

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

DIVISION CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA,
PEDIATRIA, RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA**

Area de Pediatría

**ESTUDIO DE LA
POLIGLOBULIA EN EL
RECIEN NACIDO HIJO DE
MADRE DIABETICA**

**Tesis para optar
al Grado de Doctor en Medicina**

presentada por OFELIA CRUZ MARTINEZ

**Directores: Prof. R. Jiménez
Prof. X. Pastor**

BARCELONA, OCTUBRE DE 1992

4. RESULTADOS

Los resultados se han estructurado en dos bloques. El primer bloque corresponde a los apartados 4.1. y 4.2. en los que se realiza la descripción de las variables y el análisis de las diferencias principales entre estas variables, respecto a los grupos de recién nacidos considerados: RN control, HMD gestacional (HMD-G) y HMD insulino dependientes (HMD-I). El apartado 4.1. incluye las variables clínicas, en su mayoría cualitativas, y el apartado 4.2. engloba las variables analíticas, todas ellas cuantitativas. En el segundo bloque se han expresado los resultados correspondientes a cada uno de los 4 objetivos planteados en este trabajo. De esta forma, el apartado 4.3. refleja el análisis de la eritropoyetina en la poliglobulia del HMD, el apartado 4.4. la relación existente entre la poliglobulia y otros marcadores de fetopatía diabética, el apartado 4.5. la influencia de factores perinatales distorsionantes en el análisis de los parámetros hematológicos y la Epo, y en el apartado 4.6. se encuentran los resultados del análisis de la influencia del control diabetológico materno en el HMD. El último apartado, el 4.7. se refiere a la predicción de la existencia de poliglobulia en el HMD respecto a los parámetros clínicos o fisiopatológicos estudiados en cada caso.

4.1. DESCRIPCION DE LA MUESTRA Y DIFERENCIAS PRINCIPALES

En este apartado se ofrecen los datos resultantes de una descripción global de las características de la muestra estudiada y el análisis de las diferencias principales entre las variables. Las variables en estos apartados son en su mayoría cualitativas, y referentes a aspectos clínicos o anamnésticos.

4.1.1 DISTRIBUCION DE LA CASUISTICA

La muestra se compone de 68 casos, correspondientes cada uno al binomio madre-hijo. Estos casos han sido recogidos a lo largo de un período de dos años. De todos ellos se pudo realizar el estudio analítico en el momento del parto en 52 de las madres (76.5% de los casos), y en sangre de cordón también en 52 recién nacidos (RN). En la figura 4.1 se muestra la distribución en los distintos grupos considerados, que se encuentran detallados en la tabla 4.1: RN controles (18) , RN hijos de madre diabética gestacional (HMD-G) (32) y RN hijos de madre diabética insulino dependiente (HMD-I) (18). Un 4.4% del total de los recién nacidos son hijos de madre diabética gestacional insulinizada, aunque todas ellas a bajas

dos (3 casos). De las 17 gestantes insulino dependientes, 11 corresponden al tipo B de White, 5 al tipo C de White y 2 al tipo D de White. Ninguna gestante se clasificó en el grupo E de White o superior. Entre las gestantes del grupo B un parto fue gemelar, lo que suma el total de 18 RN HMD-I. Dado el escaso número de diabéticas gestacionales insulinizadas, todas ellas han sido incluidas en un solo grupo de diabéticas gestacionales. Lo mismo sucede con las incluidas en los distintos subgrupos de la clasificación de White, se han considerado globalmente diabetes insulino dependientes. En cuanto a las características étnicas de la muestra, la mayoría de los recién nacidos eran de extracción caucásica, de procedencia celtíbera, aunque conviene destacar un importante grupo de niños de raza gitana (13.2% del total), cuya inclusión se debe a las características del centro donde se ha realizado el estudio, ya que se asisten enfermos de beneficencia. La distribución por grupos fue significativamente mayor de gitanas en el grupo control (Chi cuadrado = 26.87; $p = 0.001$).

TABLA 4.1. DISTRIBUCION DE LOS R.N.		
Tipo de R.N.	N° de casos	Porcentaje
Normal	18	26.4 %
HMD gestacional	32	47.2 %
HMD insulino dependientes	18	26.4 %
TOTAL	68	100 %

DISTRIBUCION DE LOS CASOS

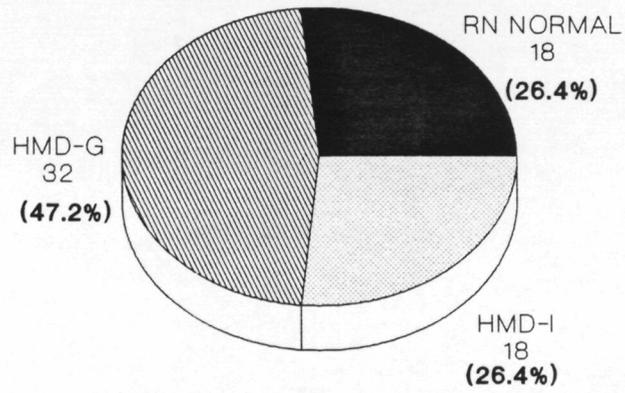


FIGURA 4.1. DISTRIBUCION DE LOS CASOS RECOGIDOS.

4.1.2. PARAMETROS GESTACIONALES

Respecto al número de la gestación actual en relación a los embarazos anteriores, se trataba de un primer embarazo en 17 casos (21.3%), en 18 (22.5%) la segunda gestación, también en 18 (22.5%) la tercera y el resto se trataba de multíparas, hasta de una octava gestación en tres casos (3.8%), no encontrándose diferencias significativas entre los grupos. La cifra de gestación media \pm EE fue de 3.29 ± 0.46 en los controles, 3.31 ± 0.34 en HMD-G y 2.58 ± 0.44 en HMD-I, sin diferencias significativas entre ellos. Tampoco se encontraron diferencias significativas con el antecedente de abortos en gestaciones previas, que se produjo en 24 casos (30%). En el caso de los controles 29%, 29% también en HMD-G y 33% en HMD-I. El antecedente de macrosomas en gestaciones previas está resumido en la tabla 4.2 y figura 4.2. La existencia de algún tipo de patología materna asociada, distinta a la diabetes mellitus está expresada en la tabla 4.3. El tipo de patología más común fue la de toxemia leve o hipertensión arterial crónica en las gestantes diabéticas, en las que se produjo dicho diagnóstico en el 26% de las gestaciones, frente a dos gestantes del grupo control que presentaron un grado leve de toxemia. No se encontraron diferencias significativas en este parámetro respecto a los grupos considerados.

TABLA 4.2. ANTECEDENTES DE MACROSOMAS EN GESTACIONES PREVIAS			
MACROSOMAS PREVIOS		RN CONTROL	HMD
SI	Nº	3	12
	% Fila	14.3	85.7
	% Columna	11.8	38.7
NO	Nº	15	19
	% Fila	44.1	55.9
	% Columna	88.2	61.3

Chi cuadrado = 3.85 ; p = 0.04

(sin diferencias entre HMD-G y HMD-I)

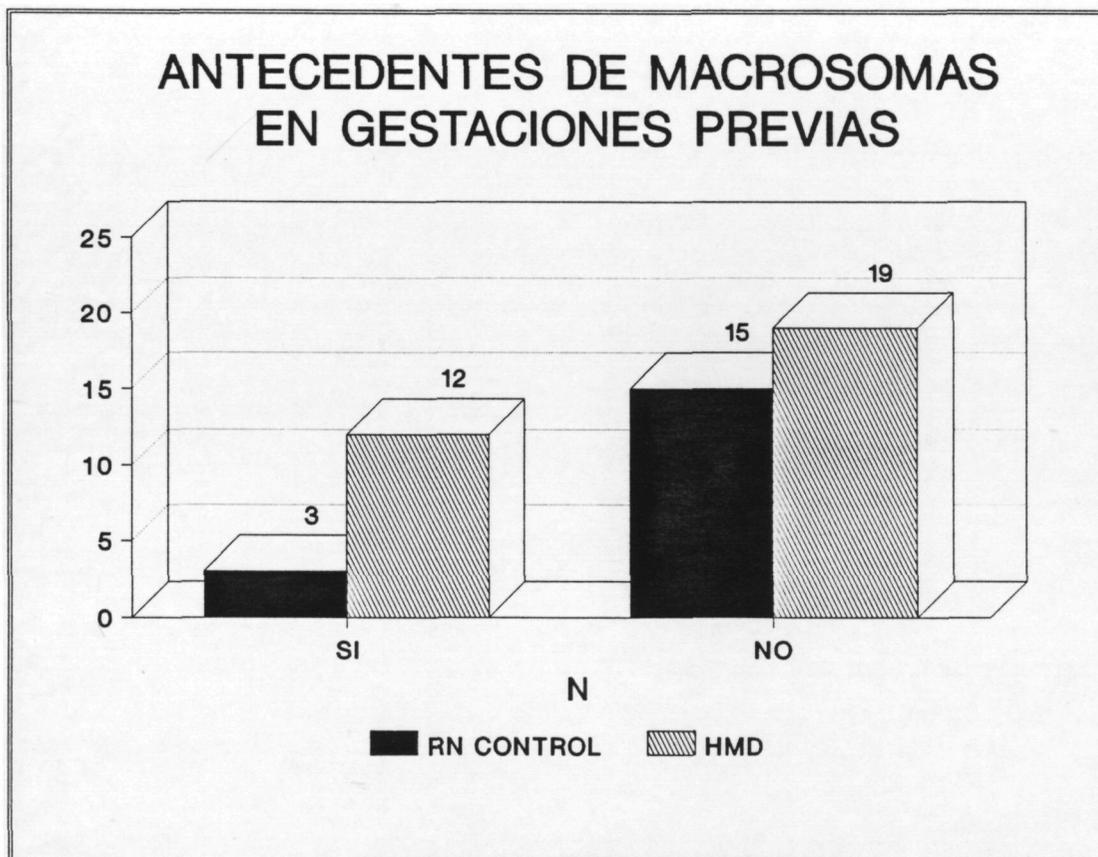


FIGURA 4.2. ANTECEDENTES DE MACROSOMAS EN GESTACIONES PREVIAS.

TABLA 4.3. FRECUENCIA DE PATOLOGIA MATERNA ASOCIADA				
PATOLOGIA MATERNA		RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
SI	Nº	5	20	11
	% Fila	13.8	55.5	30.5
	% Columna	27.8	80	64.7
NO	Nº	13	5	6
	% Fila	54.1	20.8	25
	% Columna	72.2	20	35.3

Chi cuadrado = 12.11 ; $p < 0.01$

4.1.3 HABITO TABAQUICO

El 20% de las gestantes mantuvieron el hábito tabáquico durante la gestación (tabla 4.4). El consumo diario de cigarrillos por las gestantes fumadoras queda expresado en la tabla 4.5.

4.1.4. CONTROL OBSTETRICO

El control obstétrico entendido como la fecha de la primera visita médica se inició principalmente en el primer trimestre de la gestación (Figura 4.2). Se reagruparon las categorías del control obstétrico en : bueno (control regular desde el primer trimestre de gestación, o como máximo desde el segundo), y malo (ausencia de control, control irregular, o bien iniciado a partir del tercer trimestre de gestación). Los datos respecto a los grupos según esta reagrupación quedan resumidas en la tabla 4.6. A lo largo de la gestación pudo determinarse el crecimiento fetal por ecografía, mediante medición del diámetro biparietal, en el 80% de los casos, sin que se constataste la existencia de retraso de crecimiento intrauterino, aunque en tres casos se pudo apreciar un crecimiento fetal mayor, correspondiente a RN macrosómicos. La vitalidad fetal

fue comprobada mediante test no estresantes, en 15 casos, que fueron demostrativos de buena vitalidad en once casos y poco reactivos en cuatro, que una vez repetidos se consideraron normales. Dicho test sólo se practicó en algunas de las gestantes diabéticas.

TABLA 4.4. HABITO TABAQUICO DURANTE LA GESTACION				
FUMADORA		RN	HMD-G	HMD-I
		CONTROL		
SI	Nº	4	8	1
	% Fila	30.8	61.5	7.7
	% Columna	23.5	27.6	5.9
NO	Nº	13	21	16
	% Fila	26.0	42.0	32.0
	% Columna	76.5	72.4	94.1

Chi cuadrado = 3.20 ; p = NS

TABLA 4.5. CONSUMO DE CIGARRILLOS AL DIA POR LAS GESTANTES FUMADORAS			
Nº DE CIGARRILLOS/DIA	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
MEDIA	NS 13.50	6.62	3
EE	3.94	0.70	-
N	4	8	1

TABLA 4.6. CONTROL OBSTETRICO SEGUN EL TIPO DE GESTANTE				
CONTROL OBSTETRICO		RN	HMD-G	HMD-I
		CONTROL		
BUENO	Nº	10	23	16
	% Fila	20.4	46.9	32.7
	% Columna	58.8	79.3	94.1
MALO	Nº	7	6	1
	% Fila	50.0	42.9	7.1
	% Columna	41.2	20.7	5.9

Chi cuadrado = 6.19 ; p = 0.04

4.1.5. CONTROL DIABETOLOGICO

Se considera en este apartado el control clínico que siguieron las gestantes diabéticas en su visita específica respecto al control de la diabetes. Se consideró que fue bueno cuando comenzó en la etapa preconcepcional, en el primer trimestre, o como máximo en el segundo trimestre de la gestación, mientras que las de mal control fueron las de control irregular, esporádico o nulo, o bien iniciado a partir del tercer trimestre de gestación. Sus resultados están indicados en la tabla 4.7. Un segundo baremo de control lo constituye la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) determinada en momento del parto, de forma que se han dividido las gestantes diabéticas en : bien controladas, si la HbA_{1c} fue inferior a 8.2%, o mal controladas, aquellas gestantes en las que la HbA_{1c} fue superior a 8.2% (tabla 4.8 y figura 4.3).

4.1.6.PARAMETROS DEL PARTO

Se produjeron 2 partos múltiples cada uno de un par de gemelos, correspondientes a una madre diabética gestacional, y a otra madre

diabética del grupo B de White. El tiempo de amniorrexis en la mayor parte de los casos (92%) fue intraparto o bien tuvo lugar en las 24 horas que lo precedieron, sin diferencias entre los grupos. La distribución del tipo de parto, resumido en las categorías de parto eutócico, distócico o bien cesárea, que da reflejada en la tabla 4.9 y figura 4.4. Cabe puntualizar que en la categoría de cesárea están incluidas tanto las que se practicaron de forma electiva como las que tuvieron lugar en el transcurso del parto. La forma de inicio del parto en las categorías de espontáneo, inducido mediante occitocina ev o prostaglandinas cervicales, o bien mediante cesárea programada, está reflejado en la tabla 4.10. La diferencia en el número de cesáreas entre la tabla 4.9 y 4.10 corresponden a fracasos en la inducción del parto o a distocias intraparto. La anestesia practicada a la madre durante el parto está resumida en la tabla 4.11. El cordón umbilical presentó un aspecto normal en la mayoría de los casos (91.4%), salvo en tres diabéticas gestacionales y en 1 insulino dependiente, en las que se observó una circular del cordón. El aspecto placentario fue normal en el 98% de los casos, salvo en una diabetes gestacional en la que existían unas pequeñas zonas de infarto.

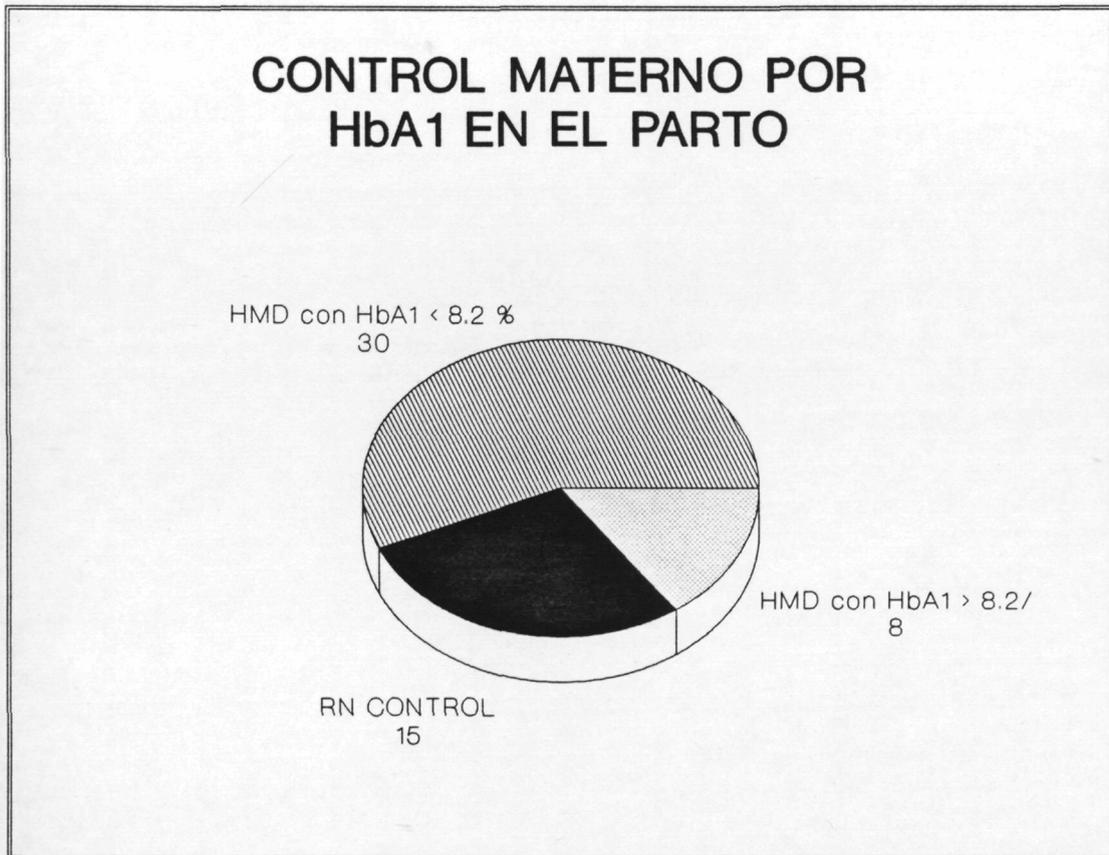


FIGURA 4.3. CONTROL DIABETOLOGICO MATERNO SEGUN HbA1 EN EL PARTO.

