

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

5.3. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

5.3.1. ESTADO MATERNO.

5.3.1.1. Antecedentes gestacionales

Sobre las características generales de la muestra en las gestantes interesa destacar el número de gestaciones superior a la media en nuestra población de Cataluña, ya que en el período estudiado la media de gestaciones en los controles era de 3.29, en las madres con diabetes gestacional de 3.31, y en las afectas de diabetes mellitus insulín-dependiente de 2.58, aunque sin diferencias entre los grupos, dato en el que influyen posiblemente la existencia de gestantes de etnia gitana en el grupo control, con su conocida superior paridad, pero también a la relación de la paridad con la edad. La extracción étnica de nuestra muestra refleja la población asistida en nuestro Hospital, que recoge una proporción importante de enfermos tratados a nivel de beneficencia. Como puede observarse en la tabla 4.18 se aprecia una mayor edad en las madres con diabetes gestacional, respecto a las madres de recién nacidos normales y de las gestantes insulín-dependientes. Es evidente que una edad superior expone a una mayor fertilidad. Otros estudios presentan el mismo hallazgo relativo a la edad de las gestantes cuyas medias coinciden con las halladas aquí ^(2, 170). Como se comentó en el apartado 1.7, la gestación es de por sí

diabetogénica y parece que la diabetes gestacional representaría una forma extrema, aunque patológica, con alteraciones fisiopatológicas subyacentes aún no bien conocidas. Se ha sugerido que podría presentar un efecto temporal acumulativo por la acción de los embarazos sucesivos ^(260,261).

En cualquier grupo de HMD se registra el antecedente de una incidencia de macrosomas en gestaciones previas significativamente superior a la del grupo control (tabla 4.2), un reflejo más de la persistencia de la alteración en la tolerancia de los hidratos de carbono, cualquiera que sea el tipo de diabetes considerado. No encontramos diferencias significativas en la incidencia de abortos en anteriores gestaciones, punto sobre el que existe cierta controversia, y que en todo caso parece relacionarse más con un mal control de la diabetes en el primer trimestre del embarazo⁽²⁶²⁾.

La patología materna asociada a la gestación diabética fue más frecuente, como era de esperar que en el grupo control (tabla 4.3), destacando todavía su alta incidencia, a pesar de los progresos asistenciales⁽²²⁸⁻²³⁰⁾, siendo ésta mayor en el grupo de HMD-G por la inclusión de diagnósticos de poca trascendencia clínica en el contexto de la diabetes materna. Sin embargo, la existencia de

cualquier patología materna es más frecuente en los casos en que hubo un mal control de la diabetes (tabla 4.51).

Al recoger los datos acerca del control obstétrico en las madres diabéticas (tabla 4.6), éste es mejor debido a la existencia de una mayor conciencia de la enfermedad, especialmente en las insulino-dependientes, y de la trascendencia que tiene para llevar a término en las mejores condiciones el embarazo⁽²⁶³⁾. No cabe decir igual cosa del control clínico diabetológico (tabla 4.7). Este únicamente pudo ser considerado como bueno en el 20% de las diabéticas gestacionales y en el 70% de insulino-dependientes. Estos datos hay que interpretarlos con especial cautela, aunque reflejen en parte la realidad. El motivo es que el criterio para considerar el buen control clínico se refería a una vigilancia preconcepcional, o en las primeras fases de la gestación, hecho que sólo puede tener lugar en la gestante que se conoce diabética, es decir, la insulino-dependiente, o como mucho en la que tuvo otro embarazo complicado con esta patología, ya que las diabetes gestacionales se detectan en su mayoría en las últimas fases de la gestación^(130-132, 263). Respecto al control materno según hemoglobina glucosilada en el parto (tabla 4.8) y tercer trimestre de la gestación (tabla 4.50) acumulan la mayor parte de gestantes mal controladas en el grupo de HMD-insulino-dependientes, aunque aquí también cabe añadir que

probablemente se trate de gestantes con diabetes más compleja y de control más difícil. Resaltamos el escaso número de gestantes mal controladas, atendiendo a las cifras de glucohemoglobinas, lo que dificultará en algunos casos el análisis. La patología del hijo de madre diabética tal vez pase a ser un conocimiento histórico cuando el control endocrino-metabólico sea total, y se consiga que el microambiente intrauterino permanezca normal a todo lo largo de la gestación. Mientras no sea así hay que estar preparados para ver alteraciones graves en estos fetos y neonatos, que necesitarán cuidados urgentes y especializados para salvar su vida y evitar graves secuelas^(171,226,227).

5.3.1.2. Datos somatométricos maternos.

Las consideraciones que surgen del análisis de los datos obtenidos al estudiar la somatometría materna (tabla 4.18) son una mayor edad de las gestantes diabéticas gestacionales frente a las insulino dependientes y el grupo control, como ya ha sido comentado en el apartado anterior, pero también estas gestantes presentan un peso medio habitual superior (68.65 Kg) en la diabetes gestacional y menor en (55.14 Kg) las insulino dependientes, frente a una media de 58 Kg en las gestantes controles, hallazgos que también se encuentran en otros estudios similares^(2, 264,265). Los

auxológicos maternos no han dado desviaciones significativas en la talla, pero persisten las diferencias en otros parámetros que se relacionan principalmente con el peso, o al menos con la hipertrofia del tejido adiposo, como son las determinaciones de pliegues subescapular y tricipital, superiores en las madres diabéticas gestacionales frente a las insulino dependientes y las del grupo control. Se pueden sintetizar los datos comentados previamente como indicativos del fenotipo de las madres diabéticas del tipo A , que suele ser una gestante mayor de 30 años de edad, con un hábito próximo a la obesidad. Por el contrario, en las gestantes insulín-dependientes, el incremento del peso es normal o bajo , tal vez por la influencia de una dieta más estricta o bien por la patología propia de las diabetes. Estas diferencias obedecen a una base fisiopatológica, comentada sumariamente en el apartado 1.7.

El efecto del control metabólico materno anula las diferencias comentadas anteriormente (tabla 4.55). La explicación a este hecho puede ser que se produce un trasvase de casos entre las dos clases de diabetes , con lo que se refuerza la hipótesis de adaptaciones metabólicas diferentes en los distintos grupos.

5.3.1.3. Datos endocrino-metabólicos maternos.

Sobre el análisis de los datos endocrino-metabólicos maternos en el momento del parto (tablas 4.21, 4.22) cabe destacar una serie de hechos. Entre ellos el estudio no muestra diferencias significativas en cuanto a la glucemia en el momento del parto según el tipo de diabetes materna. Esto no ha de extrañar, ya que este dato sólo reflejan una situación puntual y transitoria de la situación metabólica de la gestante, influenciada por las actitudes terapéuticas establecidas durante el parto, por lo que existen trabajos que la refieren y otros no ^(2-4, 266).

Los valores de C-peptido del grupo de madres insulino-dependientes son discrepantes respecto a los demás tipos de gestantes (media de 3.12 ng/mL en gestantes normales, 2.76 ng/mL en diabetes gestacionales, y 0.80 ng/mL en insulino-dependientes), y similar indicación la hace la ratio insulina/glucosa, hecho que confirma que se trataba de diabéticas tipo I, y por tanto "insulinopénicas" ⁽¹²⁷⁾.

Contrasta al respecto, aunque no se hayan encontrado diferencias tan significativas como en otros estudios ⁽²⁻⁴⁾, una insulinemia superior en las gestantes diabéticas respecto a los controles (26.02 uU/mL), y entre las diabéticas las cifras son mayores en las insulino-dependientes (65.2 μ U/mL) que en las gestacionales (41.9

$\mu\text{U/mL}$). Este hallazgo sugiere globalmente una insulín-resistencia aumentada en la gestación diabética respecto a la gestación normal, pues en ésta ya se constata un cierto grado fisiológico de insulín-resistencia, como se comentó en el apartado 1.7. Es posible que en la medición de la IRI se encuentren otras sustancias tipo proinsulina o insulina unida a anticuerpos anti-insulina, como ya se ha comentado previamente. Sin embargo, la primera puede descartarse por la condición de agotamiento funcional de la célula B en estas gestantes, y la segunda, debería quedar minimizada por haber sido utilizada la técnica de determinación de la IRI libre. En las diabéticas tipo I la determinación de cifras elevadas de insulinemia puede deberse a la intervención terapéutica exógena, más intensiva.

