Halac y cols.,¹⁵ muestran un punto de corte diferente que las diseñadas por Lejarraga y Fustiñana.¹⁶ En ambas, el peso de 4 kg, al nacer, entre las semanas 38 y 42, se mantiene por debajo del percentilo superior (95 y 97, respectivamente), por lo que ese peso sería inconsistente para definir macrosomía o GEG en neonatos argentinos nacidos a término.

En ambas curvas, en cambio, los pesos $\geq 4,5$ kg, sí exceden claramente a sus percentilos superiores. Las curvas de Dameno, de uso menos frecuente, fueron empleadas por Serantes⁹ en su intento por caracterizar la macrosomía del HMD en nuestro país.

En un estudio poblacional de dos años,¹⁷ realizado en Córdoba entre 1991 y 1993, la media de pesos al nacer (a término) entre 11.620 neonatos vivos, fue 3.472 ± 318 g para varones y 3.204 ± 267 g para mujeres. La relación varón: mujer fue 0,9:1. Se definió el "alto peso" al nacer como cualquier peso superior al percentilo 95 de las tablas de Halac y cols. Un total de 304 (2,6%) neonatos eran de alto peso. Entre ellos, 224 (74%) eran sanos, normales, y considerados como constitucionalmente grandes.

Encontramos diabetes gestacional en 40 neonatos (13,1%), y diabetes previa en 8 neonatos grandes (2,6%); 12 pacientes (3,9%) eran hijos de madres obesas. La relación varón: mujer fue 2,1:1, pero no hubo diferencias de género significativas entre los valores absolutos de peso de nacimiento en el grupo de alto peso. Estos datos, tomados sobre una población de nivel socioeconómico bajo, sugieren que el alto peso al nacer ocurre a tasas fijas, independientemente del nivel de clase social. Multíparas y madres que habían tenido hijos grandes eran más proclives a tener hijos grandes; este hecho ha sido notado por Langer.¹⁸

Existen excelentes revisiones sobre los factores reguladores del crecimiento intrauterino.¹⁹⁻²¹ El impacto que el crecimiento fetal aberrante puede tener sobre la morbilidad perinatal fue revisado por nuestro grupo.²²

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

La hiperinsulinemia fetal aumenta el consumo celular de glucosa y facilita la incorporación de aminoácidos a las proteínas; en las gestaciones diabéticas, reduce el catabolismo proteico. En las últimas 12 semanas del embarazo diabético mal controlado, el feto depositará 60% más tejido graso que el feto normal.^{23,24}

La insulina promueve el crecimiento fetal humano.⁹ Su acción anabólica se nota a partir de la semana 20 de gestación; la hormona se reconoce en las semanas 8-10. Los receptores hepáticos para insulina aparecen entre las semanas 19-25, pero su afinidad por la hormona es máxima en el tercer trimestre. La macrosomía se asocia con el antecedente de hijos macrosómicos previos, con la obesidad previa al embarazo actual y, también, con el embarazo prolongado.¹¹⁻¹²

El crecimiento de los fetos GEG no HMD difiere del de los GEG HMD. La grasa subcutánea supera el 15% del peso corporal total del HMD y su distribución asimétrica, que rodea tórax y abdomen, pero también la cintura escapular, puede explicar la mayor incidencia de distocia de hombros en estos fetos. Varios investigadores describen este aspecto del HMD en comparación con el de neonatos constitucionalmente grandes.²⁵ Vohr²⁶ sugiere que este patrón persiste hasta el año de vida.

La controversia sobre la mayor incidencia de transposición de grandes vasos, coartación de aorta y comunicación interventricular aún persiste. Nuestra experiencia sugiere que la transposición de grandes vasos es más frecuente en el HMD.²⁷

En lugar del crecimiento excesivo, algunos HMD exhiben retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).²⁸

En estos casos, interviene la leptina, un cooperador que regula el transporte de aminoácidos y ácidos grasos, y que se constituye en un biomodulador de las proporciones y contenido de grasa corporal total en el feto.²⁸

FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA

La morbimortalidad es más elevada en el HMD que en los hijos de embarazadas sanas.²⁹

Las complicaciones perinatales derivan del insuficiente control glucémico materno durante períodos críticos de la gestación. En la etapa periconcepcional y hasta la mitad del primer trimestre, existe predisposición al aborto espontáneo, restricción precoz del crecimiento fetal y malformaciones congénitas graves. En el segundo trimestre, se observan con mayor frecuencia hipertensión inducida por el embarazo (HIE), parto prematuro y malformaciones menores.²⁹