TABLA 4.7. CONTROL CLINICO DIABETOLOGICO EN LA GESTACION			
CONTROL CLINICO		DIABETICAS GESTACIONALES	DIABETICAS INSULINO-DEPENDIENTES
BUENO	Nº	6	12
	% Fila	33.3	66.6
	% Columna	20.6	70.6
MALO	Nº	23	5
	% Fila	82.1	17.8
	% Columna	79.4	29.4

Chi cuadrado = 11.20 ; p = < 0.001

TABLA 4.8. CONTROL MATERNO SEGUN HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN EL PARTO				
HbA1 EN PARTO		RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
<8.2%	Nº	15	21	9
	% Fila	33.3	46.7	20.0
	% Columna	100	87.5	64.3
>8.2%	Nº		3	5
	% Fila		37.5	62.5
	% Columna		12.5	35.7

Chi cuadrado = 7.43 ; p = 0.02

TIPO DE PARTO		RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
EUTOCICO	Nº	9	14	3
	% Fila	34.6	53.8	11.5
	% Columna	52.9	43.8	18.8
DISTOCICO	Nº	7	9	3
	% Fila	36.8	47.4	15.8
	% Columna	41.2	28.1	18.8
CESAREA	Nº	1	9	10
	% Fila	5.0	45.0	50.0
	% Columna	5.9	28.1	62.5

Chi cuadrado = 12.80 ; p = 0.01

FORMA DE INICIO DEL PARTO		RN CONTROL	HMD
ESPONTANEO	Nº	13	8
	% Fila	61.9	38.1
	% Columna	92.6	28.6
INDUCIDO	Nº	1	9
	% Fila	10.0	90.0
	% Columna	7.1	32.1
CESAREA	Nº		11
	% Fila		100
	% Columna		39.3

Chi cuadrado = 15.66 ; p = < 0.001
 (Las diferencias también son significativas considerando los dos grupos de diabéticas)

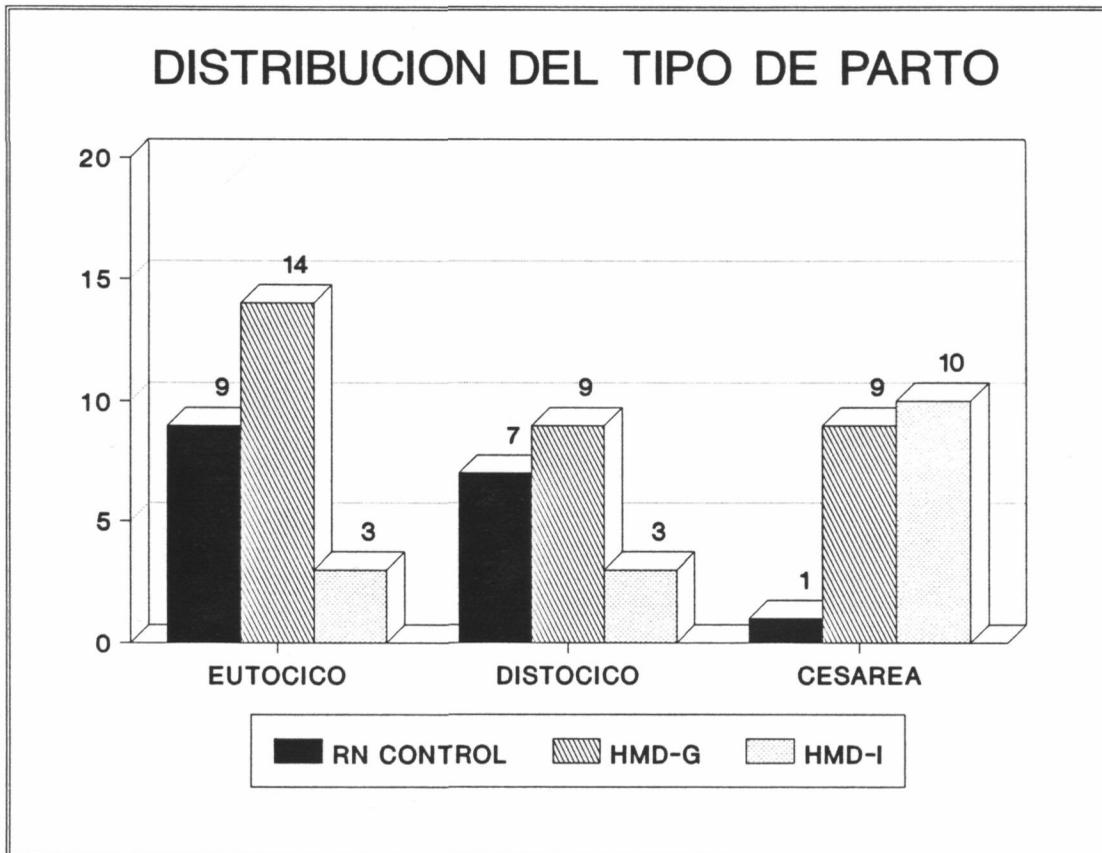


FIGURA 4.4. DISTRIBUCION DEL TIPO DE PARTO.

TABLA 4.11. ANESTESIA ADMINISTRADA A LA MADRE EN EL PARTO			
TIPO DE ANESTESIA		RN	HMD
		CONTROL	
SUPERFICIAL *	Nº	3	1
	% Fila	75.0	25.0
	% Columna	27.3	4.5
PERIDURAL	Nº	7	5
	% Fila	58.3	41.7
	% Columna	63.8	22.7
GENERAL	Nº	1	16
	% Fila	5.9	94.1
	% Columna	9.1	72.7

* Fármacos, anestesia a pudendos o ninguna de ellas

Chi cuadrado = 12.26 ; p = 0.02

(Las diferencias se mantienen considerando los dos grupos de diabéticas)

4.1.7. PARAMETROS CLINICOS NEONATALES

La distribución por sexo en los neonatos fue de 36 varones (52.9%) y 32 hembras (47%), sin diferencias significativas entre los tres grupos. Se analizó la posible influencia del sexo en las distintas variables analizadas y no se encontró ninguna diferencia significativa. Todos ellos fueron recién nacidos a término, como fue resaltado en el apartado de criterios de inclusión. Los datos de la edad de gestación están recogidos en la tabla 4.12. El test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida está reseñado en la tabla 4.13. El tipo de reanimación neonatal empleada al nacimiento fue superficial en el 86% de los casos, salvo en 3 HMD en los que hubo que aplicar una reanimación profunda, aunque no existieron diferencias significativas entre los grupos. En el recién nacido fue detectada patología asociada en los casos resumidos en la tabla 4.14. Desglosando los trastornos encontrados en estos casos cabe destacar la incidencia de poliglobulia, que se encuentra analizada en la tabla 4.15 e ilustrada en la figura 4.5, mientras que lo respectivo a hiperbilirrubinemia o ictericia patológica puede consultarse en la tabla 4.16 y figura 4.6. En ningún caso se produjo una infección grave o sepsis, aunque 6 casos (4 RN del grupo control y 2 HMD), fueron catalogados de riesgo de infección, pero ésta no fue confirmada posteriormente. En lo relativo a la adecuación del peso

según la edad gestacional, nos encontramos con los datos expuestos en la tabla 4.17 y figura 4.7. De los 3 RN de bajo peso para la edad de gestación del grupo de HMD, dos corresponden a un embarazo gemelar y uno a una gestante B de White con hipertensión arterial crónica y toxemia gravídica.

TABLA 4.12. EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
Edad gestacional (semanas)	ffff	ffff ffff	
Media	39.14	39.01	37.69
EE	0.22	0.24	0.23
N	17	32	17

TABLA 4.13. TEST DE APGAR AL MINUTO Y CINCO MINUTOS DE VIDA			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
APGAR 1'	kkkk uu		uuu
Media	9.23	8.31	7.76
EE	0.13	0.23	0.38
N	17	32	17
APGAR 5'	u		
Media	10	9.71	9.47
EE	0	0.11	0.24
N	17	32	17

TABLA 4.14. PATOLOGIA NEONATAL ASOCIADA			
PATOLOGIA ASOCIADA		RN CONTROL	HMD
SI	Nº	6	23
	% Fila	20.7	79.3
	% Columna	35.3	67.6
NO	Nº	11	11
	% Fila	50.0	50.0
	% Columna	64.7	32.4

Chi cuadrado = 4.83 ; p = 0.02

(No existen diferencias significativas al considerar los 2 grupos de diabéticas por separado)

POLIGLOBULIA		RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
SI	Nº		4	5
	% Fila		44.4	55.6
	% Columna		16.6	35.7
NO	Nº	17	20	9
	% Fila	36.9	43.4	19.5
	% Columna	100	83.3	64.2

Chi cuadrado = 7.15 ; p = 0.03

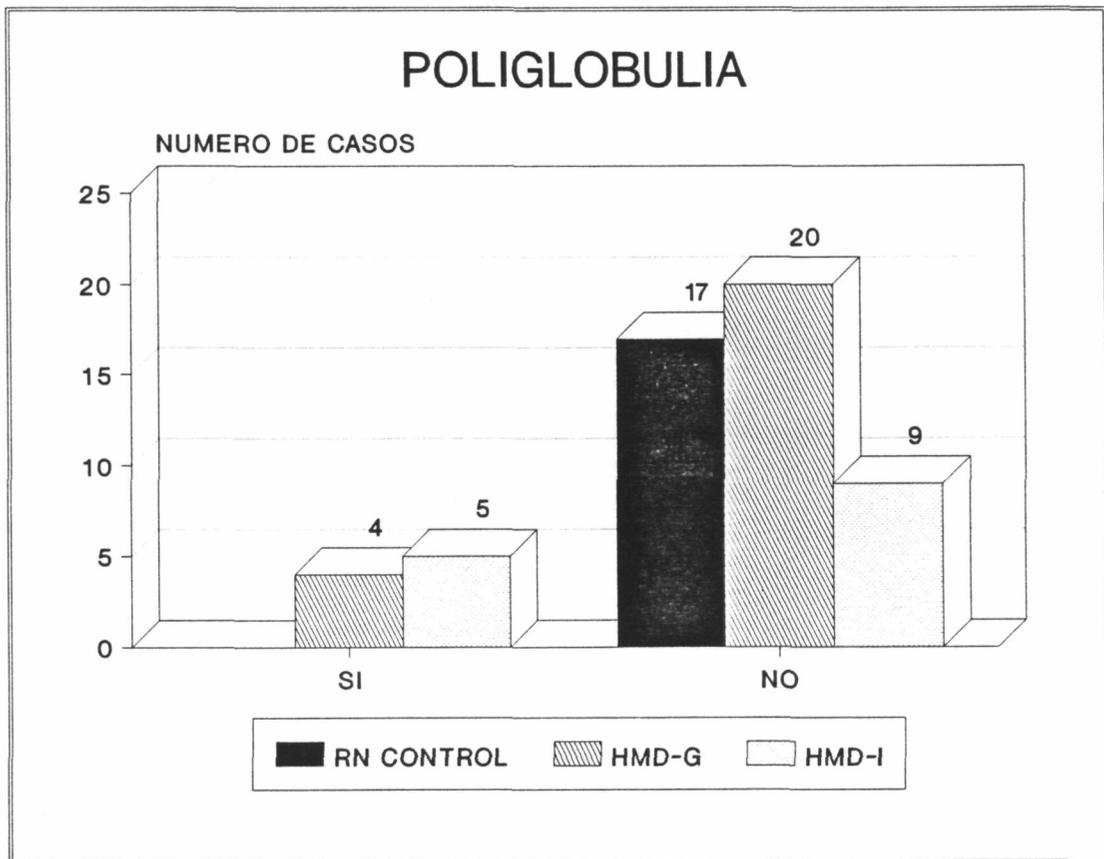
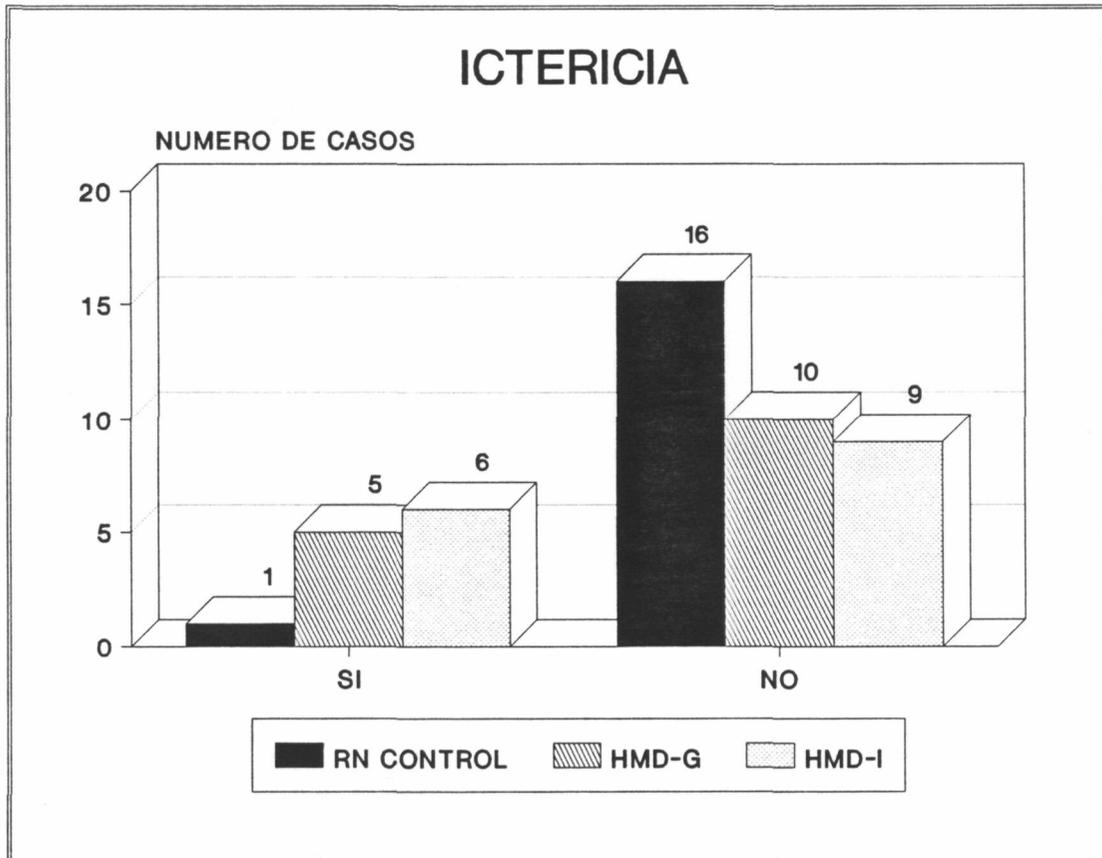


FIGURA 4.5. POLIGLOBULIA EN LOS RECIEN NACIDOS.

TABLA 4.16. ICTERICIA PATOLOGICA (HIPERBILIRRUBINEMIA) EN LOS RECIEN NACIDOS			
ICTERICIA		RN CONTROL	HMD
SI	Nº	1	11
	% Fila	8.3	91.7
	% Columna	5.9	36.7
NO	Nº	16	19
	% Fila	45.7	54.3
	% Columna	94.1	63.3

Chi cuadrado = 5.40 ; $p = 0.02$

(No se encuentran diferencias significativas al considerar los
2 grupos de diabéticas por separado)



**FIGURA 4.6. ICTERICIA PATOLOGICA (HIPERBILIRRU-
BINEMIA) EN LOS RECIEN NACIDOS.**

TABLA 4.17. ADECUACION DEL PESO NEONATAL RESPECTO A LA EDAD GESTACIONAL			
ADECUACION DEL PESO		RN CONTROL	HMD
ADECUADO	Nº	15	31
	% Fila	32.6	67.4
	% Columna	88.2	63.3
RN BAJO PESO	Nº	2	3
	% Fil	40.0	60.0
	a% Columna	11.8	6.1
RN PESO ELEVADO	Nº		15
	% Fila		100
	% Columna		30.6

Chi cuadrado = 6.86 ; $p = 0.03$

(Sin diferencias significativas considerando los 2 grupos de diabéticas por separado)

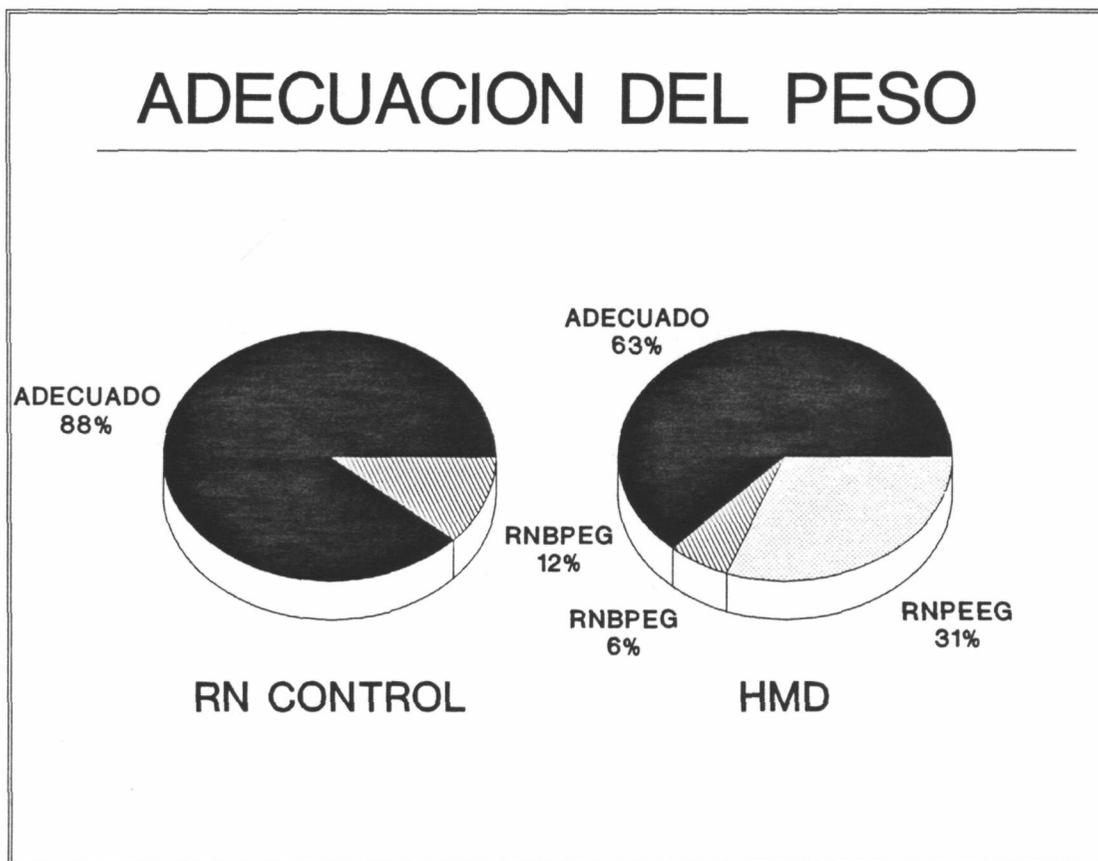


FIGURA 4.7. ADECUACION DEL PESO NEONATAL A LA EDAD GESTACIONAL.

4.2 DIFERENCIA PRINCIPALES EN LAS VARIABLES ANALITICAS

En este apartado se exponen los resultados encontrados en las variables cuantitativas procedentes de los análisis de laboratorio o de la somatometría, mostrando las diferencias principales entre los mismos tres grupos considerados en el apartado anterior: RN Controles, RN hijos de madre diabética gestacional (HMD-G), y RN hijos de madre diabética insulino dependiente (HMD-I). La expresión de los resultados de las variables cuantitativas se expresan como ya fue indicado en el apartado 3.5.4.

4.2.1. VARIABLES SOMATOMETRICAS MATERNAS

En la madre se han analizado la edad, el peso habitual previo al embarazo, la talla, el peso en el parto y los pliegues subescapular y tricípital. Estos datos pueden consultarse en la tabla 4.18.