La explicación a este fenómeno de insulín-resistencia también podría basarse en distintos mecanismos : alteración de la célula beta al estímulo, coexistencia de otras hormonas diabetógenas, disminución de la respuesta del receptor periférico de la insulina o efectos postreceptor. La sensibilidad de la célula beta a la glucosa y a los aminoácidos secretagogos está aumentada durante la gestación normal , la capacidad secretora de la célula beta de la paciente diabética gestacional no obesa es inferior a la de la gestante no diabética ^(266,267). La concentración de proinsulina aumenta al final de la gestación, tanto en la gestante normal como

en la diabetes gestacional, pero la fracción de pro-insulina no se altera , así como el catabolismo de la insulina ⁽²⁶⁸⁾. Sobre la unión receptor-insulina y el número de receptores de insulina existen discrepancias en la literatura, ya que según algunos autores no se modifican en la gestante diabética respecto a los controles no gestantes ⁽²⁶⁹⁾, y otros estudios encuentran una menor afinidad de la insulina por su receptor en las gestantes diabéticas, que podría contribuir a la explicación de la insulín-resistencia, junto con el fenómeno de "down regulation"⁽³⁾.

Respecto a la glucagonemia materna al final de la gestación normal se acepta su elevación, sin diferencias entre grupos de diabéticas ⁽²⁶⁷⁾, así como se observa en todos los casos una ratio insulina/ glucagón aumentada ⁽²⁷⁰⁾. Durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, un descenso mayor y más rápido de la glucagonemia se observa en las gestantes diabéticas y normales en comparación con las mujeres no gestantes. Por otra parte, la administración de aminoácidos provoca un aumento de la glucagonemia similar en controles gestantes y no gestantes; esta respuesta está aumentada en las diabéticas gestacionales ^(267,271). En nuestro caso sí encontramos diferencias significativas, en las cifras de glucagón, entre las diabéticas gestacionales (349.3 pg/mL), las madres de RN controles (238.5 pg/mL) y las diabéticas

insulinodependientes (246.3 pg/mL), en las que son similares a las de las madres del grupo control. Las ratios molares apoyan este resultado. Por tanto, y al menos en las diabéticas gestacionales, no puede descartarse este mecanismo como causa de insulino-resistencia. Sin embargo, los datos comentados justifican el considerar la insulino-resistencia, al menos en las gestantes diabéticas insulinodependientes, mediada por mecanismos intracelulares, aún no aclarados, en los cuales las hormonas "diabetógenas" circulantes : HLP, estrógenos, cortisol, prolactina y progesterona, podrían jugar un papel importante ⁽²⁶⁷⁾.

Analizando estos mismos datos según el control materno atendiendo a la HbA1 en el momento del parto (tabla 5.48) desaparecen gran parte de las diferencias citadas anteriormente. Esto indica que se trataba de características propias fisiopatológicas diferentes, según los tipos de diabetes mellitus, pero por otro lado, las diferencias que se mantienen en parte pueden atribuirse a la mayor proporción de diabéticas insulinizadas con criterios de mal control (tablas 4.8, 4.50, 4.63), derivados posiblemente de su mayor complejidad clínica. En todo caso, el número de gestantes diabéticas mal controladas es escaso, lo que limita el énfasis en la interpretación de los resultados.

5.3.2. ESTADO NEONATAL

5.3.2.1 Situación en el parto

Entre las posibles derivaciones de las características del parto: cabe destacar la alta incidencia de distocias y cesáreas (tabla 4.9). El 66% de los partos estuvo complicado con distocia o hubo que practicar una cesárea, porcentaje significativamente superior al de los controles, en los que esta circunstancia sólo se produjo en el 44% de los casos. Es conocido que entre las complicaciones perinatales de los HMD se encuentra la existencia de distocias^(147,226, 264) comprobadas similarmente en nuestro estudio retrospectivo⁽¹³⁴⁾. Es indudable que esta alta incidencia contribuye de forma desfavorable a la peculiar patología de los HMD, aunque en otra vertiente eviten otros riesgos. Así puede suceder respecto a un menor trauma del parto en los RN macrosómicos, cuando nacen por cesárea, frente a los que lo deben hacer por parto vaginal. En estos datos también se observa que gran parte de las cesáreas practicadas en los HMD se trataba de cesáreas electivas, por indicación obstétrica ante la patología materna, aunque en otros casos se practicaron secundarias al fracaso en la inducción del parto o por distocias en el curso de éste (tabla 4.10). Hay que seguir sopesando por una parte la conveniencia de inducir el parto de forma precoz, anterior a las 38 semanas con la práctica de

cesárea (que por una parte supone la ventaja de atenuar el trauma neonatal), y por otro lado la disminución de la edad gestacional y la anestesia necesaria. Esta en muchos casos ha sido de tipo general (tabla 4.11), con los subsiguientes problemas de depresión neonatal, aparte de otros eventuales peligros de la cesárea, bien conocidos. Por ello, se preconiza la necesidad de practicar estas intervenciones en las gestantes diabéticas con anestesia regional, siempre que sea posible ^(272,273). Cabe concluir este punto recordando que en los últimos años, y gracias al mejor control de la gestante diabética, mejora el pronóstico perinatal de estas gestaciones ^(228,263) y existe una tendencia a prolongar la gestación hasta término, con reducción de las tasas de cesáreas y prematuridad ⁽²⁷⁴⁾.

5.3.2.2. Estado vital inmediato

En el grupo estudiado la distribución por sexo está equilibrada, y no se han encontrado diferencias significativas respecto a este parámetro, ni entre grupos, ni respecto a las demás variables estudiadas.

La disminución de la edad gestacional (tabla 4.12) , apreciada de forma significativa en los HMD-I (37.6), respecto a los RN del grupo

control (39.0) y los HMD-G (39.0) no llegó al nivel medio de la prematuridad, como resultado de los criterios de exclusión ya comentados en el apartado 3.1.2 . Pero acusan, como en estadísticas generales, una intervención obstétrica precoz, aunque también puede interpretarse como rasgo propio de la diabetes insulino dependiente: Es bien conocida la asociación de gestación diabética y prematuridad, y como ha ido descendiendo a medida que han mejorado los cuidados perinatales ^(148, 263, 274). En las estadísticas propias, la proporción de prematuros ha sido del 15.77% de los HMD ^(118,134). Cuando se ha buscado una correlación de todos los parámetros cuantitativos con la edad gestacional, se han encontrado escasas relaciones significativas, y ninguna con los parámetros hematológicos, si bien de nuevo hay que recordar que la muestra ha sido limitada al rango aceptado como a término, precisamente para evitar la conocida variabilidad de las cifras de eritropoyetina como del hemograma, respecto a la distinta maduración fetal ^(5,6,11,65), que son los objetivos prioritarios de este estudio. Únicamente pudo constatar una relación con los parámetros somatométricos teniendo en cuenta a todos los RN (Longitud $r = 0.25$, $p = 0.045$, $N = 60$, p. craneal $r = 0,30$, $p = 0.019$, $N = 60$, peso $r = 0.24$, $p = 0.049$, $N = 66$), y en los HMD con el Apgar al minuto ($r = 0.30$, $p = 0.032$, $N = 49$), Apgar a los cinco minutos ($r = 0.33$, $p = 0.019$, $N = 49$), y ratio

C-péptido/glucosa en sangre de cordón ($r = -0.42$, $p = 0.044$, $N = 23$). En el grupo control por separado no se detectó ninguna relación significativa. Como puede observarse se trata de relaciones previsibles a priori, y que en todo caso en el HMD confirman datos ya obtenidos previamente, como que es que en el grupo de HMD-I se ha realizado una intervención más agresiva obstétrica, tratándose de RN menores en EG, y en muchos casos con un control materno de la diabetes más difícil, con la siguiente repercusión neonatal, como se comentará con detalle más adelante. En todo caso, se tuvo en cuenta este dato referente a la edad gestacional para consignarlo como covariado o introducirlo en los modelos de regresión múltiple.

