



Conceptos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional

Marcelino Hernández Valencia,* Arturo Zárate*

RESUMEN

Los cambios en la acción de la insulina condicionan la adaptación del metabolismo materno para favorecer la disposición de los nutrientes que requiere el feto en su desarrollo; de esta forma se establece un estado de resistencia a la insulina que genera mayor producción de insulina a fin de compensar dicha resistencia. Sin embargo, las células-β del páncreas podrían estar lesionadas y ser insuficientes para compensar esta demanda. Las causas a las que se atribuye el desencadenamiento de la diabetes gestacional son: concentración elevada de las hormonas placentarias; péptidos producidos por el tejido adiposo, a los cuales se les ha asignado un factor de predicción para el desencadenamiento de resistencia a la insulina; efecto adverso de la mala nutrición en la vida intrauterina; autoinmunidad que se activa por el consumo de algunos nutrientes en la vida neonatal; procesos virales que aparecen en la niñez. Esto puede lesionar los islotes pancreáticos y volverlos deficientes para reaccionar a una sobrecarga metabólica como el embarazo.

Palabras clave: resistencia a la insulina, diabetes gestacional, células-β.

ABSTRACT

Changes in insulin action cause maternal adaptation to fetal nutrient demand. Insulin resistance generates a greater production of insulin to compensate this resistance; however, there could be failure of pancreatic β-cells to compensate by adequate insulin secretion. Factors linked to the development of gestational diabetes are: increased concentrations of placental growth hormone; peptides produced by adipose tissue, which show predictive value for the development of insulin resistance; adverse effects of intrauterine food restriction; autoimmunity induced by the consumption of some nutrients in early neonatal life; viral infections in children, which could damage pancreatic islets and become incapable of responding to metabolic overload such as pregnancy.

Key words: insulin resistance, gestational diabetes, beta cells.

RÉSUMÉ

Les changements dans l'action de l'insuline conditionnent l'adaptation du métabolisme maternel pour favoriser la disposition des nutriments dont le fœtus a besoin pour son développement ; de cette manière il s'établit un état de résistance à l'insuline qui génère une production majeure d'insuline afin de compenser cette résistance. Toutefois, les cellules-β du pancréas pourraient être blessées et être insuffisantes pour compenser cette demande. Les causes à qui l'on attribue le déchaînement du diabète gestационnel sont : concentration élevée des hormones placentaires ; peptides produits par le tissu adipeux, auxquels on a assigné un facteur de prédiction pour le déchaînement de résistance à l'insuline ; effet adverse de la mauvaise alimentation pendant la vie intra-utérine ; procès viraux qui apparaissent dans l'enfance. Ceci peut blesser les îlots pancréatiques et les faire déficients pour réagir à une surcharge métabolique comme la grossesse.

Mots-clé : résistance à l'insuline, diabète gestational, cellules-β.

RESUMO

As mudanças na ação da insulina condicionam a adaptação do metabolismo materno para favorecer a disposição dos nutrientes que o feto precisa para o seu desenvolvimento: desta forma estabelece-se um estado de resistência à insulina que gera maior produção de insulina a fim de compensar dita resistência. Porém, as células-β do pâncreas poderiam estar lesadas e ser insuficientes para compensar tal demanda. As causas às quais se atribui o desencadenamento da diabete gestacional são: elevada concentração dos hormônios placentários, peptídios produzidos pelo tecido adiposo, aos quais foi lhes dado um fator de previsão para o desencadenamento de resistência à insulina; efeito adverso da má nutrição na vida intrauterina; autoimunidade que ativa-se pelo consumo de alguns nutrientes na vida neo-natal; processos vírais que aparecem na meninaz. Isto pode lesar as ilhotas pancreáticas e torná-las deficientes para reagir caso uma sobrecarga metabólica como a gravidez.

Palavras chave: resistência à insulina, diabete gestacional, células-β.