TABLA 4.18. SOMATOMETRIA MATERNA SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
EDAD (años)	fff	tt tt	
Media	26	31.7	25.9
EE	1.20	1.02	1.49
N	17	32	17
PESO HABITUAL (kg)	f		t
Media	58.11	68.65	55.14
EE	2.49	3.68	2.27
N	9	26	14
TALLA (cm)	NS		
Media	158.3	155.8	156.7
EE	1.61	1.33	2.46
N	13	26	13
PESO EN PARTO (Kg)			t
Media		79.09	68.14
EE		4.90	2.72
N		11	14
PLIEGUE SUBESCAPULAR (mm)	k		u
Media	18.49	20.86	14.60
EE	2.18	2.04	1.57
N	11	18	13
PLIEGUE TRICIPITAL (mm)	k		u
Media	16.83	19.50	14.16
EE	1.40	1.55	1.18
N	11	21	13

4.2.2. VARIABLES SOMATOMETRICAS NEONATALES

En el recién nacido se analizaron el peso, la longitud, perímetro craneal, pliegue subescapular, pliegue tricipital, desviación porcentual del peso respecto al percentil 50 del peso para la edad de gestación (DESP50RN). En este apartado se incluyen también el peso de la placenta y la ratio placentaria. Los datos al respecto quedan reflejados en las tablas 4.19 y 4.20 y figuras 4.8 y 4.9.

4.2.3. VARIABLES ENDOCRINO-METABOLICAS MATERNAS

Las variables analíticas analizadas en la madre han sido la glucemia, insulina (IRI), C-péptido (CPR), glucagón (IRG), ratios molares de estas tres hormonas frente a la glucosa y entre ellas, hemoglobina glucosilada en el parto, y en las gestantes diabéticas, también la HbA1 en el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación. Los datos al respecto, analizados como siempre en este apartado frente a los distintos grupos, se encuentran en las tablas 4.21, 4.22 y 4.23.

TABLA 4.19. SOMATOMETRIA NEONATAL SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS (I)			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
PESO	NS		
Media	3.28	3.53	3.41
EE	0.007	0.09	0.15
N	17	32	17
TALLA (cm)	NS		
Media	50.0	50.18	49.8
EE	0.48	0.38	0.76
N	17	27	16
PERIMETRO CRANEAL (cm)	NS		
Media	34.3	35.0	34.5
EE	0.31	0.31	0.44
N	17	26	17
PLIEGUE SUBESCAPULAR (mm)	k uu	u	uu
Media	4.75	5.68	6.34
EE	0.21	0.26	0.53
N	16	27	15
PLIEGUE TRICIPITAL (mm)	k	uuu	uu
Media	4.58	6.20	6.06
EE	0.19	0.26	0.38
N	16	28	15

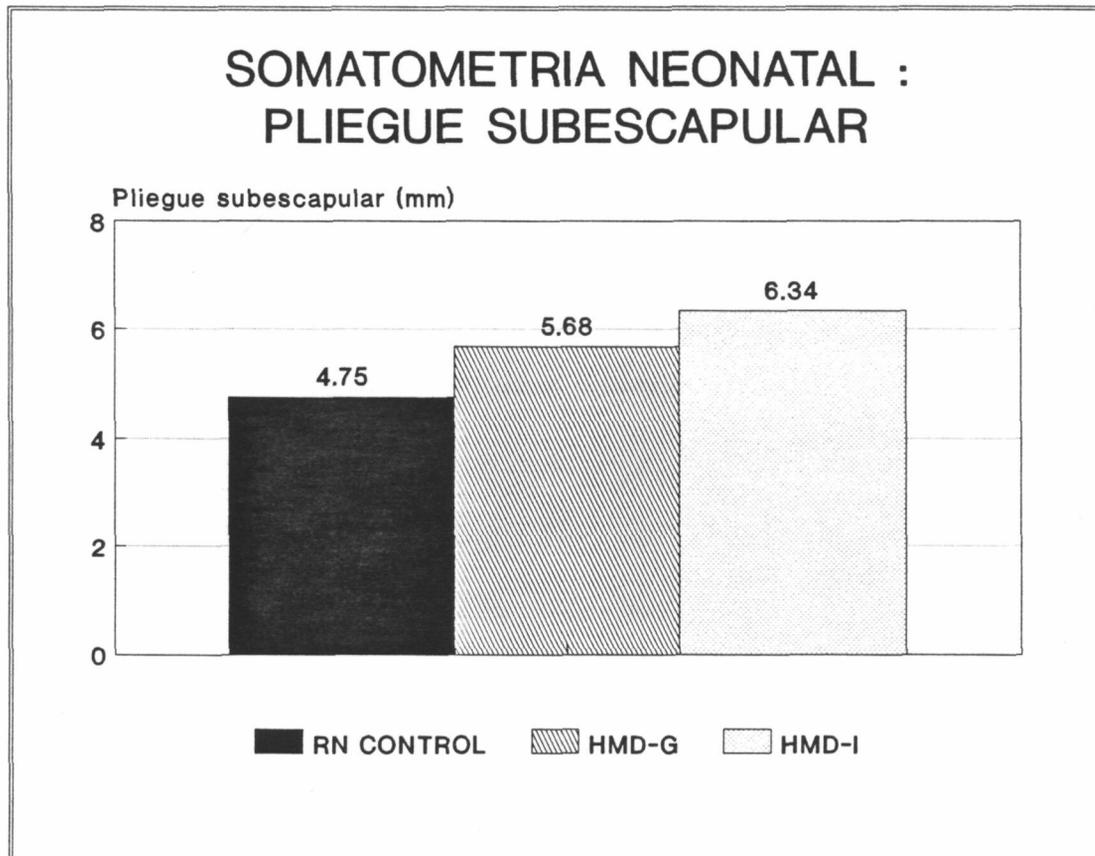


FIGURA 4.8. SOMATOMETRIA NEONATAL: PLIEGUE SUBESCAPULAR.

TABLA 4.20. SOMATOMETRIA NEONATAL SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS (II)			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
DESP50RN (%)	k u		u
Media	-1.576	7.23	13.36
EE	2.73	2.86	5.04
N	17	32	17
PESO PLACENTA (kg)	kk uu	uu	uu
Media	0.567	0.671	0.727
EE	0.02	0.026	0.045
N	17	26	16
RATIO PLACENTARIA	u		uu
Media	0.172	0.194	0.222
EE	0.004	0.012	0.021
N	17	26	16

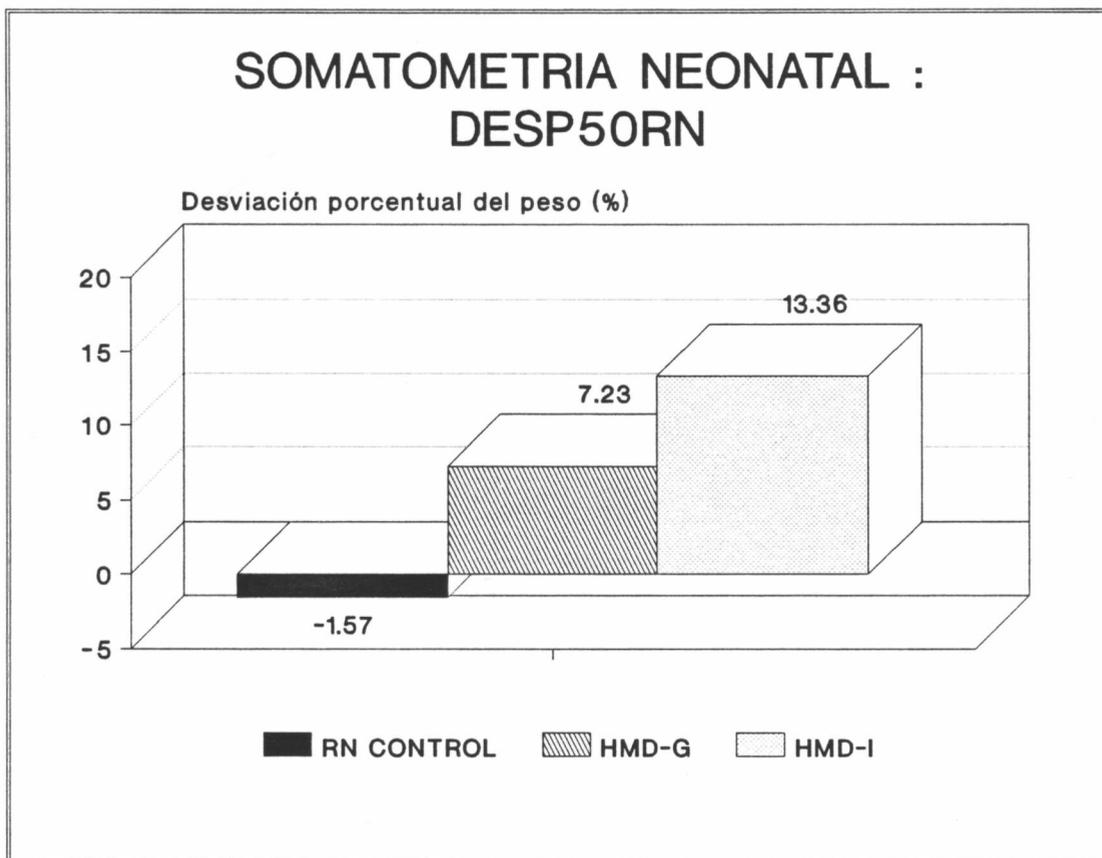


FIGURA 4.9. SOMATOMETRIA NEONATAL: DESVIACION PORCENTUAL DEL PESO (DESP50RN).

TABLA 4.21. DATOS ENDOCRINO-METABOLICOS MATERNOS SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS (I)			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
GLUCEMIA (mg/dL)	NS		
Media	105.8	116.8	112.8
EE	12.11	8.43	10.1
N	17	20	15
INSULINA (μU/mL)	NS		
Media	26.02	41.9	65.2
EE	13.63	12.8	21.0
N	7	10	3
C-PEPTIDO (ng/mL)	ff		tt
Media	3.12	2.76	0.80
EE	0.46	0.48	0.21
N	15	15	9
GLUCAGON (pg/mL)	ff		
Media	238.5	349.3	246.3
EE	23.55	31.9	45.1
N	13	12	5
HbA₁ PARTO (%)	ff t		tt
Media	6.50	6.94	7.88
EE	0.23	0.25	0.26
N	16	24	14

TABLA 4.22. DATOS ENDOCRINO-METABOLICOS MATERNOS SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS (II)			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
RATIO IRI/Glucosa	NS		
Media	2.18	5.19	7.58
EE	0.49	1.58	2.81
N	7	10	3
RATIO CP/Glucosa	ffff tt	ttt	tttt
Media	16.9	13.4	4.03
EE	1.3	1.78	0.86
N	15	15	9
RATIO IRG/Glucosa	f		
Media	1.33	1.86	1.14
EE	0.12	0.23	0.24
N	13	12	5
RATIO IRI/IRG	f		t
Media	1.32	2.48	10.90
EE	0.19	0.63	6.13
N	6	9	3
RATIO CP/IRG	f t		t
Media	13.9	8.96	4.24
EE	1.85	1.94	1.79
N	13	12	4

TABLA 4.23. HEMOGLOBINAS GLUCOSILADAS EN LAS MADRES DIABETICAS A LO LARGO DE LA GESTACION			
	HbA1 (%) 1^{er} trimestre	HbA1 (%) 2^o trimestre	HbA1 (%) 3^o trimestre
HMD-G			
Media	6.50	6.49	6.73
EE	0.5	0.51	0.23
N	2	5	22
	NS	NS	U
HMD-I			
Media	7.63	7.45	7.28
EE	0.48	0.28	0.25
N	10	15	16

4.2.4 VARIABLES ENDOCRINO-METABOLICAS NEONATALES

En el recién nacido se han determinado la glucemia, insulinemia (IRI), C-péptido (CPR) y glucagón (IRG) en sangre de cordón, así como las ratios de las hormonas respecto a la glucosa y entre ellas. Los resultados, analizados respecto a los tres grupos de RN pueden consultarse en las tablas 4.24 y figura 4.10.

4.2.5 GASOMETRIA EN CORDON UMBILICAL

Las variables obtenidas de la gasometría en arteria y vena umbilical fueron el pH, pCO₂, pO₂, exceso de base (EB). En la tabla 4.26 se encuentran estos datos analizados según grupo de recién nacidos.

4.2.6 VARIABLES HEMATOLOGICAS MATERNAS

En la madre se consideraron en el momento del parto los valores en sangre venosa de eritropoyetina (Epo), hematíes, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct) y volumen corpuscular medio (VCM), así como los reticulocitos. Los resultados, según tipo de RN se resumen en la tabla 4.27.

TABLA 4.24. DATOS ENDOCRINO-METABOLICOS NEONATALES SEGUN GRUPO DE RECIEN NACIDOS (I)			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
GLUCEMIA (mg/dL)	NS		
Media	81.05	88.35	86.0
EE	5.96	4.32	8.26
N	17	20	14
INSULINA (μU/mL)	k u	u	u
Media	10.31	35.5	34.5
EE	2.22	13.4	14.7
N	6	11	3
C-PEPTIDO (ng/mL)	kk uu		
Media	1.23	2.32	2.20
EE	0.09	0.59	0.36
N	15	15	8
GLUCAGON (pg/mL)	NS		
Media	142.1	154.2	162.1
EE	12.7	15.02	31.9
N	13	13	5

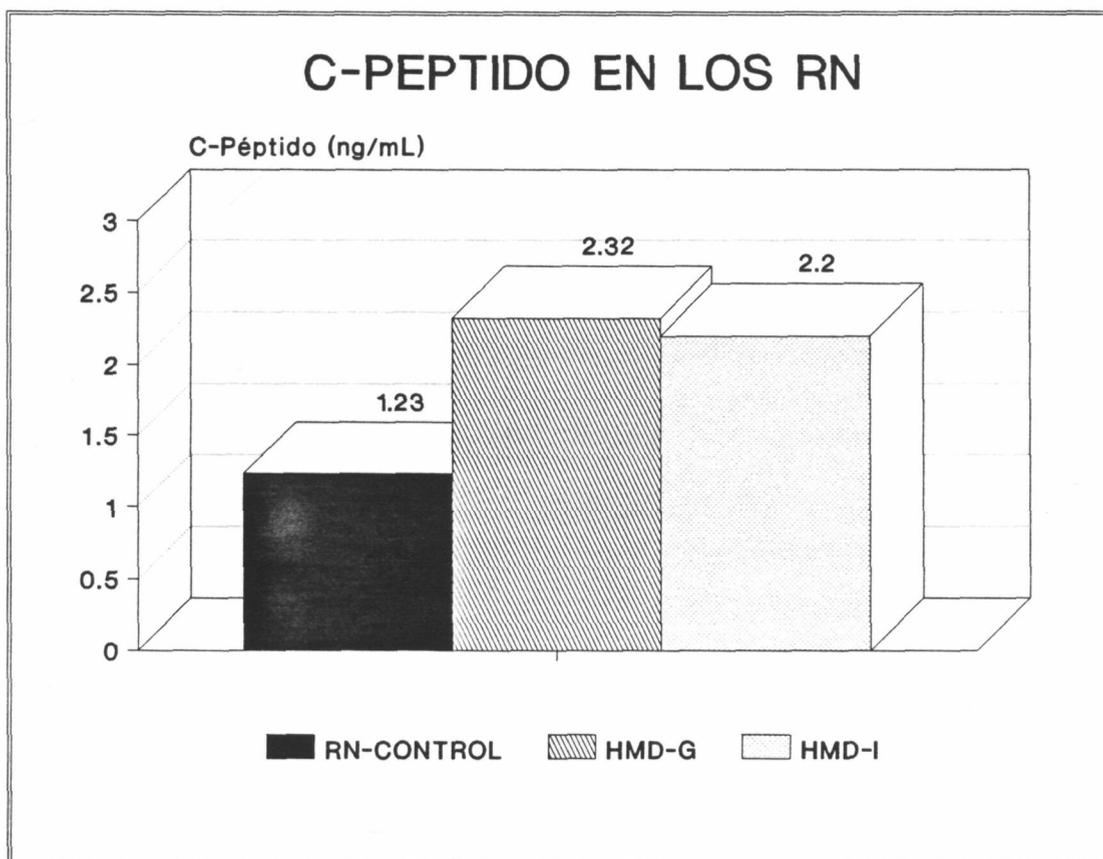


FIGURA 4.10. C-PEPTIDO EN CORDON EN LOS GRUPOS DE RECIEN NACIDOS.

TABLA 4.25. DATOS ENDOCRINO-METABOLICOS NEONATALES SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS (II)			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
RATIO IRI/Glucosa	NS u	u	
Media	1.61	5.67	7.13
EE	0.45	2.16	3.66
N	6	11	3
RATIO CP/Glucosa	k u		uu
Media	9.39	17.19	19.75
EE	0.68	5.29	5.31
N	15	15	8
RATIO IRG/Glucosa	NS		
Media	1.00	0.91	1.10
EE	0.09	0.08	0.26
N	13	13	5
RATIO IRI/IRG	kk	u	
Media	1.77	4.33	8.73
EE	0.40	1.58	5.60
N	5	10	3
RATIO CP/IRG			u
Media	10.46	14.63	24.55
EE	1.16	3.13	8.45
N	13	13	4

TABLA 4.26. GASOMETRIA EN CORDON UMBILICAL SEGUN TIPO DE RECIEN NACIDO			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
pH AU	NS		
Media	7.28	7.26	7.27
EE	0.01	0.009	0.013
N	15	32	17
pH VU	NS		
Media	7.35	7.32	7.32
EE	0.06	0.009	0.013
N	17	30	17
pCO₂ AU (mmHg)	NS		
Media	48.5	52.0	50.7
EE	1.92	1.82	2.98
N	15	30	17
pCO₂ VU (mmHg)	k u	u	u
Media		46.6	45.7
EE	40.68	1.74	2.26
N	1.42 17	30	17
pO₂ AU (mmHg)	NS		
Media	16.13	17.04	16.57
EE	1.35	1.67	1.32
N	15	25	14
pO₂ VU (mmHg)	NS		
Media	23.88	26.98	25.75
EE	1.07	1.6	2.17
N	17	25	14
EBAU (m.mol/L)	NS		
Media	-1.07	-1.97	-1.09
EE	0.73	0.56	0.57
N	15	30	16
EB VU (m.mol/L)	NS		
Media	-0.29	-1.09	-0.9
EE	0.64	0.58	0.49
N	17	30	16

TABLA 4.27. DATOS HEMATOLOGICOS MATERNOS SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
Epo (mu/mL)	NS		
Media	48.50	58.07	64.0
EE	7.06	9.72	16.93
N	10	14	6
Hematies (x10¹²/L)	NS		
Media	3.97	4.03	4.10
EE	0.51	0.009	0.14
N	17	21	15
Hb (g/L)	NS		
Media	121.4	124.9	119.2
EE	0.03	0.03	0.03
N	17	19	15
HEMATOCRITO (%)	NS		
Media	35.7	36.4	35.7
EE	0.91	0.94	0.92
N	17	18	15
VCM (FL)	NS		
Media	91.2	89.94	88.1
EE	1.9	1.35	1.92
N	17	20	15
RETICULOCITOS (%)	NS		
Media	0.78	2.26	1.25
EE	0.13	0.81	0.25
N	11	15	8

4.2.7 VARIABLES HEMATOLOGICAS NEONATALES

En el recién nacido se han determinado en sangre de vena umbilical los hematíes, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct), VCM, reticulocitos y hematocrito a las 6 horas de vida (tabla 4.28), así como los valores de eritropoyetina y hemoglobina fetal (Hb F) en sangre de cordón (tabla 4.29 y figura 4.11), todos ellos analizados en este apartado por grupos de recién nacidos.