Respecto a los datos previos del test de Apgar y reanimación neonatal (tabla 4.13) cabe señalar que el primero, al minuto de vida, ha ofrecido una puntuación significativamente más baja en los hijos de madres diabéticas insulinizadas (7.7) respecto a los demás grupos, aunque los HMD-G también presentaban un apuntuación menor (8.31), pero no significativa, respecto a los RN del grupo control (9.20). Este dato coincide con la reanimación, que en tres casos de HMD tuvo que ser practicada con medidas más enérgicas. A los cinco minutos de vida no se pudieron apreciar diferencias en el Apgar, posiblemente en relación con la eficacia de las medidas de

reanimación y por la exclusión de casos de anoxia neonatal de la muestra. En relación con estos parámetros, los datos de gasometría (tabla 4.26) señalan diferencias significativas en el contenido en pCO_2 determinado en vena umbilical, siendo mayor en los RN HMD-G (46.6) y RN HMD-I (45.78). que en los controles (40.8). El análisis de estas mismas variables, que corresponden al estado vital inmediato de los neonatos, pero atendiendo al control metabólico de la gestante diabética, ha mostrado una correlación inversa significativa entre el contenido en oxígeno en vena umbilical y respecto a la Hb A1 en el tercer trimestre (tabla 4.64). No obstante, el análisis simple por grupos no encontró diferencias en los parámetros (tabla 4.60), posiblemente por el trasvase entre grupos y las escasez de casos de mal control, como se comentó anteriormente, y teniendo en cuenta la exclusión de los casos de anoxia o sufrimiento fetal agudo.

Ante estos datos cabe oponer que las diferencias encontradas en el Apgar y sobre todo en las gasometrías son escasas, y con poca repercusión biológica, ya que es evidente que al excluir los casos con sufrimiento fetal o anoxia las diferencias no han podido ser marcadas, pero precisamente por ello están expresando de alguna forma unas condiciones perinatales desfavorables para el feto⁽¹⁸¹⁾. Estas circunstancias pueden ser tanto por factores prenatales, como

la comentada hipoxia relativa del HMD^(81,174, 275), o bien intraparto, por una mayor incidencia de parto distócico, baja edad gestacional, influencia del tipo de parto y de anestesia. Como fue revisado en los apartados 1.7.4 y 2.1 es conocido que la gestación diabética se complica en numerosos casos con signos de hipoxia fetal, que sería la explicación unificadora que realacionase la eritropoyesis aumentada, hipoxemia fetal y muerte fetal intrauterina tardía^(80,174, 180,185). Por ello se intenta diagnosticar esta hipoxia en fases precoces mediante un seguimiento próximo, que incluye técnicas de Eco-Doppler o incluso determinaciones gasométricas en el feto por funiculocentesis ^(182,276,277), datos que justifican en parte la mencionada conducta obstétrica del parto precoz. Los parámetros previos hacen comprender que no es rara la situación de anoxia perinatal y una mayor necesidad de reanimación neonatal en los HMD. En el mismo sentido un mal control materno conlleva unas peores condiciones para el feto⁽²⁷⁸⁾.

La incidencia de patología asociada fue mayor también en los recién nacidos HMD objeto de nuestro estudio tanto en las diabetes gestacionales, como en las insulino dependientes (tabla 4.14). En este caso sí se acentúan las diferencias en los HMD con peor control materno (tabla 4.52), al igual que sucedía con sus madres (tabla 4.51), reflejando que el denominado "compendio de patología

neonatal" puede evitarse en el caso de lograr un correcto control de la diabetes materna^(230,279). Por otra parte se debe comentar que la distribución de los distintos tipos de patología fue similar a la encontrada en el estudio retrospectivo⁽¹³⁴⁾ y a lo que señala la literatura^(129, 138-153), si bien en nuestro caso nos hemos centrado especialmente en la incidencia de poliglobulia, superior en el HMD (tabla 4.15), y más en el caso en que la gestante estuvo mal controlada (tabla 4.53), como será comentado más adelante, en el apartado 5.4. La incidencia de hiperbilirrubinemia es paralela (4.16) y así mismo superior en referencia al mal control (tabla 4.54), con similares consideraciones, que también serán discutidas. La presente muestra no incluyó ningún caso de malformación mayor, una de las manifestaciones relacionadas con la alteración de la transferencia de metabolitos hacia el feto en el HMD puede producir dismorfogénesis embrionaria⁽²⁸⁰⁾, como fue anotado en el apartado 1.7.4.

5.3.2.3. Evaluación somatométrica neonatal.

En la somatometría neonatal (tablas 4.19 y 4.20) puede comprobarse que los tejidos fetales del HMD tienen un peso superior al de los controles. Sin embargo, las diferencias no han sido significativas para el peso neonatal (peso de controles 3.28 Kg,

HMD-G 3.53 Kg, HMD-I 3.41Kg) y sí para el peso placentario (placenta de controles 567 g, HMD-G 671 g, HMD-I 727 g). La ratio placentaria o cociente placentario-fetal, muestra también diferencias significativas, con el mismo significado. Sin embargo, si las medias de los pesos neonatales se sitúan en el intervalo de normalidad para los RN a término como los incluidos en este estudio, cuando se busca la diferencia respecto al percentil cincuenta correspondiente a su edad gestacional (variable DESP50RN), sí se encuentran diferencias, de forma que todos los HMD, y más los hijos de diabéticas insulino dependientes (13.3%) que los HMD-G (7.23%), se desvían significativamente del percentil cincuenta, a diferencia de los recién nacidos del grupo control que se centran sobre él (-1.57%). Desde otro punto de vista, tienen un papel similar los resultados sobre la adecuación del peso neonatal respecto a la edad gestacional (tabla 4.17), con una elevada proporción de RN de peso elevado en el grupo de HMD, tanto en las gestacionales, como en las insulino dependientes. El alto grado de control seguido en las gestantes en los últimos años, y especialmente durante el último trimestre de gestación, también puede haber modificado la aparición de grandes macrosomías como se describían en años anteriores a la mejora de la atención de la gestante diabética y su hijo ^(236,274,281). El grosor de los pliegues subcutáneos, tanto subescapular como tricípital, es así mismo

significativamente superior en los HMD que en el RN del grupo control. Otras variables como la longitud o el perímetro craneal no mostraron diferencias significativas. La correlación entre los datos somatométricos y los datos metabólicos del RN HMD muestra una correlación positiva franca, de forma que a mayor hiperinsulinismo se establece una mayor macrosomía (tabla 4.35). Estos resultados han sido obvios tanto frente al peso y su desviación del percentil 50, como frente a la mayor adiposidad del HMD, y respecto tanto al C-péptido como a la insulina y a sus ratios frente a la glucosa.