En el tercer trimestre, sobresalen la macrosomía y sus complicaciones consecutivas: distocias, trauma de nacimiento y mayor tasa de cesáreas.²⁹ La hiperglucemia materna en este último trimestre se correlaciona con hipoglucemia neonatal, dificultad respiratoria y cardiomiopatía con hipertrofia septal asimétrica (HSA). Es posible que el metabolismo alterado del tercer trimestre se relacione con hipoxemia fetal, que se manifiesta como asfixia perinatal, alteraciones del bienestar fetal y, también, con la muerte fetal o neonatal.²⁹ La hiperglucemia durante el trabajo de parto, agrava el riesgo de hipoglucemia neonatal y se asocia con reducción de los puntajes de Apgar.²⁹

La fisiopatología de las respuestas clínicas en el HMD depende también de las etapas del embarazo. Al respecto, Pedersen⁹ concibió una hipótesis (que hoy lleva su nombre), que se verifica en seres humanos y varios modelos animales. Curiosamente, los efectos de la hiperglucemia materna difieren según ocurran antes de la semana 20 o después de ella. Durante la etapa embrionaria y fetal precoz, el páncreas del feto humano no secreta insulina en respuesta al estímulo hiperglucémico,²⁹ por ende, la hiperglucemia fetal no se acompaña de hiperinsulinismo. Freinkel,³⁰ al incluir su concepto de teratogenia mediada por combustibles, expande la hipótesis de Pedersen.

El HMD presenta mayor riesgo de malformaciones graves, como el síndrome de regresión caudal, exclusivo de la embriopatía diabética. Desde su descripción inicial,³¹ no se han observado casos idénticos en fetos nacidos de mujeres no diabéticas.

El "síndrome del colon izquierdo hipoplásico", no es una verdadera malformación, ya que se resuelve espontáneamente en poco tiempo.³² Las malformaciones menores, cuya incidencia es mayor en el HMD, ocurren después de la embriogénesis. Ello explica la ausencia de malformaciones mayores en hijos de diabéticas gestacionales, puesto que el desorden se instala una vez concluida la organogénesis. García-Patterson y cols., presentan datos epidemiológicos recientes que sugieren un 6% de riesgo de malformaciones menores y un 3,8% de defectos mayores. Los autores las vinculan directamente al índice de masa corporal pregestacional de la madre y a la gravedad de la diabetes.³³ La confirmación de estos datos obligará a revisar la fisiopatogenia de la embriopatía diabética.

EL PROBLEMA DEL FUTURO DEL HMD

La sobrevida actual de estos niños excede el campo de la vida pediátrica. Los estudios realizados por Pettitt y cols., en la reserva de indios Pima, son la base del conocimiento de la evolución posneonatal de los HMD.^{34,35}

Estos individuos exhiben la mayor incidencia mundial de diabetes de tipo 2.³⁴ Su seguimiento longitudinal, desde 1965, sugiere hoy que los neonatos HMD, tanto macrosómicos como con RCIU, tienen 8 veces más riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 antes de los 12 años de edad y 10 veces más antes de los 30 años de edad. Estas cifras incluyen a las jóvenes Pima en edad fértil. Estos niños desarrollan obesidad preadolescente, que se mantiene hasta la adultez, en casi 94% de ex-HMD, pero sólo en 64% de las personas no HMD. Cifras similares se han comunicado para la hipertensión arterial esencial en niños y jóvenes Pima.³⁴ En hermanos discordantes, uno nacido antes del inicio de la diabetes materna y otro después, tanto en indios Pima como en habitantes hispanoamericanos de Chicago, la frecuencia de diabetes, hipertensión arterial y obesidad mostró riesgos relativos hasta 4 veces superiores para los hermanos nacidos después.³⁶ Resultados similares se detectaron en otras comunidades y en Japón.³⁷

¿LA DIABETES, ATRAE MÁS DIABETES?

La frecuencia creciente de la diabetes pediátrica parece asociarse al aumento de las gestaciones diabéticas y, también, con los pesos de nacimiento

(muy elevado o muy bajo) y con una alimentación iniciada con fórmula en lugar de leche materna.³⁷