TABLA 4.28. DATOS HEMATOLOGICOS SEGUN GRUPOS DE RECIEN NACIDOS			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
Hematies(x10¹²/L)	NS		
Media	4.44	4.42	4.44
EE	0.12	0.09	0.10
N	17	21	16
Hb (g/L)	NS		
Media	164.7	165.2	162.5
EE	0.05	0.04	0.04
N	17	20	16
HCT CORDON (%)	NS		
Media	48.95	48.5	53.6
EE	1.13	1.07	1.55
N	18	20	9
HCT CAPILAR (%)		NS	
Media		49.0	53.6
EE		--	4.6
N		1	9
HCT 6 h. (%)	NS		
Media	57.0	64.6	60.5
EE	2.0	5.18	1.51
N	2	6	9
VCM (fL)	NS		
Media	112.4	111.1	111.3
EE	1.64	0.77	1.71
N	17	20	17
RETICULOCITOS (%)	NS		
Media	2.88	6.69	7.76
EE	0.33	3.21	5.89
N	12	13	8

TABLA 4.29. ERITROPOYETINA Y HEMOGLOBINA FETAL EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL SEGUN TIPO DE RECIEN NACIDO			
	RN CONTROL	HMD-G	HMD-I
Epo (mu/mL)	k	u	u
Media	37.50	75.75	112.22
EE	8.51	39.80	24.42
N	6	16	9
Hb FETAL (%)	NS		
Media	79.5	78.4	82.1
EE	2.582	1.98	1.96
N	16	19	14

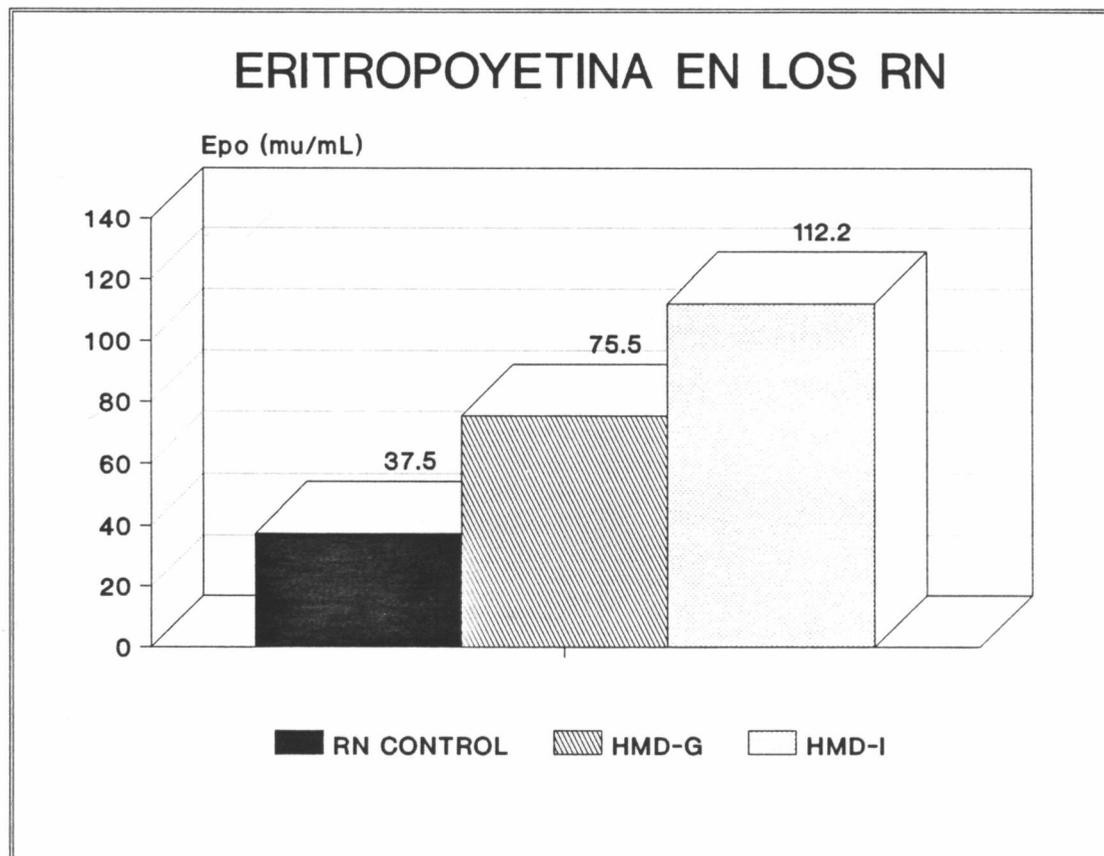


FIGURA 4.11. ERITROPOYETINA EN CORDON EN LOS GRUPOS DE RECIEN NACIDOS.

4.3. RELACION ENTRE LA POLIGLOBULIA DEL HMD Y LAS CIFRAS DE ERITROPOYETINA EN SANGRE DE CORDON

Se consideró previamente el interés de evaluar el parámetro hematológico neonatal que mejor pudiera explicar la presencia de poliglobulia en el recién nacido. Este análisis queda reflejado en las tablas 4.30 y 4.31, resultando el hematocrito a las 12 horas de vida, de todos los datos del hemograma, el que se asoció de forma significativa a la existencia de poliglobulia.

Las cifras globales de eritropoyetina en el HMD respecto al grupo control ya fueron consignadas en la tabla 4.29, en la que se pueden observar cifras superiores en los HMD-I. Cabe recordar que la existencia de poliglobulia sólo se produjo en los HMD y en ningún RN del grupo control (Tabla 4.15).

Se analizaron los niveles de Eritropoyetina frente a la existencia o no de poliglobulia, demostrándose cifras superiores en los hijos de HMD poliglobúlicos (Tabla 4.32 y Figura 4.12). Respecto a la presencia o no de ictericia no se encontraron diferencias significativas.

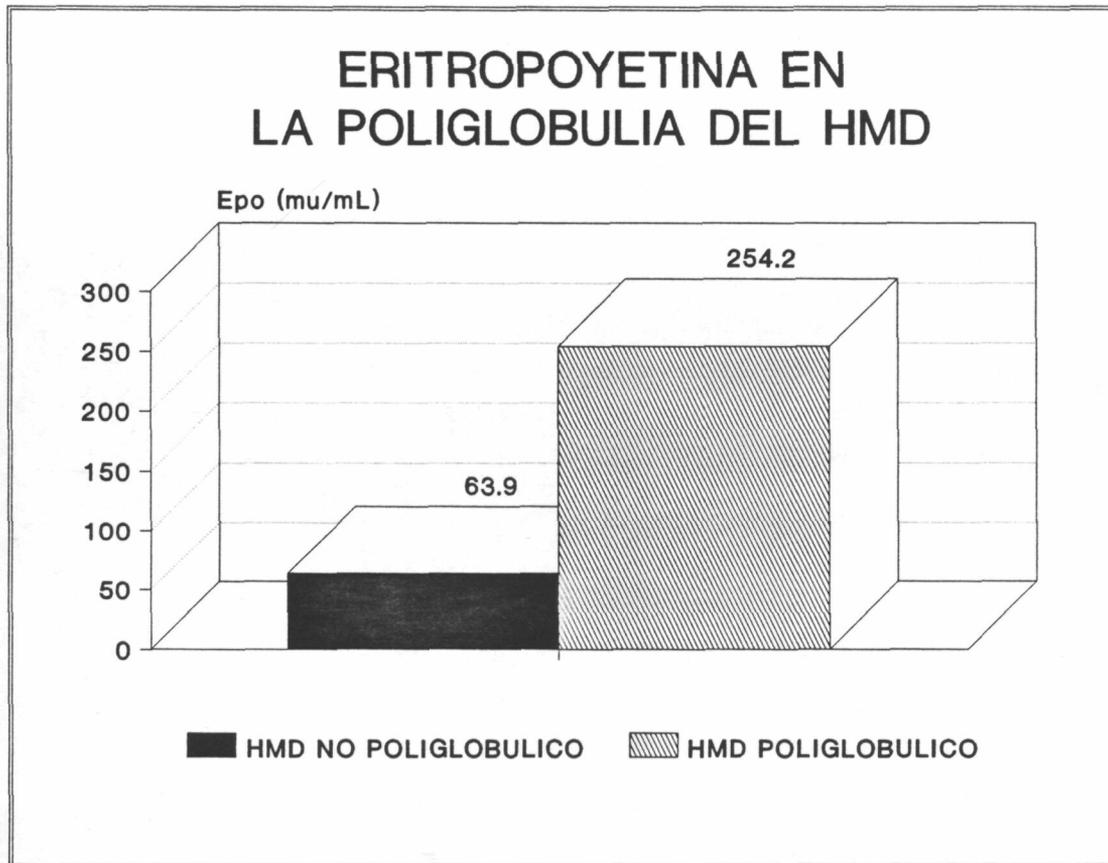


FIGURA 4.12. ERITROPOYETINA EN CORDON EN LA POLIGLOBULIA DEL HMD.

Finalmente se practicó un análisis de correlación entre las variables del hemograma en cordón y el hematocrito a las 6 horas de vida, respecto a la eritropoyetina teniendo en cuenta las categorías del grupo de RN y presencia de poliglobulia (tabla 4.33). No se encontraron tampoco correlaciones significativas con la presencia de ictericia.

No se ha encontrado ninguna relación entre la eritropoyetina materna y la del recién nacido.

TABLA 4.30. INDICADORES DE POLIGLOBULIA (I)				
Poliglobulia	Hematíes (x10 ¹² /L)	Hb (g/L)	Hct (%)	VCM (fL)
<u>SI</u>				
Media	4.445	160.5	48.30	110.4
EE	0.18	7.6	2.47	2.44
N	6	6	6	7
Significación	NS	NS	NS	NS
<u>NO</u>				
Media	4.20	162.9	48.04	112.0
EE	0.07	3,1	0.79	1.77
N	32	31	32	32

TABLA 4.31. INDICADORES DE POLIGLOBULIA (II)			
Poliglobulia	Hct capilar cordón (%)	Hct 12 h. (%)	Reticulocitos (%)
<u>SI</u>			
Media	56.50	67.85	7.32
EE	6.50	2.94	5.11
N	2	7	4
Significación	NS	tt	NS
<u>NO</u>			
Media	52.88	57.16	4.79
EE	1.18	1.65	2.18
N	9	10	17

TABLA 4.32. RELACION ENTRE LAS CIFRAS DE ERITROPOYETINA Y LA PRESENCIA DE POLIGLOBULIA	
Poliglobulia	EPO (mu/mL)
SI	
Media	254.25
EE	141.27
N	4
Significación	u
NO	
Media	63.93
EE	15.63
N	15

TABLA 4.33. CORRELACION ENTRE LOS NIVELES DE ERITROPOYETINA Y LOS VALORES DEL HEMOGRAMA				
Grupo evaluado	Variable	r	N	P
Todos los RN	Hematíes en cordón	-0,375	28	0,049
	Hct 6 h.	0,920	8	0,001
RN Control	Hematíes en cordón	-0,972	6	0,01
HMD	Hct 6 h.	0,925	7	0,003
Poliglobulia	Hct 6 h.	0,997	3	0,047
Si	Reticulocitos	0,951	4	0,048
Poliglobulia No	NINGUNA SIGNIFICATIVA			

(sólo expresados los resultados con $p < 0,05$)

4.4. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE LA POLIGLOBULIA Y OTROS ASPECTOS DE LA FETOPATIA DEL HIJO DE MADRE DIABETICA

Como ya fue comentado en los objetivos del trabajo, los otros aspectos de la fetopatía del HMD que se han analizado respecto a la poliglobulia han sido: 1) La macrosomía que presentan estos RN, incluyendo entre las variables el peso, longitud, perímetro craneal, pliegues subescapular y tricipital, peso de la placenta y ratio placentaria, desviación porcentual del peso respecto al percentil 50 para la edad de gestación y 2) el hiperinsulinismo, analizando como variables interesantes la glucemia, insulina, C-péptido, glucagón y ratio de dichas hormonas respecto a la glucosa y entre sí, determinadas todas ellas en sangre de cordón. El análisis se ha efectuado también frente a la presencia o no de poliglobulia y teniendo en cuenta las variables hematológicas: Eritropoyetina, hematíes, hemoglobina hematocrito, VCM, reticulocitos, hemoglobina fetal en sangre de cordón y hematocrito a las 6 horas de vida.

Respecto a la macrosomía del HMD, en las tablas 4.19 y 4.20 quedan reflejados los datos somatométricos de los recién nacidos y su comparación entre grupos, en los que de forma significativa se

encuentra una mayor adiposidad fetal en el HMD, así como superior peso placentario, ratio placentaria y desviación porcentual del peso respecto al percentil 50 para su edad gestacional.

El hiperinsulinismo del HMD también queda analizado en las pruebas cuyos resultados están resumidos en las tablas 4.24 y 4.25, en los que pueden observarse unas cifras superiores de insulina, C-péptido y sus ratios respectivas en los HMD.

El análisis de la relación entre los parámetros somatométricos del HMD y los datos endocrino-metabólicos recogidos de la madre se exponen en sus resultados significativos en la tabla 4.34. Los resultados de la relación entre las variables somatométricas y las endocrino-metabólicas del recién nacido HMD están anotadas en la tabla 4.35. La relación entre las variables endocrino-metabólicas maternas y las neonatales del HMD pueden consultarse en la tabla 4.36. El análisis entre los datos somatométricos y hematológicos del HMD se exponen en la tabla 4.37, mientras que en la tabla 4.38 pueden encontrarse los resultados de las pruebas de correlación entre las variables hematológicas y endocrino-metabólicas del recién nacido HMD.

Respecto al análisis de la relación entre las variables endocrino-metabólicas y somatométricas del hijo de madre diabética y la presencia o no de poliglobulia se han hallado los resultados que se exponen en las tablas 4.39, 4.40, 4.41 y 4.42 respectivamente.

TABLA 4.34. CORRELACION ENTRE LOS PARAMETROS SOMATOMETRICOS NEONATALES Y LOS DATOS ENDOCRINO-METABOLICOS DE LA MADRE EN LOS HMD			
VARIABLES RELACIONADAS	R	N	p
Pliegue subescapular y Hb A ₁ 1° TMT	0,72	12	0,007
Pliegue subescapular y Hb A ₁ 2° TMT	0,49	19	0,0031
Pliegue subescapular y Hb A ₁ 3° TMT	0,49	35	0,002
Pliegue tricípital y HB A ₁ parto	0,33	36	0,046

(Sólo se expresan los resultados significativos)

TABLA 4.35. CORRELACION ENTRE LOS DATOS SOMATOMETRICOS Y ENDOCRINO-METABOLICOS DEL RECIEN NACIDO HMD			
Variables relacionadas	r	N	p
<u>Peso y:</u>			
IRI	0.60	14	0.021
CPR	0.48	23	0.020
<u>Peso placenta:</u>			
IRG	0.52	18	0.025
<u>Longitud y:</u>			
IRG	0.51	16	0.042
Ratio IRG/glucosa	0.64	16	0.007
<u>Pliegue subescapular y:</u>			
IRG	-0.54	16	0.030
CPR	0.48	21	0.027
Ratio CPR/glucosa	0.49	21	0.021
<u>DESP50RN y:</u>			
IRI	0.77	14	0.001
CPR	0.62	23	0.001
Ratio IRI/glucosa	0,67	14	0.008
Ratio CPR/glucosa	0.54	23	0.008

(Sólo se expresan los resultados significativos)

TABLA 4.36. CORRELACION ENTRE PARAMETROS ENDOCRINO-METABOLICOS DE LA MADRE Y DEL RECIEN NACIDO HMD			
VARIABLES RELACIONADAS	r	N	p
<u>Hb A₁ en 3° TMT y:</u>			
CPR RN	0.75	18	<0.0001
Ratio CPR/gluc. RN	0.73	18	<0.001
Ratio IRI/IRG RN	0.64	10	0.046
<u>Hb A₁ en parto y:</u>			
Ratio IRG/gluc del RN	0.50	18	0.032
<u>Glucemia materna y:</u>			
Glucemia RN	0.66	34	<0.0001
IRG RN	0.47	18	0.048
<u>IRG materno y:</u>			
Glucemia RN	0.52	17	0.031

(Sólo se expresan los resultados significativos)

TABLA 4.37. CORRELACION ENTRE DATOS SOMATOMETRICOS Y HEMATOLOGICOS DEL HMD			
Variabes relacionadas	r	N	P
<u>VCM y:</u>			
Peso	-0.32	37	0.047
Perímetro craneal	-0.52	33	0.002
Ratio placentaria	0.40	33	0.020
DESP50RN	-0.35	37	0.034
<u>Reticulocitos:</u>			
Peso	0.44	20	0.049

TABLA 4.38. CORRELACION ENTRE LOS PARAMETROS HEMATOLOGICOS Y ENDOCRINO-METABOLICOS EN EL HMD			
Variabes consideradas	r	N	p
Hematocrito 6 h.			
CPR	0.96	5	0.009

TABLA 4.39. RELACION ENTRE LA EXISTENCIA DE POLIGLOBULIA EN EL HMD Y LAS VARIABLES ENDOCRINO-METABOLICAS NEONATALES

Poliglobulia	Glucemia (mg/dL)	IRI (μ U/mL)	CPR (ng/mL)	IRG (pg/mL)
<u>SI</u>				
Media	81.16	84.00	2.96	195.3
EE	6.36	---	0.47	38.41
N	6	1	3	3
Significación	NS	tt	u	NS
<u>NO</u>				
Media	80.86	18.95	1.71	137.1
EE	4.48	5.34	0.47	9.97
N	30	10	22	18

TABLA 4.40. RELACION ENTRE LA EXISTENCIA DE POLIGLOBULIA EN EL HMD Y LAS VARIABLES ENDOCRINO-METABOLICAS NEONATALES (II)				
Poliglobulia	RATIOS			
	IRI/ glucosa	CRP/ glucosa	IRG/ glucosa	CPR/IRGG
<u>SI</u>				
Media	16.56	18.50	1.25	22.16
EE	---	2.07	0.39	1.13
N	1	3	3	2
Significación	t	NS	NS	u
<u>NO</u>				
Media	3.61	14.64	0.97	12.90
EE	1.25	3.43	0.07	2.36
N	10	22	18	18

TABLA 4.41. RELACION ENTRE LA EXISTENCIA DE POLIGLOBULIA EN EL HMD Y LAS VARIABLES SOMATOMETRICAS NEONATALES (I)				
Poliglobulia	Peso (kg)	Longitud (cm)	P. craneal (cm)	DESP50RN (%)
<u>SI</u>				
Media	3.45	50.77	34.75	13.98
EE	0.23	1.02	0.71	7.75
N	9	9	8	9
Significación	NS	NS	NS	t
<u>NO</u>				
Media	3.31	49.64	34.36	2.78
EE	0.08	0.37	0.23	2.55
N	37	37	37	37

TABLA 4.42. RELACION ENTRE LA EXISTENCIA DE POLIGLOBULIA EN EL HMD Y LAS VARIABLES SOMATOMETRICAS NEONATALES (II)				
Poliglobulia	Pliegue subescapular (mm)	Pliegue tricipital (mm)	Peso placenta (kg)	Ratio placentaria
<u>SI</u>				
Media	5.87	6.46	0.657	0.195
EE	0.70	0.56	0.06	0.02
N	7	8	8	8
Significación	NS	t	NS	N
<u>NO</u>				
Media	5.41	5.22	0.647	0.202
EE	0.28	0.24	0.02	0.01
N	34	34	34	34

4.5. ANALISIS DE FACTORES PERINATALES DISTORSIONANTES EN LOS PARAMETROS HEMATOLOGICOS NEONATALES

Se han estudiado en este apartado distintos factores perinatales que podrían distorsionar la interpretación de los resultados obtenidos en el análisis de los parámetros hematológicos neonatales, incluyendo la eritropoyetina en sangre de cordón. Los datos considerados en la gestación han sido la existencia de hipertensión o toxemia en la madre, así como el hábito tabáquico de la gestante. En el momento del parto se ha valorado : la existencia de distocia o parto mediante intervención cesárea, el tipo de anestesia administrado a la madre, la necesidad o no de inducir la dinámica del parto, el tiempo de realización de la amniorrexis. En el recién nacido se tuvo en cuenta el tipo de reanimación, la puntuación del test de Apgar al minuto y 5 minutos de vida, así como los valores obtenidos en la gasometría en vasos umbilicales.