Lo expuesto viene a confirmar la esperada macrosomía del HMD^(173, 283-285) y su correspondencia sobre todo con la hipertrofia del tejido adiposo⁽²⁸⁶⁾. Este hecho formaría parte de la clásica hipótesis de Pedersen^(172,282), que relaciona la macrosomía, y otras alteraciones propias del HMD, con el elevado aporte de nutrientes⁽²⁸⁷⁾ y especialmente con su hiperinsulinismo, secundario al estado hiperglucémico intraútero^(283,288). Es conocido que otros tejidos, como el cerebral o el osteo-cartilaginoso no dependen tanto como el adiposo de la insulina para el crecimiento fetal⁽¹⁸³⁾. También ha sido demostrada la relación con la diabetes materna y la macrosomía, independientemente de factores somatométricos maternos e incluso en grados mínimos de diabetes gestacional^(289,290). La placenta también debe jugar un papel en su mayor

crecimiento, ya que se trata de la puerta de entrada de nutrientes al feto, y posee un papel activo. Si la superficie de intercambio placentaria es superior, actuaría como una fuente de retroalimentación positiva, al estar estos recién nacidos en situación anabólica. La significativa diferencia en las ratios placentarias refuerza esta hipótesis, de forma que puede afirmarse que el crecimiento placentario en los HMD es proporcionalmente superior a los recién nacidos normales. Este dato coincide con estudios anatomopatológicos de diabéticas que muestran un incremento de celularidad y vascularización y con otros estudios realizados en la misma línea ⁽²⁹¹⁾.

El estudio de los parámetros auxológicos respecto al control materno de la diabetes según HbA1 en el parto (tabla 4.56) muestra algunas diferencias, con cifras somatométricas superiores en los los HMD con peor control, aunque no pudieron ser demostradas significativamente entre grupos. Sin embargo, el control materno atendiendo a la HbA1 en el tercer trimestre de gestación (tabla 4.57) sí muestra diferencias significativas, en los pliegues subescapular (buen control 5.52 mm , mal control 9.26 mm) y tricpital (buen control 5.86 mm, mal control 7.80 mm) y en la desviación porcentual del peso (buen control 6.33 %, mal control 22.87 %). La correlación entre los parámetros somatométricos

neonatales y las Hemoglobinas glucosiladas a lo largo de la gestación ofrecen una confirmación más firme de este dato, de forma que se aprecian correlaciones positivas de los pliegues subescapular y tricípital neonatal con las hemoglobinas glucosiladas a lo largo de toda la gestación (tablas 4.34, 4.63, 4.64, 4.65, 4.66).

Estudios previos autóctonos ⁽²⁻⁴⁾ han demostrado una relación de este incremento del tejido adiposo neonatal con el deficiente control diabético de la madre, así como en otros trabajos consultados en la bibliografía ^(291,292), apoyando con más claridad el papel del hiperinsulinismo en la determinación de la macrosomía del hijo de madre diabética. Por este motivo, en estos mismos estudios, al intentar encontrar un modelo de predicción macrosómica en los HMD era necesario introducir el parámetro del control de la gestante para completar el modelo de la predicción, aunque contribuyen otros datos como el número de macrosomas previos, la paridad y características somatométricas maternas ⁽²⁾. Esto refuerza la necesidad de un estricto control de la gestante diabética y su hijo en toda la gestación ⁽²⁹³⁻²⁹⁵⁾, en la prevención de la macrosomía fetal y sus complicaciones derivadas, como otros problemas del HMD ^(296,297).

Finalmente cabe recordar que en todo estudio sobre el crecimiento intrauterino hay que tener especial cuidado en anotar todas las variables que pueden interferir sobre él ⁽¹⁶⁶⁾:

- a) Factores en el macroambiente, como son la altura sobre el nivel del mar, estado nutricional y estatus social, situación emocional, radiaciones ionizantes, teratógenos, fármacos o drogas en la madre, o infección . Ya se comentó inicialmente que todas las gestantes proceden del area metropolitana de Barcelona, con una altitud y clima similar. Así mismo se ha valorado en este estudio el hábito tabáquico (tablas 4.4 y 4.5) que será comentado más adelante, en el apartado 5.6.1.

- b) Factores del microambiente intrauterino: tales como enfermedades maternas sistémicas, función uteroplacentaria, circulación uterina, transporte de nutrientes y anomalías anatómicas, tanto de la placenta como del útero. En este caso se ha tenido en cuenta la posible influencia de la hipertensión o toxemia materna sobre los parámetros a analizar, dado que es una complicación frecuente en las gestantes diabéticas, y que también será comentado en el apartado 5.6.2. En otro sentido ya ha sido anotado el papel positivo de las placentas mayores del HMD.

- c) Factores fetales: hormonas (insulina, etc.), y los factores de crecimiento (EGF, TGF, IGF, FGF, PDGF, etc.), de reciente conocimiento, y que aunque fueron comentados en el apartado 1.7.2. no son objeto de esta tesis. Los datos de sexo, o raza, poseen una significación obvia, y por supuesto, las anomalías cromosómicas y génicas en general, que en nuestro caso han sido eliminadas a través de los citados criterios de exclusión.

5.3.2.4. Evaluación endocrino-metabólica neonatal.

El estudio de los datos metabólicos de los recién nacidos (tablas 4.24 y 4.25) ofrece en primer lugar los mismos hallazgos respecto a la glucemia en sangre de cordón que lo comentado respecto a sus madres. La ausencia de diferencias entre grupos respecto a este parámetro coincide con otros estudios ⁽²⁻⁴⁾. Comparando las glucemias maternas con las neonatales se aprecia una correlación positiva, tanto en la población de RN control ($r = 0.78$, $p < 0.001$ $N = 17$), como en los HMD ($r = 0.66$, $p < 0.001$, $N = 34$) (tabla 4.36), representando el 83% y 75% de la glucemia materna. Este hecho concuerda con lo expresado en la literatura ⁽²⁹⁸⁾, y que ha sido enunciado en el punto 1.7. ⁽¹⁵⁹⁾. Ya Perderson en 1954 ⁽¹⁷²⁾ propuso este paralelismo en los casos de hiperglucemia como un

efecto en el neonato explicado por la hiperoglucemia materna. Hay que recordar que la hipoglucemia del HMD no se presenta hasta que tiene lugar la adaptación metabólica tras el parto ⁽²⁹⁹⁾. En este sentido tiene gran interés práctico el estudio de la glucemia en los primeros momentos de vida, ya que el descenso glucémico lineal durante los primeros 60 minutos de vida tiene un conocido valor predictivo de este fenómeno^(2,4,300). El hiperinsulinismo persistente en el neonato en el momento del parto y durante la primera hora de vida y el fracaso en la contrarregulación hormonal por el glucagón es su explicación fisiopatológica principal, y la deducción terapéutica universalmente aceptada: comenzar por mantener una glucemia normal en la parturienta y luego en el neonato⁽²⁸⁶⁾. Estos conceptos fueron ampliamente debatidos en trabajos previos, correspondientes a la misma línea de investigación, por lo que no es oportuno extenderse en ellos ahora, ni tampoco entran en los objetivos prioritarios de esta tesis⁽²⁻⁴⁾.

Respecto a las cifras de insulina y C-péptido en cordón se demuestra la situación de hiperinsulinismo del HMD (C-péptido : 1.23 ng/mL en RN control, 2.32 en HMD-G, 2.20 en HMD-I; Insulina en controles 10.31 μ U/mL, HMD-G 35.5 μ U/mL, HMD-I 34.5 μ U/mL), tanto si se valora su concentración aislada (tabla 4.24), como más patente aún, en las ratios respecto a la glucosa y

al glucagón (tablas 4.25). El hecho de que las glucemias sean equivalentes y de que las ratios difieran demuestran ya un auténtico hiperinsulinismo en la situación de partida, basal, que es en la que consiste la determinación puntual en el parto. Son datos también ampliamente confirmados en la literatura ^(181,283,288, 299). Las cifras de glucagón en cordón no han diferido entre grupos de RN. Similares datos se encuentran en otros trabajos ⁽²⁹⁹⁾, con la posible explicación de una inhibición de la célula alfa, debido a la situación de predominio hiperglucémico.