La diabetes gestacional es una alteración en el metabolismo de los carbohidratos que se manifiesta por hiperglucemia. Ésta se descubre por primera vez durante un embarazo. Por lo regular este trastorno desaparece después del parto y por ello se considera un periodo de anormalidad condicionado por la gestación (cuadro 1).¹⁻³ Aún se desconoce la patogénesis de la diabetes gestacional; sin embargo, se admite que los cambios en la acción de la insulina condicionan la adaptación del metabolismo materno para favorecer la disposición de los nutrientes que requiere el feto para su desarrollo.⁴⁻⁵ De esta forma se establece un estado de resistencia a la insulina que genera mayor producción de insulina a fin de compensar dicha resistencia, siempre que exista suficiente reserva funcional pancreática (Figura 1). Sin embargo, las células-β del páncreas podrían estar lesionadas y ser insuficientes para compensar esta demanda, lo que desencadenaría la hiperglucemia en el embarazo.⁶⁻⁸ Para fines de estudio, los factores que provocan la diabetes gestacional se clasifican en extrapancreáticos e intrapancreáticos.

Cuadro 1. Características de la diabetes gestacional

Afecta cerca del 7% del total de embarazos
Se inicia por primera vez durante la gestación
Es un término epidemiológico
Puede repetirse en el siguiente embarazo
Entre 30 y 50% de los casos experimentan diabetes tipo 2

FACTORES EXTRAPANCREÁTICOS

Hormonas durante la gestación

Los cambios en la resistencia a la insulina durante el embarazo se relacionan con la concentración creciente de las hormonas placentarias, como: lactógeno

placentario, hormona de crecimiento, progesterona, cortisol y prolactina. Estas hormonas desaparecen inmediatamente después del parto. Dichos cambios modifican el ambiente intrauterino y el metabolismo sistémico materno durante el embarazo, ya que pueden causar hipoglucemias en el primer trimestre, aumentar los requerimientos de insulina al final del mismo y, por último, condicionar la necesidad de suspender la insulina en el postparto inmediato.⁹⁻¹⁰

La alteración en el metabolismo durante la administración de la insulina al final del embarazo en la mujer obesa es similar al que se observa en la mujer delgada, ya que existe progresiva disminución de la sensibilidad a la insulina, de la oxidación de carbohidratos y del metabolismo no oxidativo, pero con proporción cinco veces mayor de la oxidación de carbohidratos en la grasa a medida que progresó la gestación. Esto demuestra que el embarazo es un estado de ayuno evolutivo para las células, con aumento en la liberación de ácidos grasos maternos más que de carbohidratos para suprir las necesidades de energía. Por ende, la concentración basal antes del embarazo puede determinar las alteraciones en el metabolismo a través de las hormonas y de otras sustancias, como las citocinas y los factores de crecimiento.^{11,12}

Hormonas del tejido adiposo

El incremento de ácidos grasos libres relacionado con mayor actividad del receptor activado por el peroxisoma proliferador (PPRAγ) puede condicionar la resistencia a la insulina. De la misma forma, al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y a la leptina se les atribuye alguna participación en el proceso, puesto que los cambios en la concentración del TNF-α son los factores de predicción más importantes de resistencia a la insulina, ya sea en pacientes embarazadas obesas o en pacientes con peso adecuado durante el embarazo. En ambas puede desencadenarse la diabetes gestacional y el TNF-α tiene concentraciones similares. El TNF-α y la leptina pueden producirse en la placenta y, por lo tanto, desempeñan un papel central en la resistencia a la insulina durante el embarazo.¹³⁻¹⁴ Otras hormonas que también se producen en el tejido adiposo y que interfieren en la acción de la insulina son: a) la adiponectina, que mejora la sensibilidad a la insulina;

* Unidad de investigación médica en enfermedades endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Hernández-Valencia. Hospital Ángeles México, Agrarismo 208-601, México, DF, CP 11800. Tel.: (52) 5588-7521, fax: (52) 5560-3744.