Respecto a la existencia de toxemia en la madre, cabe resaltar que en la práctica totalidad se trataba de gestantes diabéticas, como fue constatado en el apartado 4.1.2. No se pudieron encontrar diferencias significativas entre los parámetros hematológicos, endocrino-metabólicos, gasométricos y somatométricos, respecto

a la existencia de toxemia materna, salvo en lo referente a la somatometría placentaria, como queda reflejado en la tabla 4.43.

El Tabaquismo materno se estudió respecto a las variables neonatales, encontrándose las diferencias significativas en los parámetros que se anotan en las tablas 4.44 y 4.45, que hacen referencia a algunas variables somatométricas y gasométricas, y en algunas variables hormonales maternas (tabla 4.46). No se encontraron diferencias significativas en el análisis de correlación en las madres fumadoras entre el número de cigarrillos fumados al día y el resto de variables cuantitativas.

Entre las variables analizadas en el momento del parto se encontraron diferencias significativas en los niveles de Epo respecto al tipo de parto y las maniobras de reanimación neonatal (tablas 4.47 y 4.48), pero no en el resto de variables del parto, ni tampoco analizando éstas respecto a las demás variables hematológicas del recién nacido.

Por último, se realizó un análisis de la correlación entre las variables hematológicas, gasométricas y la Epo en cordón umbilical, reflejándose en la tabla 4.49 los resultados significativos en este estudio.

Se intentó realizar un análisis discriminante para obtener una fórmula de clasificación clínica útil para la predicción de niveles altos de eritropoyetina en sangre de cordón, probando diferentes combinaciones de variables que incluyeran: la existencia del hábito tabáquico materno, cualquier grado de hipertensión arterial en la madre durante la gestación, el tipo de parto, la anestesia administrada a la madre, la puntuación del test de Apgar, los valores de la gasometría en cordón umbilical, la edad gestacional. Sin embargo no pudo encontrarse ninguna combinación que resultara predictiva de una forma significativa.

TABLA 4.43. RELACION ENTRE LA TOXEMIA MATERNA Y LA SOMATOMETRIA PLACENTARIA		
TOXEMIA	Peso placenta (kg)	Ratio placentaria
SI		
Media	0.750	0.252
EE	0.04	0.03
N	13	13
Significación	t	u
<u>NO</u>		
Media	0.630	0.179
EE	0.02	0.04
N	46	46

TABLA 4.44. RELACION ENTRE EL HABITO TABAQUICO MATERNO Y LAS VARIABLES SOMATOMETRICAS NEONATALES		
FUMADORA	Longitud (cm)	P. Craneal (cm)
SI		
Media	48.35	33.6
EE	0.71	0.60
N	10	10
Significación	t	t
NO		
Media	50.29	34.9
EE	0.30	0.20
N	48	48

TABLA 4.45. RELACION ENTRE EL HABITO TABAQUICO MATERNO Y LAS VARIABLES GASOMETRICAS		
FUMADORA	pCO₂ AU (mmHg)	pCO₂ UU (mmHg)
SI		
Media	55.99	50.91
EE	2.28	10.13
N	13	13
Significación	t	tt
<u>NO</u>		
Media	49.37	43.41
EE	1.50	8.05
N	17	49

TABLA 4.46. RELACION ENTRE EL HABITO TABAQUICO MATERNO Y LAS VARIABLES ENDOCRINO-METABOLICAS MATERNAS				
FUMADORA	CPR (ng/dL)	IRI (μU/mL)	Ratio IRI/glucosa	Ratio IRI/IRG
<u>SI</u>				
Media	3.56	13.16	1.56	0.90
EE	0.62	2.14	0.32	0.15
N	8	5	5	5
Significación	u	u	u	u u
<u>NO</u>				
Media	2.16	48.73	5.47	4.49
EE	0.32	10.66	1.18	1.62
N	31	15	15	13

TABLA 4.47. RELACION ENTRE LA ERITROPOYETINA EN SANGRE DE CORDON Y EL TIPO DE PARTO			
EPO (mu/mL)	TIPO DE PARTO		
	Eutócico	Distócico	Cesárea electiva
Media	30.11	135.0	71.22
EE	4.78	61.36	25.39
N	9	10	9

TABLA 4.48. RELACION ENTRE LA ERITROPOYETINA EN SANGRE DE CORDON Y LAS MANIOBRAS DE REANIMACION DEL RECIEN NACIDO			
EPO (mu/mL)	REANIMACION		
	Superficial	Moderada	Profunda
Media	70	144	200
EE	25.11	54.0	---
N	26	2	1

TABLA 4.49. CORRELACION ENTRE LAS VARIABLES GASOMETRICAS, APGAR Y HEMATOLOGICAS EN EL RECIEN NACIDO

Variables relacionadas	r	N	p
<u>APGAR 1 y:</u>			
EPO	-0.48	29	0.008
pHVU	0.27	64	0.020
pCO ₂ AU	-0.26	62	0.040
pCO ₂ VU	-0.31	64	0.012
<u>APGAR 5 y:</u>			
pCO ₂ VU	-0.26	64	0.038
pHVU	0.26	64	0.032
VCM	-0.35	52	0.010
<u>Reticulocitos y:</u>			
pO ₂ AU	-0.37	28	0.048
EBVU	-0.39	30	0.032

4.6. INFLUENCIA DEL CONTROL METABOLICO DE LA GESTANTE

Como ya fue comentado en la sección 4.1.5, se clasificaron las gestantes diabéticas según el nivel de HbA1 en el parto, en gestantes diabéticas bien controladas (HbA1 < 8.2%) o mal controladas (HbA1 > 8.2%) (tabla 4.8). El límite establecido en 8.2% corresponde a la media más tres desviaciones estándar de los valores de referencia del Laboratorio de Hematología para la HbA1. También se analizaron las gestantes diabéticas según la HbA1 en el tercer trimestre de la gestación (tabla 4.50). Con esta categorización de las gestantes en buen o mal control se analizaron las distintas variables de la forma que consta en los dos siguientes apartados.

En primer lugar se analizó la relación del control respecto a las variables clínicas, que en su mayoría son cualitativas. Las diferencias que pudieron demostrarse de forma significativa entre los HMD, respecto al mal o buen control de la madre, en este apartado, fueron la presencia de ictericia en el RN, la existencia de patología materna y patología neonatal, así como diferencias marcadas, pero no significativas en la existencia de poliglobulia (tablas 4.51, 4.52, 4.53, 4.54). En el resto de variables cualitativas

no se pudieron encontrar diferencias significativas adicionales a las que se obtuvieron al analizar el grupo de HMD respecto al grupo de RN controles, y que ya fueron consignadas en el apartado 4.1.

En segundo lugar se analizaron las variables analíticas, que son todas cuantitativas, respecto a las categorías del control mencionadas. Así, pueden encontrarse los resultados del análisis de los datos somatométricos maternos (tabla 4.55), neonatales (4.56 y 4.57), datos endocrino-metabólicos maternos (4.58) y neonatales (tabla 4.59), de la gasometría en cordón umbilical (tabla 4.60) y datos hematológicos neonatales (tablas 4.61 y 4.62 y Figura 4.13).

Por último se practicó un análisis de correlación en todos los HMD entre las hemoglobinas glucosiladas a lo largo de la gestación y en el parto y las demás variables cuantitativas, cuyos resultados se encuentran en las tablas 4.63, 4.64, 4.65, y también el mismo análisis, pero en las gestantes diabéticas mal controladas (tabla 4.66).

TABLA 4.50. CONTROL MATERNO SEGUN HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN EL 3 ^{er} TRIMESTRE DE GESTACION		
	HMD-G	HMD-I
<u>Buen control</u>		
N	21	14
% Fila	60.0	40.0
% Columna	95.5	87.5
<u>Mal control</u>		
N	1	2
% Fila	33.3	66.7
% Columna	4.5	12.5

Chi cuadrado = 0.80; p = NS

Anova de HbA₁ en tercer trimestre (%) según grupo de HMD = NS

TABLA 4.51. RELACION ENTRE LA EXISTENCIA DE PATOLOGIA MATERNA ASOCIADA Y EL CONTROL DE LA GESTANTE DIABETICA			
PATOLOGIA MATERNA		HbA₁ en el parto (%)	
		< 8.2	> 8.2
SI	N	19	3
	% Fila	86.4	13.6
	% Columna	76.0	37.5
NO	N	6	5
	% Fila	54.5	45.5
	% Columna	24.0	62.5

Chi cuadrado = 4.04; p = 0.049

TABLA 4.52. RELACION ENTRE LA EXISTENCIA DE PATOLOGIA NEONATAL Y EL CONTROL DE LA GESTANTE DIABETICA			
PATOLOGIA NEONATAL		HbA₁ en el parto (%)	
		< 8.2	> 8.2
SI	N	12	6
	% Fila	66.7	33.3
	% Columna	57.1	100.0
NO	N	9	
	% Fila	100.0	
	% Columna	42.9	

Chi cuadrado = 3.85; p = 0.049

TABLA 4.53. RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA GESTANTE DIABETICA Y LA EXISTENCIA DE POLIGLOBULIA EN EL RECIEN NACIDO			
POLIGLOBULIA		HbA₁ en el parto (%)	
		< 8.2	> 8.2
SI	N	3	3
	% Fila	50.0	50.0
	% Columna	16.7	60.0
NO	N	15	2
	% Fila	88.2	11.8
	% Columna	83.3	40.0

Chi cuadrado = 3.81; p = 0.05

TABLA 4.54. RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA GESTANTE DIABETICA Y LA EXISTENCIA DE ICTERICIA PATOLOGICA EN EL RECIEN NACIDO			
ICTERICIA		HbA₁ en el parto (%)	
		< 8.2	> 8.2
SI	N	5	5
	% Fila	50.0	50.0
	% Columna	27.8	83.3
NO	N	13	1
	% Fila	92.9	7.1
	% Columna	72.2	16.7

Chi cuadrado = 5.71; p = 0.016

TABLA 4.55. SOMATOMETRIA MATERNA SEGUN CONTROL (HbA1 en parto)			
	RN Control	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>Edad (años)</u>	NS		
Media	26.3	29.9	26.6
EE	1.20	1.09	2.08
N	17	37	8
<u>Talla (cm)</u>	NS		
Media	158.3	155.9	157.2
EE	1.61	1.23	4.29
N	13	30	7
<u>Peso habitual (kg)</u>	NS		
Media	58.11	64.36	57.62
EE	2.49	3.22	4.18
N	9	30	8
<u>Peso parto (kg)</u>		NS	
Media		71.7	69.1
EE		2.45	5.28
N		18	6
<u>Pliegue subescap. (mm)</u>	NS		
Media	18.49	18.81	15.28
EE	2.18	1.73	2.35
N	11	25	5
<u>Pliegue tricipital (mm)</u>	NS		
Media	16.83	17.78	16.88
EE	1.40	1.38	2.09
N	11	26	4

TABLA 4.56. SOMATOMETRIA NEONATAL SEGUN CONTROL-I (HbA1 en parto)			
	RN Control	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>Peso (kg)</u>	NS		
Media	3.28	3.48	3.60
EE	0.007	0.10	0.19
N	17	37	8
<u>Longitud (cm)</u>	NS		
Media	50.0	49.6	51.3
EE	0.48	0.41	1.13
N	17	32	7
<u>P. craneal (cm)</u>	NS		
Media	34.3	34.99	34.14
EE	0.31	0.28	0.76
N	17	32	7
<u>Pliegue subescap.(mm)</u>	U	UU	UU
Media	4.75	5.86	6.16
EE	0.21	0.28	0.68
N	16	33	8
<u>Pliegue tricipital (mm)</u>	UU	UU	UU
Media	4.58	6.06	6.67
EE	0.19	0.24	0.53
N	16	34	8
<u>DESP50RN (%)</u>	U	U	U
Media	-1.57	8.63	15.82
EE	2.73	2.97	7.15
N	17	37	8
<u>Peso placenta (kg)</u>	UU	UU	UU
Media	0.567	0.711	0.655
EE	0.02	0.01	0.06
N	17	32	8
<u>Ratio placentaria</u>		U	U
Media	0.172	0.214	0.179
EE	0.004	0.01	0.008
N	17	32	8

TABLA 4.57. SOMATOMETRIA NEONATAL SEGUN CONTROL-II (HbA1 en tercer trimestre de gestación)		
	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>Peso (kg)</u>	NS	
Media	3.37	3.73
EE	0.09	0.22
N	35	3
<u>Longitud (cm)</u>	NS	
Media	49.73	50.83
EE	0.45	1.36
N	32	3
<u>P. craneal (cm)</u>	NS	
Media	34.77	34.16
EE	0.31	0.60
N	32	3
<u>Pliegue subescap.(mm)</u>	UU	
Media	5.52	9.26
EE	0.25	0.37
N	32	3
<u>Pliegue tricipital (mm)</u>	U	
Media	5.86	7.80
EE	0.23	0.83
N	33	3
<u>DESP50RN (%)</u>	U	
Media	6.33	22.87
EE	3.11	4.34
N	35	3
<u>Peso placenta (kg)</u>	NS	
Media	0.694	0.696
EE	0.02	0.06
N	31	3
<u>Ratio placentaria</u>	NS	
Media	0.214	0.186
EE	0.01	0.01
N	31	3

TABLA 4.58. DATOS ENDOCRINO-METABOLICOS MATERNOS SEGUN CONTROL (HbA1 en parto)			
	RN Control	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>Glucemia (mg/dL)</u>	NS		
Media	105.8	110.2	137.5
EE	12.1	6.9	17.1
N	17	2.8	6
<u>IRI (μU/mL)</u>	NS		
Media	26.02	50.40	9.74
EE	13.6	11.4	---
N	7	12	1
<u>CPR (ng/mL)</u>	NS		
Media	3.12	2.10	1.82
EE	0.46	0.40	1.08
N	15	18	3
<u>IRG (pg/mL)</u>	NS		
Media	238.5	317.7	325.0
EE	23.5	33.6	35.0
N	13	14	3
<u>Ratio IRI/glucosa</u>		U	
Media	2.18	6.17	0.60
EE	0.49	1.39	---
N	7	12	1
<u>Ratio CPR/glucosa</u>	ff	t	t
Media	16.95	10.76	7.23
EE	1.33	1.75	3.35
N	13	18	5
<u>Ratio IRG/glucosa</u>	NS		
Media	1.33	1.74	1.22
EE	0.12	0.22	0.24
N	13	14	3
<u>Ratio CP/IRG</u>	U	U	
Media	13.98	7.45	10.09
EE	1.85	1.56	8.63
N	13	14	2
<u>Ratio IRI/IRG</u>	U	U	
Media	1.32	4.94	0.63
EE	0.19	1.90	---
N	6	11	1

TABLA 4.59. DATOS ENDOCRINO-METABOLICOS NEONATALES SEGUN CONTROL (HbA1 en parto)			
	RN Control	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>Glucemia (mg/dL)</u>	NS		
Media	81.05	86.23	94.66
EE	5.96	4.41	14.62
N	17	26	6
<u>IRI (μU/mL)</u>		U	U
Media	10.31	36.84	15.20
EE	2.22	11.55	---
N	6	13	1
<u>CPR (ng/mL)</u>	U	U	U
Media	1.23	2.04	3.37
EE	0.09	0.36	1.25
N	15	17	5
<u>IRG (pg/mL)</u>	NS		
Media	142.15	148.15	197.66
EE	12.7	13.9	38.4
N	13	15	3
<u>Ratio IRI/glucosa</u>	NS		
Media	1.61	6.29	1.94
EE	0.45	1.93	---
N	6	13	1
<u>Ratio CPR/glucosa</u>		U	U
Media	9.39	15.11	25.77
EE	0.68	2.86	13.63
N	15	17	5
<u>Ratio IRG/glucosa</u>	NS		
Media	1.00	0.90	1.28
EE	0.09	0.07	0.38
N	13	15	3
<u>Ratio CP/IRG</u>	NS		
Media	10.46	17.36	13.94
EE	1.16	3.50	7.02
N	13	15	2
<u>Ratio IRI/IRG</u>	NS		
Media	1.77	5.64	1.82
EE	0.40	1.83	---
N	5	12	1

TABLA 4.60. GASOMETRIA EN CORDON UMBILICAL SEGUN CONTROL MATERNO (HbA1 en parto)			
	RN Control	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>pHAU</u>	NS		
Media	7.28	7.27	7.26
EE	0.01	0.009	0.02
N	15	30	8
<u>pHVU</u>	NS		
Media	7.35	7.32	7.32
EE	0.01	0.008	0.02
N	17	29	8
<u>pCO₂AU (mmHg)</u>	NS		
Media	48.58	51.06	45.82
EE	1.92	1.53	5.83
N	15	29	8
<u>pCO₂VU (mmHg)</u>	NS		
Media	40.68	45.18	43.81
EE	1.42	1.51	3.76
N	17	29	8
<u>pO₂ AU (mmHg)</u>	NS		
Media	16.31	17.39	15.71
EE	1.35	1.67	1.50
N	15	23	7
<u>pO₂ VU (mmHg)</u>	NS		
Media	23.88	28.50	24.00
EE	1.07	1.59	3.51
N	17	23	7
<u>EBAU (mmol/L)</u>	NS		
Media	-1.07	-1.77	-2.27
EE	0.73	0.58	0.85
N	15	30	7
<u>EBVU (mmol/L)</u>	NS		
Media	-0.29	-1.11	-2.01
EE	0.64	0.45	0.80
N	17	29	7

TABLA 4.61. DATOS HEMATOLOGICOS NEOANTALES SEGUN CONTROL-I (HbA1 en parto)			
	RN Control	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>Hematies (x10¹²/L)</u>	NS		
Media	4.44	4.39	4.62
EE	0.12	0.08	0.09
N	17	25	7
<u>Hemoglobina (g/L)</u>	NS		
Media	164.7	163.1	174.1
EE	4.9	3.3	4.4
N	17	24	7
<u>Hct cordón (%)</u>			t
Media	48.95	48.15	52.58
EE	1.13	0.89	1.69
N	18	24	7
<u>Hct capilar (%)</u>	NS		
Media		53.0	63.0
EE		1.5	---
N		6	1
<u>Hct 6 horas (%)</u>	NS		
Media	57.0	61.33	65.51
EE	2.0	3.6	0.33
N	2	6	3
<u>VCM (fL)</u>	NS		
Media	112.4	110.3	114.5
EE	1.64	1.05	2.10
N	17	24	7
<u>Reticulocitos (%)</u>	NS		
Media	2.88	6.18	1.57
EE	0.33	2.79	0.47
N	12	15	4
<u>Hb F (%)</u>	NS		
Media	79.51	81.02	75.85
EE	2.58	1.57	3.65
N	16	26	6
<u>EPO (mu/mL)</u>	NS		
Media	37.5	88.61	120.33
EE	8.51	36.56	44.54
N	6	18	3