El balance metabólico global determinado en este momento puntual puede establecerse mediante las ratios molares de la insulina y el C-péptido respecto al glucagón (tabla 4.25), con cifras muy elevadas en el HMD respecto a los RN normales. Por lo citado anteriormente, el desequilibrio se produce a expensas de la insulina. De ahí que el balance final es claramente anabólico, debido a una hiperfunción de la célula beta ^(283,299,300). Ya se comentó en el anterior apartado la relación franca entre el hiperinsulinismo y la macrosomía fetal (tabla 4.35), uno de los pilares de la hipótesis de Pedersen ⁽²⁸²⁾.

Al analizar el efecto del control metabólico materno sobre estos mismos parámetros metabólicos (tabla 4.59) persisten las diferencias significativas de cualquier grupo de HMD respecto al

grupo de RN normales, pero no pudieron demostrarse entre los grupos HMD bien o mal controlados, posiblemente a expensas de la escasa muestra de gestantes diabéticas mal controladas. En cambio, al realizar las correlaciones de los parámetros metabólicos neonatales y maternos sí se pudo comprobar el hiperinsulinismo neonatal secundario al mal control materno (tabla 4.36, 4.64). Los valores de glucemia en grupos de mal control están aumentados, así como las cifras referentes al hiperinsulinismo y sus ratios, con correlaciones significativas positivas en la población de HMD al estudiar la correlación de la HbA1 en el tercer trimestre de gestación respecto al valor de C-péptido en cordón y de las ratios del C-péptido respecto a la glucosa, insulina respecto al glucagón, así como de la HbA1 en el parto con la ratio del C-péptido/glucosa (tabla 4.65), e incluso en las gestantes mal controladas de la HbA1 en el parto respecto al C-Péptido neonatal y la ratio de esta hormona respecto a la glucosa (tabla 4.66). Datos que refuerzan aún más la importancia del buen control materno en la modulación de la fisiopatología del recién nacido HMD^(263,274,279,293).

5.4. POLIGLOBULIA Y ERITROPOYETINA EN EL HMD.

La poliglobulia patológica neonatal, y por tanto el síndrome de hiperviscosidad, tiene lugar con mayor frecuencia en los HMD^(5,79), como fue revisado en los puntos 1.5 y 2.1. En este estudio queda confirmada una vez más la alta incidencia de poliglobulias patológicas en el HMD: en nuestro caso de 16% de los HMD-G, del 35% en los HMD-I, en el seguimiento clínico global de los neonatos incluidos en el estudio (tabla 4.15). Respecto a lo que se comenta en la literatura, esta cifra entra en el margen alto de frecuencia⁽¹³⁶⁻¹⁵³⁾, posiblemente a falta de una muestra más amplia que modularía posiblemente el resultado, como el estudio retrospectivo⁽¹³⁴⁾ y respecto a las cifras asistenciales posteriores en nuestro mismo medio⁽¹¹⁸⁾. Cabe recordar que el diseño de este trabajo no es el estudio epidemiológico de las complicaciones en el HMD, sino el estudio de los mecanismos fisiopatológicos asociados a este fenómeno de la poliglobulia. Este seguimiento clínico de los HMD es más amplio que el realizado con los parámetros analíticos incluidos en el diseño del trabajo de tesis, ya que el estudio de investigación analítico finaliza antes de las primeras 24 horas de vida, y en algún caso no pudo constatarse algún valor de forma personal por el investigador. Al incluir el seguimiento asistencial en

la detección de poliglobulias se ha podido ampliar el espectro de la investigación.

La valoración inicial de los parámetros hematológicos de los RN, no ofreció empero diferencias significativas entre el grupo control y los HMD, ni tampoco entre los HMD (tabla 4.28). Interesa destacar que se aprecia una tendencia a cifras superiores de hematocrito y reticulocitos en el HMD, y que en una muestra más amplia y con menor dispersión en algunos resultados posiblemente sí se habrían encontrado las diferencias que otros estudios comprueban ^(79,301). A este respecto también hay que comentar que en la evaluación de la poliglobulia neonatal existen parámetros con mayor fiabilidad diagnóstica. El diagnóstico de este cuadro patológico debe hacerse en sangre venosa central, ya que los valores periféricos pueden variar ampliamente, generalmente por encima de lo real^(302,303), y por otra parte, en el momento del parto no alcanzan sus valores más elevados, como en las siguientes horas de vida ^(5,114, 304). El método utilizado para la determinación también puede hacer variar las cifras del recuento ^(305,306). Esto concuerda con el análisis realizado en nuestro caso (tablas 4.30 y 4.31), donde destaca la mayor asociación del diagnóstico de poliglobulia en relación a las cifras de hematocrito entre las 6 y 12 horas de vida.

Sí se han podido demostrar diferencias, a pesar de los inconvenientes señalados, en las cifras de Eritropoyetina (tabla 4.29), superiores en los HMD respecto a los neonatos del grupo control (37.50 mu/mL), y más aún en los HMD-I (112.22 mu/mL) respecto a los HMD-G (75.75 mu/mL). Estas cifras de Epo en RN normales coinciden con las de estudios amplios en población neonatal normal⁽³⁰⁷⁾. Esta primera aproximación constituye la pista inicial que relaciona la poliglobulia del HMD con una posible hipoxia intrauterina, como principal responsable y explicación que aglutine ambos eventos^(66,69,70). Esta afirmación se apoya así mismo ante una situación de eritropoyesis activa, pero cualitativamente normal en el HMD ^(79,183). Esta situación de poliglobulia con cifras elevadas de eritropoyetina es transitoria y se ha demostrado que desaparece en el neonato, lo que contribuye a la explicación de una causa prenatal, en relación con las alteraciones de la gestación diabética^(183, 308). En la presente serie hemos podido demostrar la relación de esta poliglobulia con la eritropoyetina, existiendo cifras superiores de eritropoyetina en los HMD poliglobúlicos (poliglobúlicos 254 mu/mL, no poliglobúlicos 63 mu/mL), como puede comprobarse en la tabla 4.32. Un valor similar posee la correlación entre los niveles de eritropoyetina y los índices hematológicos (tabla 4.33 y figura 4.21), en los que destaca una correlación positiva entre la eritropoyetina y el Hematocrito a las 6 horas de vida, tanto en el

grupo global de los HMD ($r = 0.92$, $p = 0.003$), como mas aún en los HMD poliglobúlicos ($r = 0.99$, $p = 0.047$), y respecto también a los reticulocitos en los HMD ppoliglobúlicos ($r = 0.95$, $p = 0,048$). Estos datos no pueden encontrarse en los RN del grupo control, ni en los HMD no poliglobúlicos, aunque cabe puntualizar que en algunos de estos casos la muestra ha sido escasa.

La cifra de hemoglobina fetal no ha mostrado diferencias entre los grupos (tabla 4.29), a diferencia de los que se describe en el HMD, y otros autores reflejan⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾. El hallazgo de diferencias en este parámetro tendrían un especial interés, como se apuntó en el apartado 2.1 ya que refuerza la hipótesis unificadora de la repercusión fetal de la diabetes materna: Hiperglucemia materna-hiperinsulismo fetal-hipoxia relativa-eritropoyesis aumentada-aumento de la tasa de hemoglobina fetal^(82,102-103). Este hipótesis se ha basado tanto en el aumento de la tasa de esta hemoglobina en las situaciones de eritropoyesis activa neonatal^(102-103,106-108), como al efecto estimulante "per se" de la insulina sobre la eritropoyesis, y presente en otros neonatos hiperinsulinémicos, además del HMD^(110,111, 309, 310).