E-mail: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx
Recibido: febrero, 2005. Aceptado: abril, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

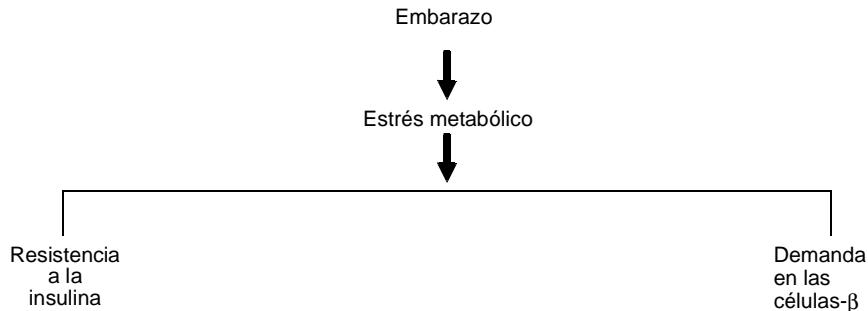


Figura 1. El embarazo es una "prueba de esfuerzo" que descubre la capacidad del páncreas materno para producir insulina durante la gestación.

b) la resistina, que incrementa esta resistencia. A la resistina recombinante se le atribuye el papel principal en la fisiopatología de la obesidad y la resistencia a la insulina, ya que en estudios de experimentación su administración conduce a un estado de hiperglucemia y trastorno en la acción de la insulina. Además, la aplicación de anticuerpos antirresistina mejora el metabolismo de la glucosa. Las concentraciones de resistina aumentan cuando se induce obesidad por aumento en el consumo de alimentos. En el embarazo de animales de experimentación, su expresión es mayor en hembras con mayor contenido de grasa abdominal que en las que tienen bajo contenido de grasa. Los estudios en humanos no han sido concluyentes en relación con la expresión de dicha hormona en el tejido graso de epiplón y el tejido subcutáneo abdominal. La expresión del ARNm de la resistina en la placenta es cuatro veces mayor durante el embarazo a término que al inicio de éste. A pesar de los cambios, la expresión del gen de resistina en el tejido adiposo no cambia significativamente durante el embarazo.¹⁵⁻¹⁶

En mujeres con diabetes gestacional se observan concentraciones bajas de adiponectina plasmática en comparación con las embarazadas sin resistencia. Esto es independiente de los antecedentes previos de sensibilidad a la insulina y del grado de obesidad de cada mujer, a lo que se le atribuye proporción del 42% como factor de predicción explicativo de trastorno en la resistencia a la insulina.¹⁷⁻¹⁸

INTRAPANCREÁTICOS

Periodo de lactación

Recientemente se reportó el consumo de ciertos nutrientes en la edad temprana como causa de lesión para las células-β de los islotes pancreáticos, las cuales se encargan de producir insulina; esto, a su vez, deja alteraciones en la respuesta y secreción de la insulina ante estados de mayor demanda, como el embarazo.

El inicio del proceso de lactación con leche de vaca en edad temprana puede desencadenar el proceso de lesión a los islotes; al parecer las proteínas de dicha leche tienen algún determinante inmunogénico, mismo que puede relacionarse con el corto tiempo de alimentación con leche humana, aunque estudios prospectivos en niños genéticamente seleccionados no han demostrado esta relación. Asimismo, los alimentos que contienen gluten (cereales y grano) desencadenan la autoinmunidad y destrucción de los islotes pancreáticos, sobre todo cuando se consumen antes de los seis meses de edad. Al parecer, el tiempo de exposición al consumo de gluten, lo mismo que la cantidad, son los factores que más influyen, aunque esto no es concluyente. El mecanismo por el que se desencadena el trastorno endocrino-autoinmunitario implica la respuesta inmunitaria aberrante a los antígenos del cereal, en individuos susceptibles con sistema inmunológico intestinal inmaduro.¹⁹⁻²⁰

Actividad viral

Existen otras lesiones de los islotes pancreáticos que influyen predominantemente en el ambiente donde se desarrolla el feto. Estudios retrospectivos sugieren que las enfermedades virales pueden afectar el desarrollo de los islotes, aunque hasta ahora sólo la rubéola congénita se relaciona con el daño de los mismos. Algunas vacunas que se aplican durante la niñez están implicadas en la actual epidemia del trastorno en el metabolismo de los carbohidratos.^{21,22}

El grado de lesión de las células-β de los islotes pancreáticos, cuando la mujer se ha visto expuesta a alguno de estos factores lesivos, puede originar variación en la secreción de insulina y resultar insuficiente en los casos de sobrecarga metabólica, como en el embarazo.