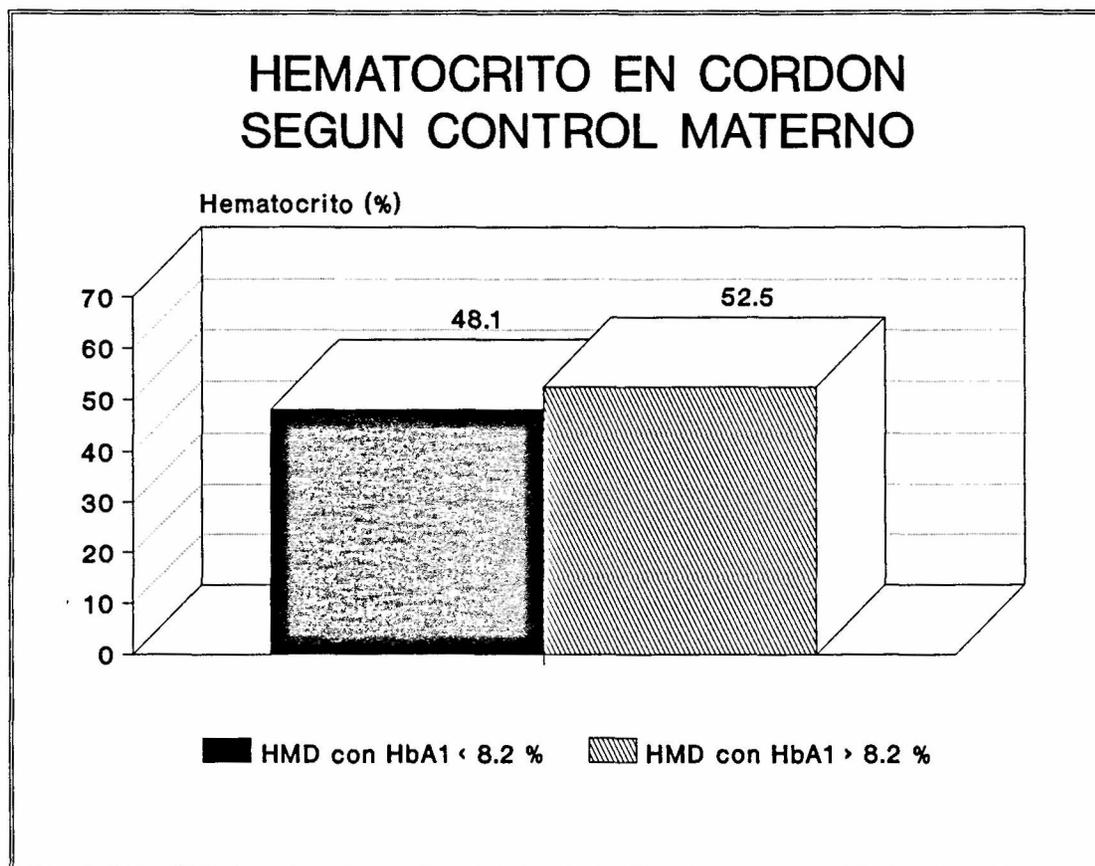
TABLA 4.62. DATOS HEMATOLOGICOS NEONATALES SEGUN CONTROL-II (HbA1 en tercer trimestre)		
	HMD HbA1 <8.2%	HMD HbA1 >8.2%
<u>Hematies (x10¹²/L)</u>	NS	
Media	4.45	4.46
EE	0.08	0.15
N	26	3
<u>Hemoglobina (g/L)</u>	NS	
Media	164.8	17.0
EE	3.3	3.5
N	25	3
<u>Hct cordón (%)</u>	NS	
Media	48.55	50.03
EE	1.02	1.58
N	25	3
<u>Hct capilar (%)</u>	NS	
Media	53.0	58.0
EE	1.69	---
N	8	1
<u>Hct 6 horas (%)</u>	NS	
Media	60.73	64.0
EE	2.45	2.0
N	9	2
<u>VCM (FL)</u>	NS	
Media	110.57	113.3
EE	1.14	1.43
N	26	3
<u>Reticulocitos (%)</u>	NS	
Media	2.30	1.00
EE	0.59	---
N	15	1
<u>Hb F (%)</u>	NS	
Media	80.65	80.00
EE	1.57	---
N	25	1
<u>EPO (mu/mL)</u>	U	
Media	50.76	199.0
EE	11.96	1.0
N	17	2

TABLA 4.63. CORRELACION ENTRE LAS HEMOGLOBINAS GLUCOSILADAS EN 1° y 2° TRIMESTRE DE GESTACION Y OTRAS VARIABLES CUANTITATIVAS EN EL HMD			
VARIABLES RELACIONADS	r	N	P
<u>HbA1 en 1er trimestre y:</u>			
HbA1 2° trimestre	0.68	11	0.020
HbA1 3° trimestre	0.79	12	0.002
Edad materna	-0.61	12	0.032
Pliegue subescapular RN	0.72	12	0.007
<u>HbA1 en 2° trimestre y:</u>			
HbA1 1° trimestre	0.68	11	0.020
HbA1 3° trimestre	0.54	20	0.014
Cigarrillos/día	-0.46	19	0.047
Pliegue subescapular RN	0.49	19	0.031

TABLA 4.64. CORRELACION ENTRE LAS HEMOGLOBINAS GLUCOSILADAS EN 3° TRIMESTRE DE GESTACION Y OTRAS VARIABLES CUANTITATIVAS EN EL HMD			
Variables relacionadas con HbA1 3er trimestre	r	N	P
HbA1 1° trimestre	0.79	12	0.002
HbA1 2° trimestre	0.54	20	0.014
HbA1 en parto	0.66	31	< 0.001
CPR RN	0.79	18	< 0.001
Ratio CPR/ Glucosa RN	0.76	18	< 0.001
Ratio IRI/IRG RN	0.64	10	0.046
Hct capilar cordón	0.77	9	0.014
Hct 6 horas	0.64	11	0.034
pO ₂ VU	-0.38	28	0.041
EB AU	0.34	37	0.038
Pliegue subescapular RN	0.49	35	0.002

TABLA 4.65. CORRELACION ENTRE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN EL PARTO EN LA GESTANTE DIABETICA Y OTRAS VARIABLES CUANTITATIVAS			
VARIABLES RELACIONADAS CON HbA1 EN PARTO	r	N	P
HbA1 3 ^o trimestre	0.66	31	< 0.001
Ratio CPR/ Glucosa RN	0.43	22	0.041
Ratio IRG/ Glucosa RN	0.50	18	0.032
Hct capilar cordón	0.86	7	0.013
Pliegue tricipital RN	0.33	36	0.046

TABLA 4.66. CORRELACION ENTRE LAS HEMOGLOBINAS GLUCOSILADAS A LO LARGO DE LA GESTACION Y EN EL PARTO CON OTRAS VARIABLES CUANTITATIVAS EN LAS GESTANTES DIABETICAS MAL CONTROLADS (HbA1 parto > 8.2%)			
Variables relacionadas	r	N	p
<u>Con HbA1 2° trimestre</u>			
Ratio CPR/Glucosa materna	0.99	3	0.002
Hct. 6 horas	0.99	3	0.044
<u>Con HbA1 3° trimestre</u>			
Hb A1 parto	0.76	7	0.044
Ratio CPR/Glucosa materna	0.95	4	0.046
Pliegue subescapular RN	0.81	7	0.027
<u>Con HbA1 en parto</u>			
Hb A1 en 3er trimestre	0.76	7	0.044
CPR RN	0.93	5	0.018
Ratio CPR/Glucosa RN	0.91	5	0.028



**FIGURA 4.13. HEMATOCRITO EN CORDON SEGUN CONTROL
MATERNO (HbA_{1c}, en el parto).**

4.7. IMPLICACIONES CLINICAS Y FISIOPATOLOGICAS EN EL FENOMENO POLIGLOBULICO.

4.7.1. PREDICCIÓN CLÍNICA DEL FENOMENO DE LA POLIGLOBULIA MEDIANTE ANALISIS DISCRIMINANTE.

Se ha utilizado el análisis discriminante con la finalidad de poder obtener una fórmula de clasificación clínica útil para la predicción de la existencia de poliglobulia neonatal en el HMD, como variable cualitativa :

1. RN HMD poliglobúlico.
2. RN HMD no poliglobúlico.

Se han probado diferentes combinaciones de variables basadas en los resultados de los anteriores apartados. Por dicho motivo se ha incluido en el modelo una variable indicadora del control materno de la diabetes (HbA1 en el parto o en el tercer trimestre de gestación), una variable que indique la dimensión macrosómica del HMD (DESP50RN, pliegues neonatales) y otros factores que podrían modular la respuesta poliglobúlica, como la edad gestacional, el hábito tabáquico materno o la existencia de toxemia. Se exponen los modelos más predictivos. En cada caso se comprueban al final tres parámetros²²⁵:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}}$$

$$\text{Eficacia} = \frac{\text{Verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{Total}}$$

El modelo con mayor aproximación es el siguiente:

Variables utilizadas:VARIABLE DESCRIPCION

CONTROLP Control materno según hemoglobina glucosilada
en el parto

1. Bueno (HbA1 < 8.2%)

2. Malo (HbA1 > 8.2%)

PSTRRN Pliegue tricipital del recién nacido (mm)

TOX Toxemia en la madre

1. Presencia de hipertensión en la gestación

2. Ausencia de hipertensión arterial.

TABACO Hábito tabáquico en la madre

1. Madre fumadora

2. No fumadora

Estadísticos obtenidos (funciones discriminantes)

FUNCION	EIGENVALUE	PCT. de VARIANZA	PCT. ACUMULADO	CORRELACION CANONICA
1	0.636	100	100	0.623
TRAS FUNCION	LAMBDA WILKS	CHI CUADRADO	G.L.	SIGNIFICACION
0	0.611	9.11	3	0.027

COEFICIENTES DE FUNCION DISCRIMINANTE
ESTANDARIZADOS

	FUNCION 1
CONTROLP	0.88515
TOX	0.51104
TABACO	-0.74702

COEFICIENTES DE FUNCION DISCRIMINANTE NO ESTANDARIZADOS

	FUNCION 1
CONTROLP	2.195775
TOX	1.46350
TABACO	-3.659625
(CONSTANTE)	1.730005

ECUACION DISCRIMINANTE PARA PREDICION DE LA POSITIVIDAD DEL FENOMENO POLIGLOBULICO =

$$= 2.196 \times (\text{CONTROLP}) + 1.46 \times (\text{TOX}) - 3.66 \times (\text{TABACO}) + 1.73.$$

Se ha intentado una predicción por separado en los distintos grupos de hijos de madre diabética, pero la muestra no ha permitido una aproximación más exacta. En las figuras 4.14 y 4.15 se encuentran los histogramas como expresión práctica del modelo de función discriminante seleccionado, y en la tabla 4.67 los resultados de la clasificación discriminante.

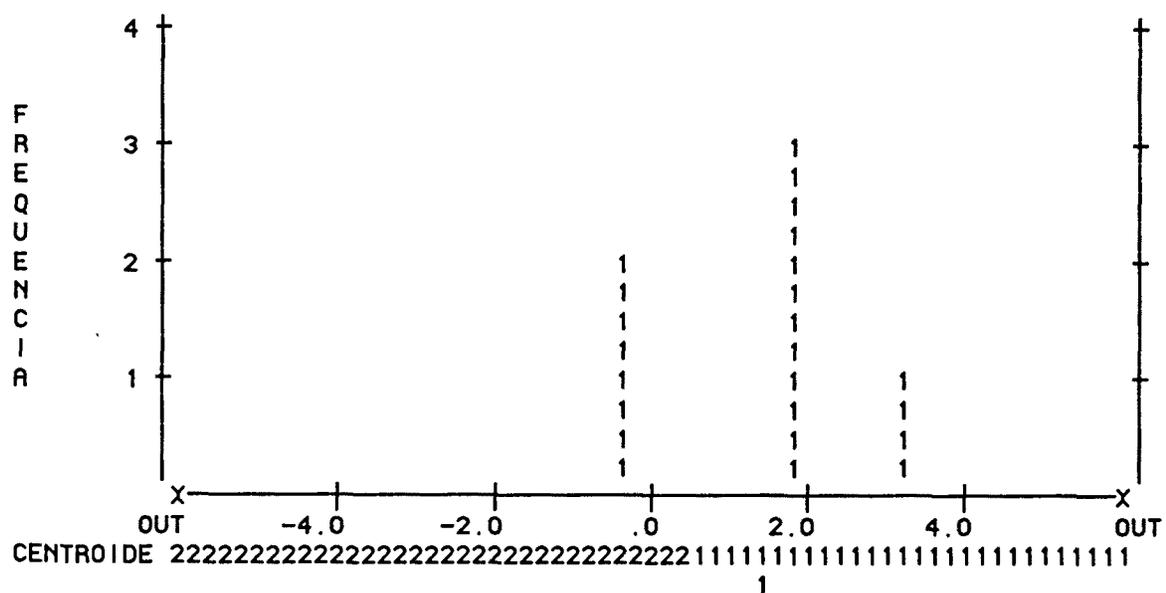
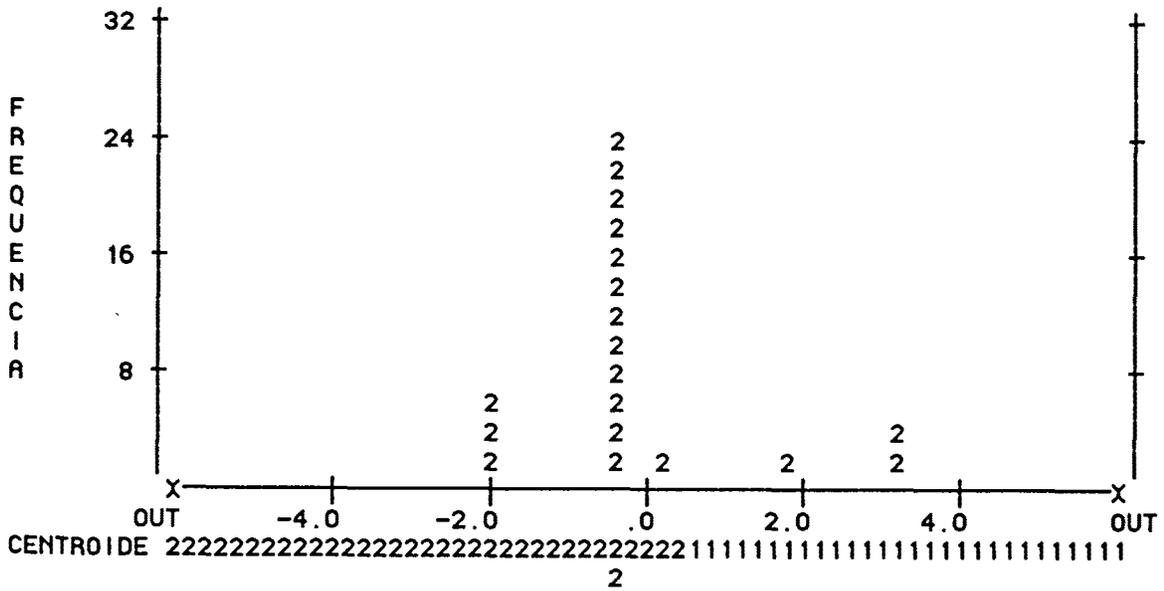


FIGURA 4.14. HISTOGRAMA DE LA FUNCION DISCRIMINANTE DE POLIGLOBULIA SEGUN ASPECTOS CLINICOS (GRUPO 1 = POLIGLOBULIA SI).



SIMBOLO	GRUPO
-----	-----
1	1 = POLIGLOBULIA SI
2	2 = POLIGLOBULIA NO

FIGURA 4.15. HISTOGRAMA DE LA FUNCION DISCRIMINANTE DE POLIGLOBULIA SEGUN ASPECTOS CLINICOS (GRUPO 2 = POLIGLOBULIA NO).

TABLA 4.67. RESULTADOS DE LA CLASIFICACIÓN DISCRIMINANTE DEL FENOMENO POLIGLOBÚLICO EN LOS HMD EN RELACIÓN A LOS ASPECTOS CLÍNICOS (Casos seleccionados para el análisis).			
GRUPO REAL	Nº DE CASOS	PREDICCIÓN DE GRUPO	
		1 (SI)	2 (NO)
GRUPO 1 (Poliglobulia SI)	6	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Grupo 2 (Poliglobulia NO)	17	1 (5,9%)	16 (94,1%)

SENSIBILIDAD: 66.7 %

ESPECIFICIDAD: 94.1 %

EFICACIA: 86.9%

4.7.2. IMPLICACIONES FISIOPATOLOGICAS EN EL FENOMENO DE LA POLIGLOBULIA DEL HMD MEDIANTE ANALISIS DISCRIMINANTE.

El mismo sistema estadístico de análisis del discriminante se ha utilizado para valorar la participación de las diferentes hormonas y otros parámetros analíticos estudiados en relación con la presencia o no de poliglobulia en el HMD. Se expone también el modelo más aproximado a la predicción, calculándose así mismo los índices de sensibilidad, especificidad y eficacia.

El modelo con mayor aproximación es el siguiente:

Variables utilizadas:

<u>VARIABLE</u>	<u>DESCRIPCION</u>
CPCORD	C-péptido en cordón umbilical (ng/mL)
EPOCORD	Eritropoyetina en sangre de cordón (mu/mL)
CONTROLP	Control materno según hemoglobina glucosilada en el parto
	1. Bueno (HbA1 < 8.2%)
	2. Malo (HbA1 > 8.2%)

Estadísticos obtenidos (funciones discriminantes)

FUNCION	EIGENVALUE	PCT. de VARIANZA	PCT. ACUMULADO	CORRELACION CANONICA
1	261.8	100	100	0.998
TRAS FUNCION	LAMBDA WILKS	CHI CUADRADO	G.L.	SIGNIFICACION
0	0.0038	16.71	2	0.0002

COEFICIENTES DE FUNCION DISCRIMINANTE
ESTANDARIZADOS

	FUNCION 1
EPOCORD	7.58046
CONTROLP	7.56483

COEFICIENTES DE FUNCION DISCRIMINANTE NO ESTANDARIZADOS

	FUNCION 1
EPCORD	0.045609
CONTROLP	21.39658
(CONSTANTE)	-33.15713

ECUACION DISCRIMINANTE PARA PREDICION DE LA POSITIVIDAD DEL FENOMENO POLIGLOBULICO =

$$= 0.0456 \times (\text{EPCORD}) + 21.396 \times (\text{CONTROLP}) - 33.157.$$

Se ha intentado una predicción por separado en los distintos grupos de hijos de madre diabética, pero la muestra no ha permitido una aproximación más exacta. En las Figuras 4.16 y 4.17 se encuentran los histogramas como expresión práctica del modelo de función discriminante seleccionado, y en la Tabla 4.68 los resultados de la clasificación discriminante del fenómeno poliglobúlico.

TABLA 4.68. Resultados de la clasificación discriminante del fenómeno poliglobúlico en los HMD en relación a los aspectos fisiopatológicos (Casos seleccionados para el análisis)			
GRUPO REAL	Nº DE CASOS	PREDICCIÓN DE GRUPO	
		1 (SI)	2 (NO)
Grupo 1 (Poliglobulia SI)	4	3 (75,0%)	1 (25.0%)
Grupo 2 (Poliglobulia NO)	9	0 (0%)	9 (100%)

SENSIBILIDAD: 100 %

ESPECIFICIDAD: 100 %

EFICACIA: 92.3 %

4.7.3. PREDICCIÓN CLÍNICA DE LOS PARÁMETROS HEMATOLOGICOS EN EL HMD MEDIANTE REGRESIÓN MÚLTIPLE.

A continuación se exponen los mejores modelos obtenidos al intentar una predicción de los parámetros hematológicos del recién nacido HMD en base a datos de utilidad clínica, que están disponibles en el momento del parto.