La edad gestacional, como fue comentado en el apartado 5.3.2.2., en el rango que ha sido aceptado en este estudio, no ha mostrado

influencia sobre los parámetros hematológicos ni sobre la eritropoyetina.; a diferencia de lo que ocurre en edades neonatales extremas, en las que es un hecho demostrado el aumento de eritropoyetina con la edad gestacional, así como de los índices hematológicos^(10,11), conocidos cada vez con más exactitud en fecha reciente⁽³⁰⁹⁻³¹⁰⁾ gracias a las técnicas de acceso fetal⁽³¹¹⁾. Un dato adicional que demuestra dicha validez es que la Epo no atraviesa la placenta en ningún sentido⁽³¹²⁾, corroborado en nuestro estudio por la ausencia de relación entre la eritropoyetina materna y la fetal, a pesar del conocido aumento de eritropoyetina materna en relación con la edad gestacional^(68,94, 313). El sexo tampoco interviene en el neonato para diferencias las cifras de Epo o los índices hematológicos, similar en nuestra muestra, y a diferencia de lo que sucede a partir de la pubertad, tanto con la eritropoyetina, como con los índices hematológicos^(6,12,58).

Existen otros datos analíticos referentes al metabolismo del hierro, que en este estudio no se han evaluado, ya que ampliarían excesivamente el espectro del estudio. En otro enfoque sería interesante su evaluación dado que es conocida la relación entre los parámetros hematológicos maternos y fetales y los referentes al metabolismo de este elemento^(5, 314,315), o incluso respecto al crecimiento y bienestar fetal⁽³¹⁶⁻³¹⁷⁾. Por otra parte también se han

asociado las alteraciones en el metabolismo del hierro en la hipótesis de las alteraciones hematológicas del HMD secundarias al hiperinsulinismo de estos neonatos. Se basan en el hecho de que la hipoxemia crónica del HMD, y por tanto su elevado índice eritropoyético, causa una redistribución del hierro desde el suero y los depósitos tisulares hacia la masa eritrocítica en expansión del HMD, con disminución del hierro plasmático, en los depósitos tisulares, y citocromo-c, con una relación de esta alteración respecto a la hiperinsulinemia y macrosomía tanto en modelos animales, como en el HMD ⁽³¹⁸⁻³²¹⁾.

En relación a la hipótesis del hiperinsulinismo fetal y la hipoxia relativa secundaria como causa de la eritropoyesis aumentada del HMD^(79,183), era de esperar un aumento de los parámetros hematológicos neonatales cuando el control diabético de la gestante fuera poco satisfactorio. En efecto, los datos resumidos en la tabla 4.53 indican que en la diabetes mal controlada puede ocurrir un aumento de la incidencia de poliglobulia patológica en el neonato y que el mal control de la diabetes aumenta globalmente los índices hematológicos del neonato (tablas 4.61 y 4.62), aunque en nuestra muestra sólo se han podido demostrar diferencias significativas respecto a: 1) hematocrito en el cordón umbilical (48 % en HMD con buen control materno frente a 52.5 % en la

situación contraria) (tabla 4.61) 2) Hto capilar en cordón y hematocrito a las 6 horas de vida respecto a la Hb A1 en el tercer trimestre de gestación (tablas 4.64 y 4.66) 3) Hematocrito capilar en cordón respecto a la Hba1 en el parto (tabla 4.65) . Así mismo, las cifras de eritropoyetina han sido superiores en los HMD con mal control materno de la diabetes, atendiendo a la HbA1 en el tercer trimestre. Cabe señalar la escasa muestra (tabla 4.62), si bien al respecto se insistirá en otras apreciaciones más adelante. La relación entre las hemoglobinas glucosiladas entre sí (tablas 4.63, 4.64, 4.65 4.66) apoya también la relación de estos datos y el control materno. En la literatura existen trabajos recientes en los que se encuentra esta misma relación entre el control materno y las cifras de hematocrito⁽³²²⁾. De los anteriores datos cabría admitir en primer lugar que la cifra de eritropoyetina en los HMD puede ser normal, siempre que haya ocurrido un perfecto control de la glucemia materna durante todo el período gestacional. y en segundo lugar, como se profundiza en el apartado 5.5, que su elevación está relacionada con el hiperinsulinismo del feto, secundario al mal control materno.

La ictericia patológica o hiperbilirrubinemia tiene especial interés en el estudio del HMD, por sus implicaciones con la poliglobulia. Se trata de una de las complicaciones más frecuentes en el HMD^(134,230)

como en esta muestra, existiendo en un 36% de los HMD (tabla 4.16). De nuevo el control materno de la diabetes influye sobre su aparición, para disminuir en los casos de buen control (tabla 4.54). No hemos podido demostrar una relación entre la presencia de ictericia con los niveles de eritropoyetina, ni con el hemograma del neonato. Otros autores han encontrado una relación evidente entre la elevación de las cifras de eritropoyetina en cordón en el HMD y la producción postnatal de bilirrubina en estos RN, considerandolos fenómenos asociados: aumenta la bilirrubina (o sus índice, vg. la excreción pulmonar de CO) de forma secundaria a la hemólisis, frente a la situación previa de eritropoyesis activa ⁽³²³⁾. En este fenómeno de la hiperbilirrubinemia también influyen las propiedades peculiares del hematíe neonatal respecto a edades posteriores ^(5,6,324), y que en el HMD de nuevo se encuentran hematíes menos deformables, y con alteración en sus propiedades funcionales ^(325,326).

5.5. RELACION ENTRE LA POLIGLOBULIA Y OTROS SIGNOS DE LA FETOPATIA DEL HMD.

A la hora de relacionar la poliglobulia del HMD con otras alteraciones patológicas que presentan estos recién nacidos hay que recordar de nuevo la hipótesis de Pedersen, que establece que la hiperglucemia materna produce una hiperglucemia fetal y por tanto un hiperinsulinismo del feto, del que derivarán la mayoría de los problemas encontrados en el el HMD^(172,282), y como fue revisado en el apartado 1.7.4 ,se ha intentado comprobar en modelos animales y en el feto humano^(79,174,180-185,225-227,275). En el presente estudio nos hemos centrado en la relación entre la poliglobulia y niveles elevados de Epo respecto a la macrosomía y el hiperinsulinismo, como datos fundamentales de la fetopatía diabética.

Poliglobulia y macrosomía. La relación entre la existencia de poliglobulia y los parámetros somatométricos del recién nacido HMD muestra una mayor desviación del peso respecto al percentil 50 en los RN poliglobúlicos (poliglobúlicos 13.9%, no poliglobúlicos 2.78%), y una mayor adiposidad, según la medida del pliegue tricípital (poliglobúlicos 6.46 mm, no poliglobúlicos 5.22 mm), como valores significativos. También se aprecia una tendencia a la macrosomía en el resto de parámetros (tablas 4.41 y 4.42). De una

forma similar se ha encontrado una correlación positiva entre la cifra de reticulocitos en sangre de cordón y el peso del HMD (tabla 4.37), que puede orientar hacia una eritropoyesis más activa en los HMD más afectados por el fenómeno de la macrosomía. En esta misma tabla se reflejan unos datos en principio discordantes: la correlación negativa del volumen corpuscular medio (VCM) con los índices somatométricos, salvo con la ratio placentaria. Ante este dato se ha realizado un estudio de regresión múltiple, en el que queda patente que el factor principal explicador de estos datos era la edad gestacional, es decir, a menor edad gestacional, menor peso y también un menor volumen corpuscular⁽³²⁷⁾, por lo que no puede rechazarse la hipótesis nula. La hipótesis alternativa sería la existencia de un VCM mayor al correspondiente para la edad gestacional, fenómeno que otros autores encuentran en el HMD, junto con otros parámetros de eritropoyesis activa⁽⁷⁹⁾. Esta hipótesis hubiera resultado especialmente atractiva respecto al perímetro craneal, ya que su valor no se afecta por el fenómeno macrosómico del HMD, como fue comentado previamente^(2, 283-285).