Efecto celular de la insulina

Las señales de insulina incluyen la activación de múltiples vías de comunicación intracelular, por lo que una alteración en cualquiera de las proteínas implicadas en dichas señales puede conducir a un trastorno en el metabolismo de la glucosa. Esto ha impedido encontrar el nivel fisiopatológico como causa de diabetes gestacional y se hace evidente por los trastornos metabólicos descritos en las diferentes concentraciones moleculares estudiadas, desde el receptor hasta el ingreso de la glucosa a la célula.^{23,24}

Dichas concentraciones favorecen el metabolismo de la glucosa en la acción de la insulina, regulación del transporte de iones y aminoácidos, metabolismo de lípidos, síntesis de glucógeno, transcripción genética, síntesis y degradación de proteínas, formación de ARNm, así como síntesis de ADN.^{25,26} Para ello, la insulina se une al receptor de insulina en la subunidad-α extracelular e inicia el cambio conformativo que moviliza al ATP hacia la subunidad-β intracelular. La unión del ATP en el aminoácido lisina activa la autofosforilación del receptor e induce la actividad cinasa del receptor para formar los sustratos proteínicos intracelulares que darán continuidad a las señales de la insulina.^{27,28} La afectación en la vía de las señales de la insulina puede ser en los sustratos del receptor de insulina (IRS), ya que la falta del IRS-1 condiciona un grave retraso en el crecimiento fetal intrauterino, con resistencia leve a la insulina. La ausencia del IRS-2 se considera causa de resistencia periférica a la insulina, así como trastorno en el crecimiento de las células-β pancreáticas (figura 2). Estos hallazgos del IRS-2 muestran la evolución natural de la diabetes tipo 2. En mujeres con ambiente intrauterino adverso puede alterarse la actividad normal de estas señales que se hace manifiesta en la vida adulta.^{29,30} Los cambios en las vías de señales de la insulina son los que regulan el metabolismo materno, el cual se encarga de nutrir al feto durante la vida intrauterina.

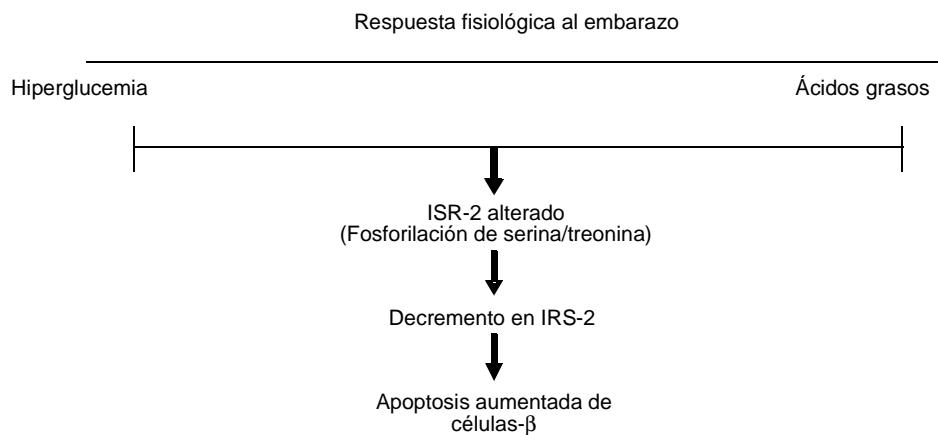


Figura 2. Esquema de la alteración del sustrato del receptor de insulina-2 (IRS-2) que puede disminuir la masa de células-β y, por lo tanto, la capacidad de secreción de insulina.

Durante el embarazo, la resistencia a la insulina ayuda en la provisión de sustratos de energía al feto, ya que origina concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos libres. Sin embargo, la misma resistencia produce aumento en la secreción de insulina materna.^{31,32} Si la respuesta pancreática materna es inadecuada, en condiciones de mayor demanda de producción de insulina materna, puede desencadenarse la diabetes gestacional.