ECUACION PRIMERA:

$$\text{HTOCACO} = (3.30 \times \text{HBGL3CN}) + 30.17$$

A continuación se anotan los estadísticos relacionados con la obtención de esta ecuación en el análisis de regresión y en la figura 4.18 puede observarse el gráfico del ajuste de la ecuación para los casos seleccionados.

Variable dependiente : HTOCACO : Hematocrito capilar en cordón

Método Stepwise.

VARIABLES INICIALES EN LA ECUACION:

EGRN	Edad gestacional
HBGL3CN	HbA1 en el tercer trimestre de gestación
APGAR1	Apgar al minuto
DESP50RN	Desviación porcentual del peso respecto al p50 para la edad de gestación

Variable que entra en paso 1**1. HBGL3CN HBA1 en tercer trimestre (en %)**

R Múltiple	0.77670
R Cuadrada	0.60326
R Cuadrada ajustada	0.54658
Error Estándar	3.12307

Análisis de la varianza			
	GL	Suma de cuadrados	Media de los cuadrados
Regresión	1	103.81392	103.81392
Residual	7	68.27497	9.75357

F = 10.64369 Signif F = 0.0138

Variables en la ecuación					
Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
HBGL3CN	3.3046	1.0129	0.7766	3.26	0.0138
(Constante)	30.1773	7.0709		4.26	0.0037

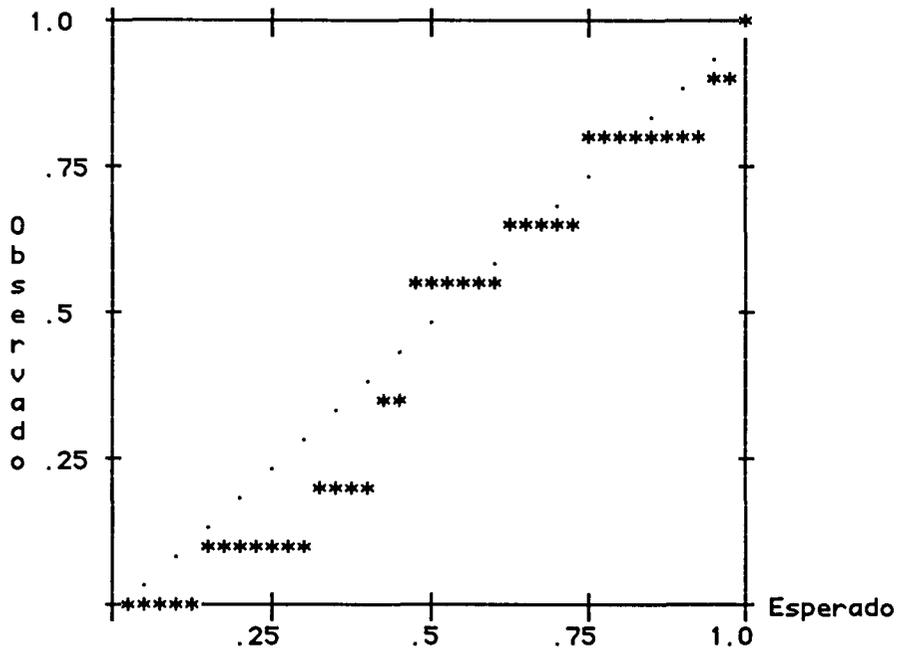


FIGURA 4.18. AJUSTE DE LA ECUACIÓN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN PARA EL HEMATOCRITO CAPILAR EN CORDON EN FUNCIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN EL TERCER TRIMESTRE DE GESTACIÓN.

ECUACION SEGUNDA:

$$\text{HTOCACO} = (3.19 \times \text{HBGLMATP}) + 29.92$$

A continuación se anotan los estadísticos relacionados con la obtención de esta segunda ecuación en el análisis de regresión y en la figura 4.19 puede observarse el gráfico del ajuste de la ecuación para los casos seleccionados.

Variable dependiente : HTOCACO : Hematocrito capilar en cordón
Método Stepwise.

VARIABLES INICIALES EN LA ECUACION:

EGRN	Edad gestacional
HBGLMATP	HbA1 en el parto
APGAR1	Test de Apgar al minuto
DESP50RN	Desviación porcentual del p50 del peso para la edad de gestación

Variable que entra en paso 1

1. HBGLMATP HBA1 en el parto (en %)

R Múltiple	0.86126
R Cuadrada	0.74176
R Cuadrada ajustada	0.69011
Error Estándar	2.58186

Análisis de la varianza

	GL	Suma de cuadrados	Media de los cuadrados
Regresión	1	95.73659	95.73659
Residual	5	33.33007	6.66601

F = 14.36189

Signif F = 0.0128

Variables en la ecuación

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
HBGLMATP	3.19275	0.842481	0.861255	3.70	0.0128
(Constante)	29.9264	6.152306		4.86	0.0046

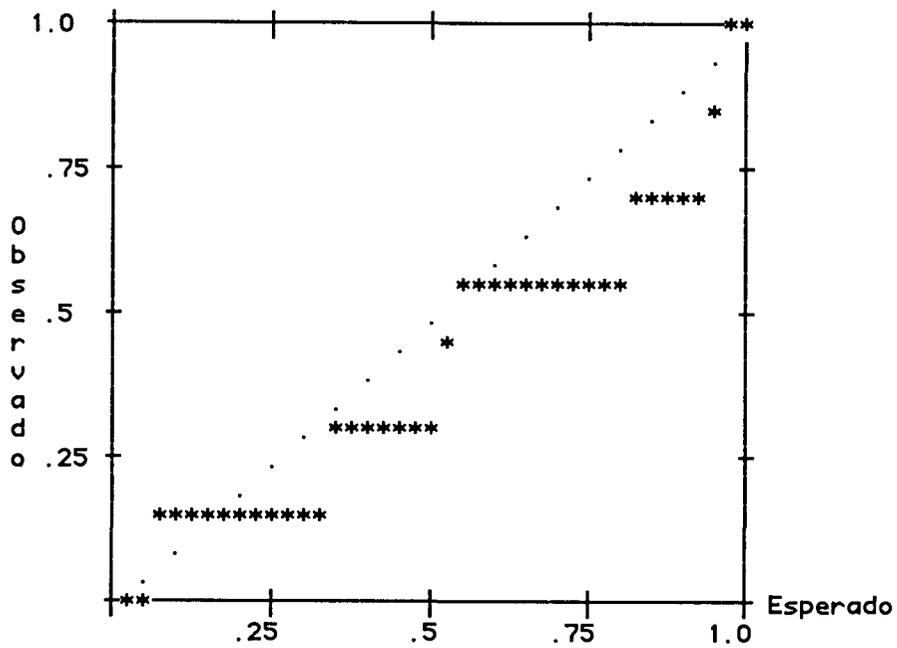
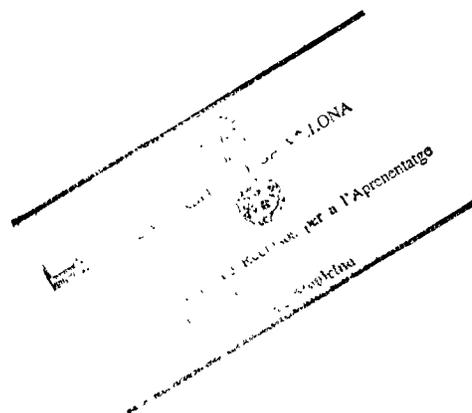
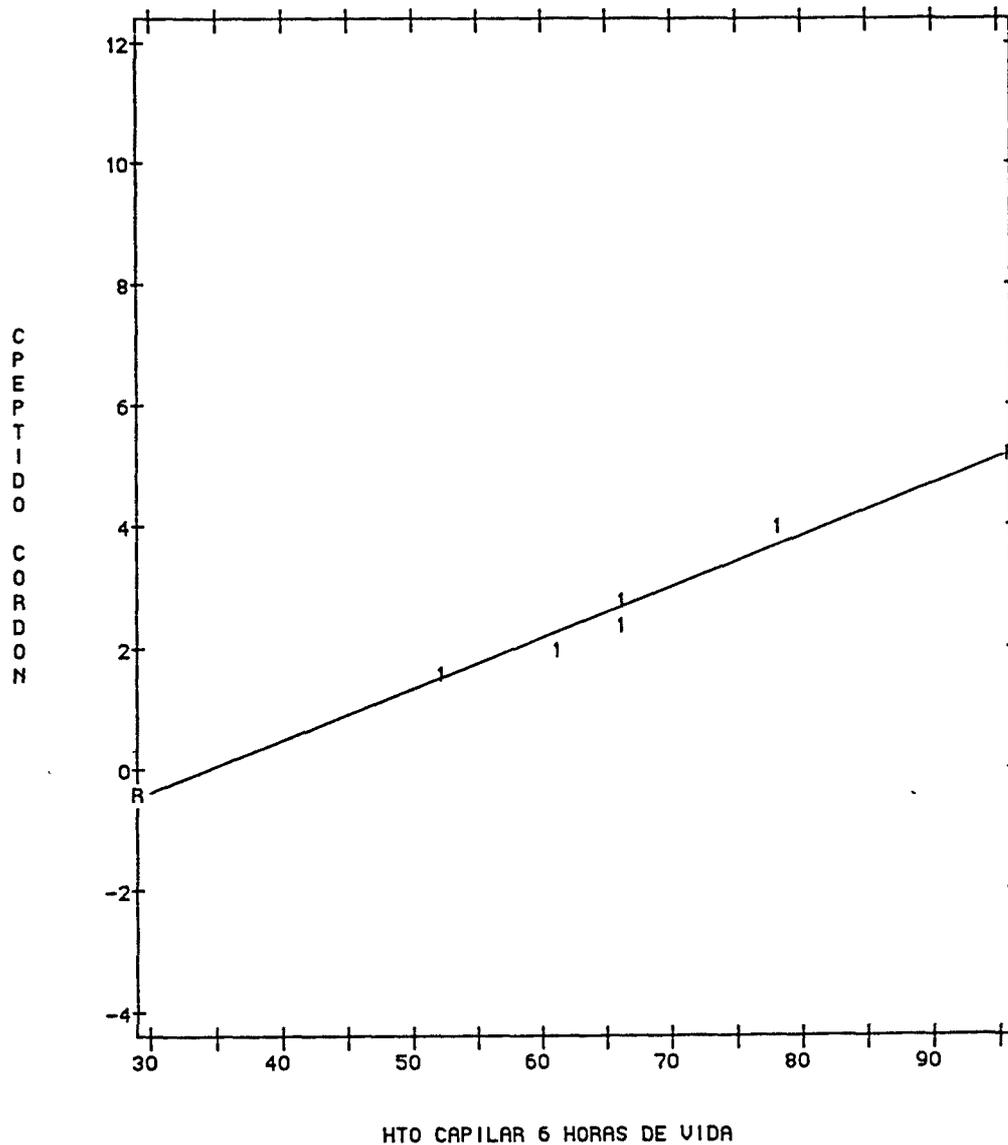


FIGURA 4.19. AJUSTE DE LA ECUACIÓN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN PARA EL HEMATOCRITO CAPILAR EN CORDÓN EN FUNCIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN EL PARTO.

4.7.4. PREDICCIÓN FISIOPATOLOGICA DE LOS PARAMETROS HEMATOLOGICOS EN EL HMD MEDIANTE REGRESION MULTIPLE.

Al intentar valorar la participación de las diferentes hormonas en relación con parámetros de poliglobulia neonatal del HMD (En este caso hematocrito en cordón, hematocrito capilar y hematocrito a las 6 horas de vida) no pudo realizarse el estudio de regresión entre el C-péptido y la eritropoyetina en sangre de cordón respecto a los hematocritos del recién nacido por excluirse los casos entre sí. En los apartados 4.3 y 4.4 ya se expusieron las correlaciones entre el Hct a las 6 horas de vida y las cifras de Eritropoyetina y C-péptido, que fueron significativas (tablas 4.33 y 4.38). Así mismo, en las figuras 4.20 y 4.21 pueden observarse las gráficas de relación de estos mismos parámetros. La correlación entre eritropoyetina y C-péptido en sangre de cordón no ha sido significativa en ninguno de los grupos estudiados.



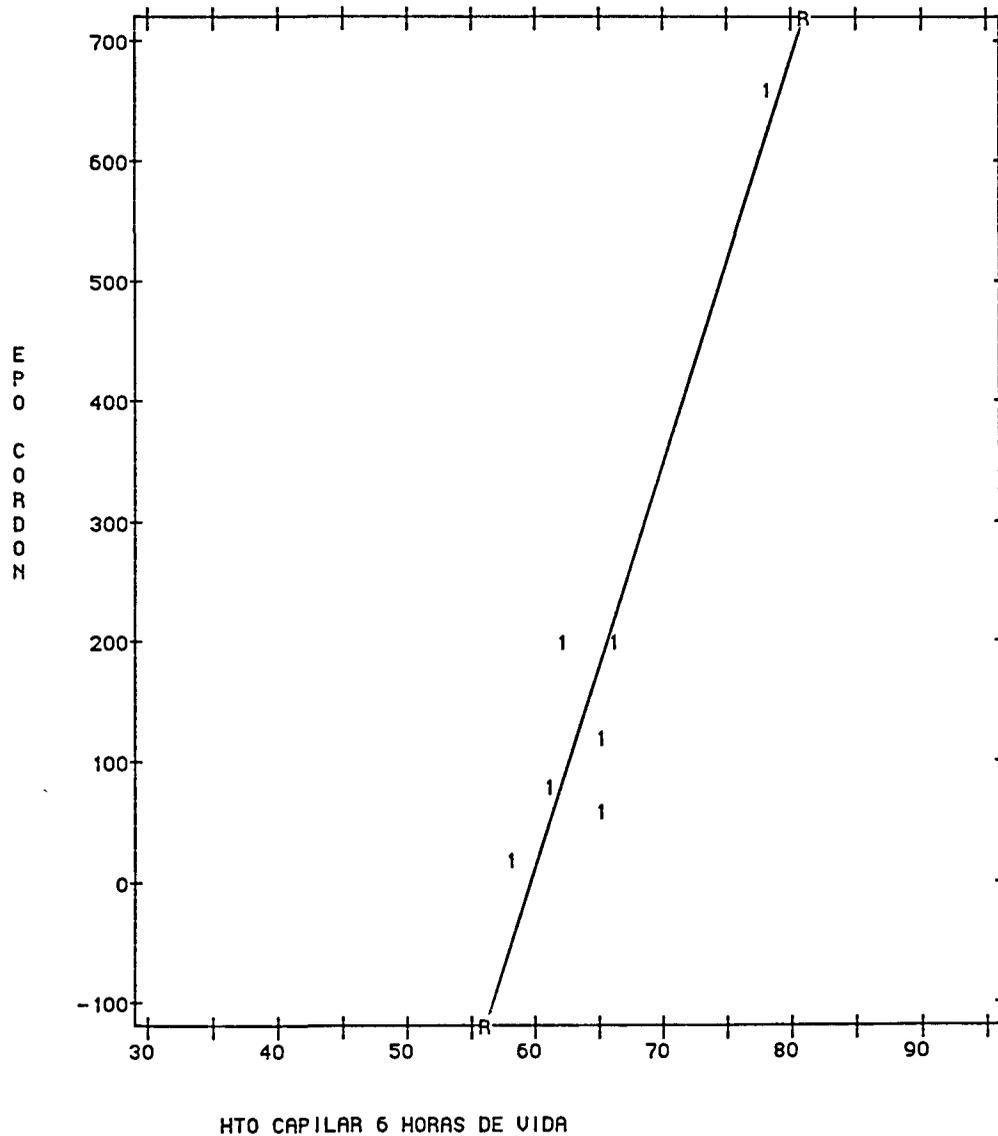


5 casos seleccionados en el gráfico

Estadísticos de regresión entre CPéptido en cordón y y HCT 6 horas de vida:

Correlación 0.96295, R cuadrada 0.92727, E.E de Est 0.25892, Sig. .0085

FIGURA 4.20. GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE EL HEMATOCRITO A LAS 6 HORAS DE VIDA Y EL NIVEL DE C-PEPTIDO EN SANGRE DE CORDÓN EN LOS HMD.



HCT CAPILAR 6 HORAS DE VIDA

7 casos seleccionados.

Estadísticas de Regresion entre EPO en Cordón y Hematocrito 6 horas

Correlation 0.92552, R Cuadrada 0.85659, E.E. de Est 91.59609, Sig. 0.0028

FIGURA 4.21. GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE HEMATOCRITO A LAS 6 HORAS DE VIDA Y ERITROPOYETINA EN SANGRE DE CORDÓN EN LOS HMD.

5. DISCUSSION

Del hijo de madre diabética se ha dicho es un auténtico experimento de la naturaleza ^(171,225), por tratarse de un ser que a lo largo de su crecimiento y desarrollo intrauterino se relaciona con un medio ambiente diferente al de la gestación normal. Frente a esta anomalía tanto el embrión como el feto no permanecen pasivos, sino que intentan una adaptación al medio alcanzando otro nivel de homeostasis, compensador de la situación. Sin embargo, en el momento del nacimiento y al desaparecer las características peculiares del medio ambiente intrauterino es cuando se manifiesta la enfermedad^(226,227).

Una serie de trastornos tienen lugar con mucha más frecuencia en el HMD que en el RN normal, lo que hace considerarlo como un neonato de alto riesgo ⁽¹¹²⁾. Desde que Pedersen en 1954 ⁽¹⁷²⁾ adelantó la hipótesis de la hiperglucemia-hiperinsulinemia del HMD como explicación de las alteraciones que presentaban estos neonatos, el cuidado de la gestante diabética y su hijo ha mejorado en gran medida ⁽²²⁸⁻²²⁹⁾. Pero a pesar de estos progresos asistenciales, derivados del mejor conocimiento fisiopatológico de la gestación diabética, la complicación o manifestación clínica más importante en el RN HMD sigue siendo la hipoglucemia, y como fue especificado en la introducción, otros dos trastornos se le aproximan en incidencia y gravedad: la hiperbilirrubinemia y la

poliglobulia ^(112, 147, 230). También se revisó este síndrome y la evolución experimentada por otros trastornos. En efecto, como fue comentado, en nuestro Departamento se ha trabajado con ahínco en una línea de investigación sobre la fisiopatología del HMD ⁽²⁻⁴⁾, aportando este trabajo nuevos datos al respecto. No es más que la expresión del gran interés observado por esta cuestión en la bibliografía neonatológica desde hace diez-quince años. La atención en nuestro medio queda reforzada por la alta proporción de RN HMD atendidos en el Servicio de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico de Barcelona. Si en 1980 ascendía al 1.39% del total de RN vivos, en 1991 el porcentaje llegó al 3.88%. ^(118, 134).