Poliglobulia e hiperinsulinismo. La relación entre la existencia de poliglobulia y las variables metabólicas del recién nacido HMD muestra en los RN poliglobúlicos un hiperinsulinismo claro, con situación basal de anabolismo, por unas cifras superiores de

C-péptido (poliglobúlicos 2.96 ng/mL, no poliglobúlicos 1.71 ng/mL), y su ratio respecto al al glucagón (poliglobulicos 22.16, no poliglobulicos 12.90) (tablas 4.39 y 4.40). En el resto de variables se aprecia una tendencia similar, aunque no pudieron demostrarse diferencias significativas, o bien la muestra fue escasa para poder considerarlas plenamente. Otra forma de expresar este fenómeno es la correlación positiva del hematocrito a las 6 horas de vida frente a los niveles de C-péptido ($r = 0.96$, $p = 0.009$, $N = 5$) (tabla 4.38 y figura 4.20). Por tanto queda confirmada la relación entre la eritropoyesis aumentada y el hiperinsulinismo del HMD^(79, 183, 328).

Existen otros problemas asociados a la hiperinsulinemia en el HMD, que no se han recogido en este estudio. Uno de los trastornos cardiovasculares que presenta el HMD, distinto de las malformaciones cardíacas, es la miocardiopatía hipertrófica. Esta produce una estenosis subaórtica transitoria, y subsiguientemente fallo cardíaco^(329,330), aunque pueden detectarse grados mínimos de hipertrofia, en HMD asintomáticos⁽³³¹⁾. Esta alteración posee una estrecha relación con el control materno⁽³³²⁾. Si bien en nuestra no ha sido constatado con detalle este disturbio, otros estudios sí lo han relacionado con la existencia de hiperglucemia fetal y de poliglobulia⁽³³³⁾. Aspectos como el trastorno en la síntesis de prostaglandinas y su posible relación con los fenómenos

trombóticos y la poliglobulia tampoco se han considerado en este trabajo^(175, 334). Lo mismo puede objetarse respecto a la relación de las poliglobulia del HMD con las cifras de calcio y magnesio plasmáticas de estos RN⁽¹⁷⁹⁾.

5.6. INFLUENCIA DE FACTORES PERINATALES DISTORSIONANTES.

La dificultad encontrada para seleccionar una muestra en ausencia de todos los factores distorsionantes del análisis de los parámetros hematológicos neonatales y de la eritropoyetina en sangre de cordón ha obligado a considerar estos factores en el análisis. Se trata principalmente de tabaquismo materno, hipertensión materna y tipo de parto, descartando por supuesto las situaciones extremas que dificultarían en sobremanera el estudio: existencia de anoxia, sufrimiento fetal, variación en la edad gestacional, toxemias graves, como se comentó en el apartado 3.1.2. No ha sido un problema la diferenciación de las poliglobulias secundarias a la demora en el pinzamiento del cordón, ya que en nuestro centro se hace de forma precoz en todos los casos, así como tampoco se dieron casos de parto domiciliario con tiempo dudoso de ligadura del cordón⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾. Cabe adelantar que a pesar de todos los factores que pueden influenciar en este análisis, estudios similares confirman el aumento de tasa de poliglobulias en el HMD independientemente de todas estas dificultades⁽³⁰¹⁾.

5.6.1. HABITO TABAQUICO MATERNO.

Dentro de los factores prenatales a valorar interesa el tabaquismo de la madre. A pesar de los conocidos efectos nocivos del tabaco , en nuestro medio del 35 al 40% de todas las mujeres en edad fértil y el 25 al 35% de las gestantes son fumadoras, en este caso con un consumo medio de 10 cigarrillos al día ⁽³³⁵⁻³³⁷⁾. En nuestra muestra los datos son semejantes, siendo fumadoras durante la gestación el 23.5% de las madres del grupo control así como el 27.6 y 5.9%, respectivamente, de las madres afectas de diabetes gestacional y diabetes insulino dependiente (tabla 4.4). Datos similares ofrece el análisis del consumo medio de cigarrillos por las gestantes fumadoras, que es de 13 en el grupo control, 6 en las diabéticas gestacionales y 3 en las insulino dependientes (tabla 4.5). Destaca un menor consumo en las gestantes diabéticas insulino dependientes, aunque no pudieron detectarse diferencias significativas, con una explicación lógica por la motivación superior de estas enfermas respecto a su enfermedad y a la necesidad de control médico adicional durante la gestación. Similar significado tienen los datos endocrino-metabólicos maternos, entre fumadoras y no fumadoras y la correlación inversa entre el número de cigarrillos y la hemoglobina glucosilada (tablas 4.46 y 4.63), que al fin y al cabo parecen reflejar de forma especular las características

hormonales de las no fumadoras similares a las de grupo de gestantes diabéticas insulino-dependientes (tablas 4.21 y 4.22).

La interferencia que provocaría el hábito tabáquico en el análisis de los resultados se debe a la hipoxia fetal relativa a la que está sometido el hijo de madre fumadora, y un posible aumento del consumo de O₂ en relación al estado de hipertiroidismo hallado en estos neonatos, que serían las causas que explicarían los niveles discretamente elevados de hematocrito y hemoglobina encontrados en algunos estudios ⁽³³⁸⁻³⁴⁰⁾. En un estudio realizado en este departamento sobre el efecto del tabaquismo materno sobre el desarrollo somatométrico y la maduración pulmonar del recién nacido, no se encontró un aumento en el hematocrito de los RN de madres fumadoras. Tal vez el efecto se debía a la escasa población incluida en el estudio o a la distinta metodología empleada en la recogida de datos hematológicos neonatales ⁽³³⁵⁾. Nuestro trabajo tampoco está diseñado para estudiar el efecto del tabaquismo materno sobre los parámetros somatométricos y hematológicos del neonato, por lo que hay que ser cauto a la hora de la interpretación de los resultados. No se puede rechazar el efecto positivo, aunque sí tendría valor en el caso de que se demuestre su influencia. En resumen: no se han encontrado relaciones entre el hábito tabáquico y los parámetros hematológicos y la eritropoyetina, tanto en el

grupo control como en los HMD en la muestra seleccionada para el estudio, con las consideraciones ya anotadas.

Respecto a la incidencia del hábito tabáquico en la somatometría neonatal, en esta serie se ha comprobado una menor talla y perímetro craneal en los recién nacidos de madre fumadora (tabla 4.44) . En el estudio practicado en nuestro medio se observó una reducción significativa de la talla, peso, perímetro craneal y perímetro torácico frente al tabaquismo referido por la encuesta practicada por Roquer⁽³³⁵⁾. Está demostrado que el peso de los RN expuestos intraútero al tabaco se reduce alrededor de 200 gr ⁽³⁴¹⁾. Esta reducción es independiente de otros variables biológicas, sociales y asistenciales que puedan modificar el peso del RM ⁽³⁴²⁾. Existe así mismo una relación dosis-respuesta, de forma que a menor tabaquismo, menor peso⁽³⁴³⁾, pero parece que es necesario un consumo mínimo de 5 cigarrillos al día para poder demostrar los efectos⁽³⁴⁴⁾. En nuestro departamento se han encontrado efectos significativos a partir de un consumo diario por la gestante de 10 cigarrillos ⁽³³⁵⁾. Existe el problema de que se produce una ausencia de significación entre no fumadoras y fumadoras moderadas si no se considera la variable del efecto ambiental por el tabaquismo pasivo ⁽³⁴⁵⁾.

Respecto a la presencia de sufrimiento neonatal según el tabaquismo materno, no todos los autores coinciden ⁽³³⁵⁾. En esta muestra se observa escasa variación respecto a la gasometría umbilical (tabla 4.45), siempre teniendo en cuenta que se han excluido los casos con sufrimiento fetal demostrado, por lo que hay que evaluar con prudencia diferencias mínimas, de escasa expresión biológica.