Teoría del “ahorro”

La relación entre la acción de la insulina y la diabetes se describe como el “fenotipo del ahorro”, en el que el feto deja de crecer en forma simétrica por la falta de nutrientes y sólo permite el crecimiento y desarrollo de los órganos vitales, lo que en la vida adulta lleva a índices elevados de síndrome metabólico, a la diabetes tipo 2 y diabetes gestacional (figura 3). Podría decirse que es un aparente trastorno entre el crecimiento fetal y la proporción del crecimiento posterior al nacimiento, el cual se considera el principal factor de predicción de alteración del metabolismo de los carbohidratos en la vida adulta.^{33,34}

Se encontraron diversos factores patológicos y no patológicos concomitantes, los cuales influyen en el crecimiento fetal. Algunos pueden modificarse durante el embarazo (pedirle a la paciente que deje de fumar, que no consuma alcohol y que sus alimentos sean adecuados en nutrientes) y otros no (la talla materna y la composición corporal). Se han realizado estudios de madres de estatura baja, en las cuales las circunstancias maternas limitan la función uterina. Esto se convierte en un sistema regulador dominante del crecimiento fetal, como mecanismo protector para que la madre no desarrolle un producto grande que impida un adecuado parto eutóxico. El ambiente intrauterino es el principal factor supresor del crecimiento, mismo que responde a la herencia de los cromosomas paternos para producir productos apropiadamente pequeños, que permitan un parto vaginal. Por ende, las características maternas desempeñan un papel central en la programación fetal de la vida adulta. Si los recién nacidos susceptibles, con escasa grasa corporal, desarrollan excesivo tejido adiposo visceral tendrán índices elevados de trastornos de la susceptibilidad a la insulina en la vida adulta, lo cual se correlaciona inversamente con el peso al nacer. La

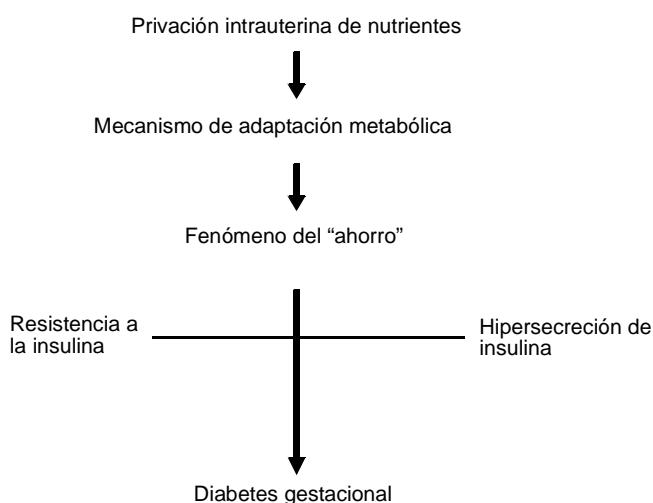


Figura 3. La teoría del "ahorro" demuestra que el aporte calórico deficiente durante la vida fetal condiciona a padecer diabetes mellitus durante la gestación y en una época posterior.

mujer embarazada con dichos antecedentes en la vida fetal puede tener mayor riesgo de padecer diabetes gestacional.^{35,36}

CONCLUSIONES

La resistencia a la insulina es una adaptación fisiológica durante el embarazo, que se compensa con hipersecreción de insulina materna. Sin embargo, cuando existe baja reserva pancreática se desencadena la diabetes gestacional. La reserva está determinada por la masa de células-β y factores que la dañan. La resistencia a la insulina se relaciona con la creciente producción hormonal placentaria y con las adiponectinas maternas que se producen en el tejido adiposo.

Durante el postparto algunos factores pueden tener impacto en el funcionamiento pancreático del recién nacido y, a su vez, repercutir en el equilibrio metabólico y estado funcional de las señales (células β); algunos de estos factores son: el ambiente en el que crece, la dieta y la exposición a ciertos antígenos que pueden activar el sistema autoinmunitario y destruir los islotes pancreáticos. Falta mucho por entender acerca de la respuesta del embarazo y su relación con la resistencia a la insulina.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo del Fondo al Fomento para la Investigación (FOFOI) del IMSS y al Sistema Nacional de Investigadores.