Como ha sido expuesto en el apartado 1.5, la poliglobulia es un hecho fisiológico en el recién nacido, estableciéndose un rango de normalidad de un nivel superior al del niño mayor o el adulto. Se cataloga una poliglobulia como patológica cuando el hematocrito central es superior a 0.65 L/L o la hemoglobina a 220 g/dL ⁽⁵⁾. En el RN HMD se encuentra sin embargo una tasa superior de poliglobulias patológicas que en otros grupos neonatales ⁽¹⁸³⁾. En cuanto a los trastornos patológicos observados en el estudio retrospectivo, la poliglobulia ocurrió en el 12 % de los HMD tipo A y en el 26 % en los HMD tipos B, C y D ⁽¹³⁴⁾. En el presente estudio

las cifras son similares, del 16% en el grupo gestacional y del 35% en el resto de HMD (tabla 4.15). El interés derivado de su análisis no es sólo el de su elevada incidencia dentro de la patología del HMD, sino también recordando los graves trastornos secundarios a la misma poliglobulia: agravación de ictericia y sus consecuencias, trombosis por la hiperviscosidad y microcirculación más lenta, asociada a los fenómenos de hipercoagulabilidad propios del HMD, etc ^(116,171,179). Así mismo, es de esperar que algunas consideraciones derivadas de la actual investigación puedan ser de algún interés en la comprensión de los cuadros de poliglobulia neonatal de otras etiologías. Como se vio en la tabla 1.2. muchos de ellos derivan de un trastorno patogénico común: el aumento de la eritropoyesis intrauterina, sea por hipoxia, por trastornos endocrino-metabólicos o por otras causas ⁽⁵⁾.

5.1. DISCUSION DE LA MUESTRA.

La investigación realizada considera de forma puntual (determinaciones analíticas en vasos umbilicales en el momento del parto) una serie de parámetros con la pretensión de extraer conclusiones que expliquen los diversos mecanismos fisiopatológicos, subyacentes a fenómenos que han tenido lugar en la vida intrauterina. También se intenta establecer una relación con otras serie de parámetros más estables, como son los datos somatométricos, de control obstétrico y diabetológico maternos. En todo estudio de laboratorio a nivel de sangre de cordón es difícil asegurar hasta qué punto unas determinaciones puntuales traducirán con certeza la verdadera situación fetal intraútero. Se hace esta consideración, ya que las hipótesis de la presente investigación proceden ante todo de sucesos acaecidos en la fase prenatal. Sin embargo, no se consideró ético efectuar estudios cruentos en el embarazo humano. Por otra parte, excluidas las causas de variabilidad fundamental derivados del parto (anoxia, sufrimiento fetal), la sangre de cordón procede del feto, antes del comienzo de la respiración pulmonar. Por este motivo es necesario evitar al máximo la interferencia de otros factores que sean capaces de dispersar los resultados introduciendo nuevas fuentes de variabilidad. Ciertos marcadores que tienen el riesgo de una hipervariabilidad pueden ser

contrastados con variables que miden un fenómeno similar, constituyendo controles internos. Estudios previos reflejan resultados equiparables a los alcanzadas en los animales de experimentación, en cuanto a datos de interés referente al actual estudio ^(79, 181).

Con la intención de evitar la interferencia de otros factores que dispersen los resultados se han incluido en el estudio sólo RN a término, excluyéndose los pretérminos y posttérmino. Sin embargo, la edad de gestación considerada, a pesar del estrecho intervalo incluido (4 semanas) también se ha considerado en el análisis, para evaluar la posible variabilidad, ante la imposibilidad de que todos los neonatos tuvieran una misma y exacta edad gestacional. Así mismo se excluyeron los RN anóxicos o afectados de sufrimiento fetal, aunque se tuvieron en cuenta parámetros de la gasometría, el test de Apgar y tipo de parto que también hubieran podido interferir en los resultados. En este estudio hubiera sido ideal excluir a las madres fumadoras, pero la alta incidencia de tabaquismo en las gestantes de nuestro medio, como se refleja en el apartado 5.6.1, hubiera dificultado la recogida de los datos, por lo que este factor también ha sido incluido en el análisis, y cabe adelantar que en todo caso, en el grupo patológico ha sido mucho menor que en el grupo control, lo que ayudará en la explicación de los resultados (tablas

4.4 y 4.5). La toxemia en la madre evidentemente distorsiona los resultados, pero en el grupo de diabéticas, que es donde se acumula esta afección hubiera constituido un cribaje excesivo excluir a toda gestante diabética ante cualquier grado de hipertensión, que en la mayoría de los casos complicados con este diagnóstico han sido leves, aunque más adelante se comentará si tiene tanta importancia.

Un grupo interesante en este estudio que en un primer momento se pensó incluir son los recién nacidos macrosomas no patológicos, aquellos neonatos a término y cuyo peso al nacer supera los 4000 gr, y cuyas madres no han sido catalogadas como diabéticas, descartando otros macrosomas patológicos, asociados a síndromes diversos ⁽¹⁾. El interés de este grupo radicaría en su similitud fenotípica con el hijo de madre diabética y la característica hiperinsulinemia de estos neonatos ^(2,231), lo que los convertiría en un interesante segundo grupo control. Sin embargo, siempre queda la duda razonable de hasta qué punto este embarazo pudo estar complicado con una intolerancia a los hidratos de carbono, que con los métodos de "screening" y diagnóstico actuales pasase desapercibida. Numerosas publicaciones avalan este aspecto. En un estudio de macrosomas hijos de madres aparentemente sanas se detectó hiperinsulinismo en un 25% ⁽²³²⁾. En estudios amplios ⁽²³³⁾ se aprecia macrosomía neonatal ante una gran variedad de

situaciones maternas y con la siguiente distribución aproximada: 15% en madres obesas, sin otra patología, 4% en grandes multíparas y 33% en madres normales con historia previa de macrosomía, entre otras. En este mismo estudio se concluye que sólo van a poder diagnosticarse un 50% de las diabetes gestacionales si se atienden sólo los criterios basados en factores clínicos de riesgo para la práctica de TSOG. En este sentido se han manifestado otros autores⁽¹⁹⁷⁾ que han demostrado la necesidad de practicar a todas las embarazadas entre las semanas 27 y 31 de la gestación una prueba de screening con 50 g de glucosa por vía oral en ayunas y determinación de glucemia a los 60 minutos, detectando casos que precisan la practica de un nuevo test en fase algo más avanzada. No obstante, algunos autores consideran que quedan sin diagnóstico hasta un 85% de gestaciones con intolerancia a los hidratos de carbono⁽²³⁴⁾ y muestran su escepticismo sobre el diagnóstico de la diabetes gestacional aplicando los test de "screening" exclusivamente según criterios clínicos^(235,236). Las determinaciones de HbA1 a la gestante tampoco parecen solucionar el problema⁽²³⁷⁾. Estudios realizados en esta línea de investigación tampoco han podido demostrar una diferencia evidente entre este grupo neonatal y los HMD^(2,3). Por todo ello se excluyó este grupo de macrosomas, a pesar de los interesante de su comparación "a priori" con los hijos de madre diabética.

La clasificación de White ⁽¹³⁵⁾ utilizada para la diferenciación de gestantes posee sus limitaciones, ya comentadas en el apartado 1.7.3. En efecto, a esta clasificación puede aducirse una falta de utilidad pronóstica, ya que no considera factores de riesgo fetal elevado, la mala adecuación al control médico o los diagnósticos tardíos, tal como expresó Pedersen en una revisión crítica a las clasificaciones iniciales de White ⁽¹⁶⁸⁾. Para subsanar este hecho se han tenido en cuenta los criterios actualizados del National Diabetes Data Group ^(169,195). Por otra parte, si bien el tipo específico de diabetes durante la gestación ha sido constatado en cada caso estudiado, dado el volumen de la muestra, al realizar el análisis sólo se han considerado dos grupos de HMD: gestacional e insulino dependiente, y aún para el análisis de ciertos fenómenos se han considerado globalmente todos los HMD, cuando éstos no dependían de los hechos diferenciales que discriminan entre ambos grupos neonatales, o bien diferenciados únicamente según el control materno. Al respecto cabe recordar que no se analiza ningún caso de diabetes avanzada, con arteriopatía, que sí podría distorsionar la interpretación de los resultados principales de este estudio. Aún interesaría discutir la mayor proporción de gestantes diabéticas gestacionales respecto a las insulino dependientes que se recogen en la muestra, aunque no hacen sino referir la distinta incidencia de ambos tipos de diabetes ⁽¹³⁰⁻¹³²⁾.

5.2. DISCUSION DE LOS METODOS

Respecto a la determinación de insulina debe tenerse en cuenta que la especificidad de este procedimiento no es absoluta, ya que existen reacciones cruzadas con otros componentes similares ⁽²³⁸⁾. En concreto un 7% de reacción cruzada con la proinsulina, un 0,2% de reacción cruzada con el glucagón y un porcentaje inferior al 0.01% con el C-péptido y con péptidos tipo "proinsulina", provenientes de la proteólisis incompleta, y tampoco diferencia en las gestantes insulinizadas la insulina exógena de la endógena. En las gestantes diabéticas que llevan un número mínimo de tres semanas de insulinización exógena, cualquiera que fuera la procedencia de esta insulina (porcina o humana), se practica previamente la determinación de anticuerpos anti-insulina, por un doble motivo: En primer lugar orienta hacia la técnica a utilizar para medir la insulina inmunoreactiva, ya que en caso de encontrarse elevados los anticuerpos es recomendable una extracción de los mismos previo al RIA. Por otra parte se ha propuesto que los inmunocomplejos insulina-anticuerpos maternos pueden atravesar la placenta gracias al mecanismo que permite el paso de IgG y una vez en el torrente circulatorio fetal el complejo se disocia y contribuya al hiperinsulinismo ^(239,240). Por ello también podrían tener interés en su estudio en sangre del cordón umbilical. Gran parte de

estos problemas quedan solventados con la determinación del C-péptido, que tiene especial interés en la valoración de la función de la célula B del páncreas en los hijos de madre diabética insulino-dependiente con posibles anticuerpos circulantes capaces de atravesar la placenta ⁽²⁴¹⁾. Su elevada especificidad, sensibilidad y reproductibilidad lo han convertido en un método muy útil para la evaluación de estos enfermos, teniendo en cuenta que se segrega de forma equimolecular con la insulina ⁽²⁴²⁾. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la radiactividad detectada por el método del C-péptido puede corresponder en parte a pro-insulina, ya que existe cierto grado de reacción cruzada, pero como ya se ha comentado no la presenta con la insulina, glucagón, secretina o polipéptido intestinal. Este problema se podría solventar con la determinación de esta pro-hormona, actualmente disponible ⁽²⁴³⁾. No existen trabajos sobre la proinsulina en el HMD, cuyo interés radicaría en determinar qué proporción de esta molécula en el HMD escapa de la degradación hacia insulina en la célula beta pancreática, y qué papel jugaría su acción hormonal. Es conocido que la proinsulina está relacionada estructuralmente con los factores de crecimiento "insulin-like", por lo que podría poseer una actuación biológica en este aspecto ⁽²⁴⁴⁾. Por otra parte, la proinsulina tiene una actividad biológica intrínseca, y una farmacocinética distinta a la insulina, con acción diferente ^(245,246)

El valor de las ratios hormonales fue anotado en el apartado 3.3.12, consiste principalmente en lograr una homogeneización de las variables hormonales que permita su comparación independientemente de la glucemia y por otra parte poder expresar el estado de anabolismo o catabolismo de cada situación con mayor claridad, pero se advierte que como toda transformación matemática puede aumentar el error original de la medida ⁽²¹⁹⁾.

Para la determinación de las hemoglobinas glucosiladas existen cuatro métodos posibles: los colorimétricos, la cromatografía, la focalización isoeléctrica y el radioinmunoensayo ⁽²⁴⁷⁾. Atendiendo al volumen de las muestras a procesar y al costo de las mismas, la determinación de HbA1 materna se ha practicado mediante el método de cromatografía de intercambio iónico en microcolumna, a pesar de las limitaciones del método, que es muy sensible a pequeñas variaciones de temperatura, pH y osmolaridad del tampón, interfiriendo también con la HbF, por lo que no puede utilizarse en el estudio de los recién nacidos, ni en aquellas hemoglobinopatías que cursen con aumento de la HbF. Precisamente la focalización isoeléctrica tiene un alto poder de separación de las hemoglobinas, especialmente la HbF respecto a la HbA1, por lo que es el método de elección en el recién nacido. No se utilizaron los métodos colorimétricos por presentar una reproductibilidad baja, y no ser

estequiométrico y donde debe eliminarse precisamente toda la glucosa libre, aunque no interfiere con otras hemoglobinas. El radioinmunoensayo, parecía muy específico, pero no se dispone de anticuerpo de calidad, por lo que de momento se ha abandonado su empleo ^(247, 248).

Respecto a la determinación de HbA1 la limitación fundamental es que se determina la HbA1 en conjunto, con sus fracciones. En este sentido hay trabajos que demuestran la utilidad de la HbA1 global sin necesidad de recurrir al fraccionamiento individualizado, por su buena relación con la fracción HbA1c ⁽²⁴⁹⁾. Sin embargo, puede existir la duda de si una hiperglucemia aguda, propia del momento del parto, produzca una elevación de la HbA1, atendiendo al componente lábil de la glucosilación. No obstante, es indudable que la HbA1 posee un valor como "memoria molecular" en el seguimiento clínico a largo plazo de la diabetes mellitus en todas sus formas clínicas ⁽²⁴⁹⁾. Esto sucede especialmente en la gestación diabética, donde pequeñas variaciones de la misma pueden representar modificaciones importantes de las glucemias promedio ⁽²⁵⁰⁾.

Existen diversas situaciones de falsos valores elevados o descendidos con la HbA1 global ⁽²⁴⁷⁾. Las hiperglucemias agudas, como ya se ha comentado aumentan falsamente las cifras de HbA1,

cosa que no sucede con la HbA1c ⁽²⁴⁹⁾. En nuestro caso se ha determinado la HbA1 por las razones expuestas previamente y por que posteriormente pudo emplearse la técnica de determinación de HbA1c, pero el disponer de muestras evaluadas con distinta técnica habría imposibilitado la interpretación de los resultados. Cabe destacar que en nuestro trabajo no se produjeron diferencias significativas en la glucemia materna durante el parto en las gestantes diabéticas mal controladas (tabla 4.58), aunque sí aparecían cifras superiores. Otros estudios similares ^(2,4) no han encontrado relación al respecto, por lo que esta posible duda queda en parte subsanada. La intención de subdividir las gestantes diabéticas según el control por HbA1 en el tercer trimestre de gestación también obviaría este problema, como se ha realizado (tabla 4.50).

En relación con la Eritropoyetina (Epo), cabe señalar que el aislamiento y caracterización de su molécula en la pasada década ^(40,43,44), han llevado a un progresivo y notable conocimiento de sus propiedades y acción fisiológica, así como a la disponibilidad de un abanico de procedimientos para su valoración. En líneas generales, existen dos tipos de métodos para su determinación, los bioensayos, que valoran en realidad la actividad estimulante eritropoyética (AEE) de la muestra y los inmunoensayos, que

determinan directamente la cantidad de sustancia en la misma. Los bioensayos para la AEE se practican con dos tipos de técnicas, los bioensayos "in vivo", e "in vitro". Los bioensayos "in vivo" utilizan animales que se han hecho policitémicos mediante transfusiones o hipoxia mantenida. Se consiguen así unos niveles muy bajos de Epo endógena, de forma que hipotéticamente cualquier efecto estimulante eritropoyético que se detecta al inyectarles la muestra a valorar, sería sólo de la Epo de esta muestra. El efecto eritropoyético se valora cuantificando la incorporación de ^{59}Fe en los hematíes circulantes o la respuesta reticulocitaria en el animal. El problema fundamental de este bioensayo es que su límite inferior de sensibilidad es muy alto (50 $\mu\text{u}/\text{mL}$), lo que obliga a un tratamiento previo del suero a estudiar. Es así mismo un método muy laborioso, que sólo se utiliza en determinados centros y siempre como técnica de referencia para otros ensayos. Los bioensayos in vitro determinan los niveles de AEE utilizando células eritroides de diferentes especies. El efecto eritropoyético de la muestra a valorar se determina cuantificando la incorporación de ^{59}Fe , de ^3H -Timidina en dichas células o bien de las CFU-E formadas, al ser cultivada in vitro a corto o medio plazo, respectivamente^(38,64,251-253).

Los inmunoensayos con la Epo presentan una superior facilidad de manejo y mayor flexibilidad respecto al bioensayo . Son técnicas

que ponen en evidencia la reacción de la molécula de eritropoyetina frente a un anticuerpo específico, por diversos procedimientos, como la inhibición de la hemaglutinación, o por marcaje de la reacción mediante una enzima (enzimoinmunoanálisis o ELISA), o bien por medio de un marcaje isotópico (radioinmunoensayo o RIA).

Después de algunas tentativas sin éxito con métodos de inmunoaglutinación y de enzimoinmunoensayo, se ha llegado al único inmunoensayo fiable, el radioinmunoensayo (RIA) ^(38,42). Esta técnica sólo la podían aplicar inicialmente los grupos que poseían anticuerpos frente a la Epo purificada parcialmente o frente a polipéptidos de la Epo. La reciente aparición de la Epo obtenida por ingeniería genética ha permitido disponer de una molécula altamente purificada^(43,44). Así se han obtenido anticuerpos monoclonales, comercializándose a partir de 1988 un RIA para la determinación de Epo⁽²⁵²⁾. Estos RIAs han sido valorados utilizando el patrón internacional de la eritropoyetina (Epo humana procedente de orina). Estos RIAs han demostrado poseer una sensibilidad y especificidad excelentes ⁽²⁵⁴⁾, empleándose en esta tesis. Con él se ha demostrado un valor diagnóstico superponible a las técnicas de bioensayo in vitro, comprobado en trabajos actuales ^(38, 255).

Un inconveniente del radioinmunoensayo es que pueden detectarse formas de eritropoyetina sin actividad biológica (asialoeritropoyetina)⁽²⁵⁶⁾, así como se ha objetivado una heterogeneidad molecular de la eritropoyetina en algunas situaciones patológicas, que podrían explicar discrepancias con la actividad estimulante eritropoyética valorada con los bioensayos. Sin embargo es un hecho que sólo se produce en determinadas circunstancias, como en la insuficiencia renal crónica y pacientes anéfricos, que no intervienen en nuestro estudio⁽²⁵⁷⁾. Un detalle práctico interesante sobre el RIA es que no se han observado cambios en las tasas de eritropoyetina de las muestras séricas o plasmáticas con el almacenamiento en congelador, a diferencia de lo que sucede con la actividad estimulante eritropoyética valorada con los bioensayos^(38,258). Existen variantes sobre esta misma técnica, pero su utilidad principal se encuentra en la determinación de niveles de eritropoyetina en la determinación de Epo endógena en el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con Epo recombinante⁽²⁵⁹⁾. En conclusión, el radioinmunoensayo es el método actualmente disponible más sensible (límite de sensibilidad situado en 2-4 mu/mL), sencillo, económico y específico⁽⁴²⁾.

Todavía es preciso advertir que aunque las variables analíticas seleccionadas, y más concretamente la eritropoyetina, son las más

importantes en la regulación de la eritropoyesis, existen otros parámetros hormonales con reconocida influencia en la eritropoyesis fetal y neonatal, como se revisó en los apartados 1.2 y 1.3: hormonas tiroideas, corticoides, hormonas adrenérgicas y factores de crecimiento, tanto por estimular la producción de eritropoyetina, como por un efecto directo sobre la hematopoyesis^(13,18-37). Su determinación aquí supondría una gran complejidad técnica y una excesiva extracción de sangre, por lo que tendría implicaciones económicas, patológicas y por tanto éticas, y desbordaría los objetivos originales de esta tesis.