Los efectos a largo plazo de las gestaciones complicadas con diabetes mellitus en sus diferentes formas clínicas no parecen extinguirse después del período neonatal.³⁷⁻³⁹ Parece necesario centrar el foco de los estudios epidemiológicos sobre el avance, en las edades pediátricas, de diabetes, obesidad, síndrome metabólico e hipertensión arterial, y en la posible contribución de la sobrevida (hoy más factible que en décadas anteriores) de un número importante de HMD que “arrastran” consigo su “pasado” de desarreglos metabólicos, sobre los que hoy sabemos mucho más, y cuya evolución, parece ir “siempre cuesta arriba”. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Barker DJL. Mothers, babies and health in later life. Edinburgo: Churchill Livingstone; 2004.
- Rabelais F. Gargantúa y Pantagruel. Barcelona: Editorial Juventud; 1975.
- Budin P. Le Nourisson: alimentation et hygiene. Enfants debiles et enfants nes á terme. Paris: Dion Editions; 1900.
- Fabre P. Manual de Obstetricia. Barcelona: Salvat; 1921. Págs. 650-651.
- Allen E. The glycosurias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 38: 982-5.
- Koff AK, Potter EL. The complications associated with excessive development of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 38:412-5.
- Farquhar JW. The child of the diabetic woman. *Arch Dis Child* 1959; 34:76-9.
- Pedersen J. La diabética gestante y su recién nacido. Problemas y tratamiento. Barcelona: Salvat Editores; 1981. Págs. 209-218.
- Serantes NA. Diabetes y embarazo. En: Ruiz M (ed): *Diabetes Mellitus*. Buenos Aires: Akadia; 1986. Págs. 343-63.
- Salzberg S, Glatstein M, Faingold C, et al. Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de la diabetes en embarazadas. *Rev Argent Diab* 2004; 38(2):60-74.
- Halac E, Olmas JM, Olmas RE. A risk prediction scoring system for gestational diabetes mellitus (GDM): Impact on neonatal outcomes. *Pediatr Res* 2000; 47(4):A 2370.
- Olmas JM. Tesis de Maestría en Salud Materno Infantil: “Detección de factores de riesgo en diabetes gestacional”. Universidad Nacional de Córdoba. 2000.
- Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus. En: Hod M, Jovanovic L, Di Rienzo GC, de Leiva A, Langer O (eds). *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Londres: Martin Dunitz. 2004.
- American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-9.
- Halac E, Arias ME, Halac J. Fetal Growth Rates in Argentina. *Clin Pediatr* 1982; 21:341-4.
- Lejarraga H, Fustiñana C. Criterios de diagnóstico y tratamiento: Gráficas de crecimiento. *Arch Argent Pediatr* 1986; 84:310-14.
- Halac E, Olmas JM, Rodríguez LA, et al. Epidemiology of high birth weight (HBW) in a low socioeconomic population: a redefinition of neonatal macrosomía. *Pediatr Res* 1994; 35(4) part 2. A 1615.
- Langer O, Berkus M, Huff R, et al. Does multiparity impact upon fetal weight? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(Abst):254.
- Mc Keown T, Marshall T. Influences on fetal growth. *J Reprod Med* 1976; 46:167-81.
- Lejarraga H. Crecimiento prenatal. *Rev Hosp Ital* 1982; 2:7-10.
- Vorherr H. Factors influencing fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:577-82.
- Olmas JM, Figueroa MJ, Zárate A, et al. Fisiopatología del crecimiento y desarrollo intrauterino: Impacto sobre la morbimortalidad perinatal. Comunicación científica 9. Nestlé, Buenos Aires; 1987. Págs. 2-31.
- Dar P, Gross S. Macrosomia: A genetic perspective. *Clinical Obstet and Gynecol* 2000; 43(2):298-308.
- Langer O. Fetal macrosomia: Etiological factors. En: Divon MY (ed): *Abnormal fetal growth*. Nueva York: Elsevier; 1991. Págs. 99-110.
- Modanlou H, Komatsu G, Dorchester W. Large-for-gestational age neonates: anthropometric reasons for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1982; 60:417-23.
- Vohr B, Mc Garvey S. Growth patterns of large-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants of diabetic mothers and control mothers at age 1 year. *Diabetes Care* 1997; 20:1066-72.
- Halac E. Trastornos cardiovasculares del hijo de madre diabética. En: Somoza JF, Marino B (eds) *Cardiopatías congénitas: cardiología neonatal*. Buenos Aires: Ediciones Don Bosco; 2007. Págs. 371-76.
- Baschat AA. Fetal growth restriction. En: Langer O (ed). *The diabetes in pregnancy dilemma*. Lanham: University Press of America; 2006 págs. 124-164.
- Mimouni FB, Mimouni Sheffer G, Mandel D. The infant of the diabetic mother: short term implications and management. En: Langer O (ed). *The diabetes in pregnancy dilemma*. Lanham: University Press of America; 2006. Págs. 182-199.
- Freinkel N. Banting lecture: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-5
- Passarge E, Lenz W. Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers: observations of further cases. *Pediatrics* 1966; 37:672-5.
- Davis WS, Campbell JB. Neonatal small left colon syndrome. Occurrence in asymptomatic infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1975; 129:1024-7.
- García-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(3):509-14.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1990; 6:1-27.
- Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Maternal-Fetal Med* 2000; 9:83-8.
- Pettitt DJ. Life span outcomes for the child of the diabetic mother. En: Langer O (ed). *The diabetes in pregnancy dilemma*. Lanham: University Press of America; 2006. Págs. 200-205.
- Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl. 2): B142-B149.
- Jovanovic L. Norbert Freinkel Lecture: The overfed fetus and the future. 61st Session. ADA. June 22-26, 2001.
- Lindsay RS. Birth weights remain high in children of diabetic women: UK study. *Obstet Gynaecol* 2006; 107:1297-1302.