REFERENCIAS

1. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-73.
2. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-56.
3. Hernández-Valencia M, Carrillo PA. Control prenatal asociado al número de consultas como método diagnóstico de hiperglucemia. *Ginecol Obst Mex* 2002;70:592-6.
4. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas IA. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care* 1980;3:402-9.
5. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1464-70.
6. Hernández-Valencia M, Zárate A. El riesgo de diabetes gestacional se establece desde la vida fetal y postnatal. *Ginecol Obst Mex* 2003;71:60-65.
7. Wood SL, Sauve R, Ross S, et al. Prediabetes and perinatal mortality. *Diabetes Care* 2000;23:1752-4.
8. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40 (Suppl 2):18-24.
9. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet* 2003;362:1-3.
10. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-14.
11. Catalano PM, Tyzibir ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667-772.
12. Sivan E, Chen X, Homko CJ, et al. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997;20:1470-5.
13. Sugden MC, Greenwood GK, Smith ND, Holness MJ. Peroxisome proliferators-activated receptor-α activation during pregnancy attenuates glucose-stimulated insulin hypersecretion in vivo by increasing insulin sensitivity, without impairing pregnancy-induced increases in β-cell glucose sensing and responsiveness. *Endocrinology* 2003;144:146-53.
14. Melczer Z, Báñhid F, Csömör S. Influence of leptin and the TNF system on insulin resistance in pregnancy and their effect on anthropometric parameters of newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:432-8.
15. Winzer C, Wagner O, Festa A, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:1721-7.
16. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
17. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, et al. Down regulated IRS-1 and PPAR-γ in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:522-33.
18. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, et al. TNF-α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-13.
19. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for the development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the German BABY-DIAB study. *Diabetes* 1999;48:460-8.
20. Ziegler AG, Schmid A, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-8.
21. Hyoty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1353-61.
22. Moriyama H, Wen L, Abiru N, et al. Induction and acceleration of insulin/diabetes in mice with a viral mimic (polyinosinic-polycytidyllic acid) and an insulin self-peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5539-44.
23. Friedman JE, Ishizuka T, Huston L, et al. Impaired glucose

- transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1999;48:1807-14.
24. Puavilai G, Dorbny EC, Domont LA. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:247-53.
 25. Damm P, Handberg A, Kuhl C, et al. Insulin receptor binding and tyrosine kinase in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993;82:251-9.
 26. White MF, Shoelson SE, Keutmann H, Kahn CR. A cascade of tyrosine autophosphorylation in the β -subunit activates the insulin receptor. *J Biol Chem* 1988;263:2969-75.
 27. Wilden PA, Siddel K, Haring H, et al. The role of insulin receptor kinase domain autophosphorylation in receptor-mediated activities. *J Biol Chem* 1992;267:13719-26.
 28. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem* 1994;269:1-4.
 29. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, et al. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:471-7.
 30. Caro JF, Sinha MK, Raju SM, et al. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:1330-7.
 31. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2000;49:603-10.
 32. Ryan EA, Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985;34:380-9.
 33. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the Thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
 34. Forsen T, Tuomilehto J, Reunanen A, et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type II diabetes. *Ann Intern Med* 2000;33:176-82.
 35. Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J Matern Fetal Med* 2000;9:114-7.
 36. Coustan DR, Imarah J. Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:836-42.

La fuerza destinada a hacer progresar el proyectil fetal en el interior del conducto pélvico está producida por dos grupos de órganos:

1. El músculo uterino;
2. Los músculos de la pared abdominal y el diafragma.

Comenzaremos estudiando los órganos productores de esta fuerza y su modo de actuar. Diremos que producen contracciones, primero indoloras durante el embarazo, y luego dolorosas durante el parto, y, por fin, estudiaremos la acción de la fuerza uterina sobre los órganos maternos, el huevo y el feto.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:113.