5.6.2. HIPERTENSION EN LA GESTACION.

La toxemia gravídica o cualquier grado intenso de hipertensión durante la gestación constituye una de las causas reconocidas de sufrimiento fetal crónico, con hipoxia intrauterina⁽³⁴⁶⁾. De forma secundaria el feto reacciona desarrollando poliglobulia activa, con altas cifras de eritropoyetina. A diferencia de lo que ocurre en la gestación diabética la hipoxia es arterial y el crecimiento fetal queda limitado⁽³⁴⁷⁾. Por ello, en la gestación diabética complicada con hipertensión arterial, si ésta es lo suficientemente grave, puede alterar este crecimiento fetal secundario al hiperinsulinismo y pasar a primer plano la hipoxia crónica arterial^(186, 230, 348). Es lo que sucede en las gestaciones de tipos D de White en adelante, en los que *prima esta hipoxia arterial secundaria a las lesiones de vasculopatía*

placentaria. En el presente estudio no existe ninguna de estas gestantes de grupos avanzados de White, ni tampoco en las incluidas se detectaron grados extremos de toxemia o hipertensión arterial. Quizá por ello no pudieron encontrarse diferencias significativas en ninguno de los parámetros analíticos estudiados, salvo en lo referente a la somatometría placentaria, con superior peso y ratio placentaria en el grupo de toxémicas (tabla 4.43). Por lo anteriormente expuesto este resultado, en principio aberrante, parece reflejar precisamente que la práctica totalidad de toxémicas se encuentra en el grupo de diabéticas y que en el feto no existe un fenómeno de hipoxia arterial, sino relativa, que permite el crecimiento superior de la placenta bajo el mismo influjo hiperinsulínico al que está sometido el feto. Un valor similar lo tiene el hecho de encontrar cifras superiores, aunque no significativas, de Epo en las gestantes diabéticas (tabla 4.27), a pesar de estar determinada en edades gestacionales anteriores, dato en el que coinciden otros autores que estudian este parámetro en gestantes toxémicas⁽³⁴⁹⁾, aunque no existe concordancia en lo referente a los datos del hemograma de la gestante o su relación con los parámetros hematológicos neonatales en estas circunstancias^(350,351).

5.6.3. INFLUENCIA DEL TIPO DE PARTO.

Las circunstancias del parto pueden modificar la situación hematológica en sangre de cordón y elevar los niveles de eritropoyetina basal. Por una parte es sabido que la asfixia perinatal causa la transferencia de sangre intraútero de la placenta al feto, con aumento de los índices hematológicos y viscosidad neonatal^(6, 352), aunque existen algunas discrepancias⁽³⁵³⁾. En nuestro estudio no se pudo encontrar ninguna relación entre el tipo de parto y los parámetros de hemograma en cordón o a las 6 horas de vida, pero se recordará que se excluyeron los RN anóxicos, con la intención de eliminar esta posible fuente de variabilidad. Así mismo, y respecto a la eritropoyetina, también es conocida la elevación en las distocias: hasta las mínimas en un parto vaginal considerado eutócico causan algún tipo de trastorno que eleva la eritropoyetina^(83,354), y por supuesto en la asfixia perinatal^(69,74,308), y con ella otras hormonas también indicadoras de asfixia^(76, 78).

Por este motivo era especialmente interesante evaluar, paralelamente a la categoría de RN, las posibles influencias que sobre estas variables hematológicas podrían ocasionar el tipo de parto. De esta forma apreciamos unos niveles superiores de Eritropoyetina en cordón en el parto distócico (tabla 4.47), que

corroborar lo anteriormente expuesto. En el apartado 5.3.2.1. ya fueron comentadas las características del parto en el HMD, con una alta incidencia de distocias y cesáreas electivas. Pero aquí interesa llamar la atención que en el RN HMD nacido por cesárea electiva, en teoría sin sufrimiento del parto alguno, presenta unos niveles más elevados de Epo que los procedentes de parto vaginal, en su mayoría del grupo control. Esto llama la atención hacia unos valores basales (o intrauterinos) más elevados en el grupo de HMD, aunque en este punto las diferencias no han tan evidentes como los casos que han sido distócicos, que de nuevo se trata en su gran mayoría de RN de madre diabética. En los escasos neonatos en que se practicaron maniobras de reanimación moderadas o profundas, que correspondieron a partos distócicos o cesáreas en curso de parto en HMD, los niveles de Epo son significativamente más altos que los encontrados en el grupo sin necesidad de maniobras especiales de reanimación (tabla 4.48). Este dato también es superponible a lo comentado sobre la influencia de la distocia, pero que debe interpretarse con cautela por el escaso número de RN en el grupo patológico, es decir, de reanimación más intensa. Similar consideración a lo expuesto tiene la correlación inversa entre el Apgar y los parámetros gasométricos, o las cifras de eritropoyetina en el cordón umbilical (tabla 4.49)

Se encontraron relaciones entre la puntuación del test de Apgar y la gasometría que reflejan, como era de esperar, el estado metabólico fetal en relación con la necesidad de reanimación (tabla 4.49). Sería tentador juzgar la relación encontrada entre la cifra de reticulocitos en sangre de cordón y la gasometría (tabla 4.49). En ausencia de distorsión del parto o depresión neonatal podría justificarse como secundarios a fenómenos acaecidos en la vida intrauterina, conforme a la hipótesis de una eritropoyesis incrementada en situación de hipoxia relativa, como otros autores señalan⁽⁸²⁾. Sin embargo, el método que realmente apoyará estos datos será el que compruebe la desaturación de O₂ en sangre venosa mixta, técnica que no tendría justificación ética en un trabajo de las características del actual. Por otra parte, los datos gasométricos de cordón corresponden mayoritariamente al metabolismo fetal⁽³⁵⁵⁾. Otra opción para obviar esta interferencia del parto en los valores de Epo en cordón sería su determinación en líquido amniótico, que correlaciona bien con la de cordón en gestaciones normales y patológicas(70, 72), pero sin las variaciones inmediatas del cordón. Así mejoraría su relación con el diagnóstico de hipoxia prenatal sin las complicaciones de interpretación con la distorsión perinatal^(71, 73, 356).

A este respecto y en consideración con lo comentado hasta ahora, recalcamos de nuevo que están excluidos todos los casos catalogados de anoxia o sufrimiento fetal según los criterios expuestos en el apartado 3.1.2 de criterios de exclusión, y que el estudio de estos datos se realiza para descartar su influencia en el análisis de la poliglobulia en el seno de la fetopatía diabética, y no como estudio diseñado para estudiar el influjo de la anoxia en la eritropoyetina y los datos hematológicos neonatales, como han hecho otros autores. Existen otros factores distorsionantes de las cifras de eritropoyetina fetal, como puede ser el abuso alcohólico en la madre⁽³⁵⁷⁾, aunque en nuestra muestra no se incluyó ningún caso de ingesta elevada, como otras circunstancias neonatales excepcionales, que fueron detalladas en el apartado 3.1.2, de los criterios de exclusión.

5.7. PREDICCION DE LA POLIGLOBULIA EN EL HMD.

Bajo un punto de vista clínico se han buscado muchos modelos para obtener una predicción del desarrollo de poliglobulia patológica en el recién nacido HMD, con el objeto de lograr una anticipación diagnóstica, y en consecuencia una intervención precoz para optimizar la asistencia de estos niños y evitar sus posibles complicaciones. Este hecho sería de interés clínico, pues es conocido que en muchos casos los síndromes de hiperviscosidad y por tanto de policitemia neonatal cursan con escasas manifestaciones clínicas^(116, 358). Sin embargo la posibilidad de secuelas a medio y largo plazo están estrechamente relacionados con este síndrome ^(122,123, 359), datos que hay que sumar a las complicaciones derivadas de la poliglobulia-hiperviscosidad sintomática^(112, 114-116,121-123), y a la morbi-mortalidad resultante de su tratamiento, fundamentalmente la exanguinotransfusión parcial⁽¹²⁵⁾.

En los RN HMD con poliglobulia se logra la predicción clínica en el modelo de análisis discriminante seleccionado, expuesto en el apartado 4.71, con una eficacia máxima del 86.9% (tabla 4.67 y figuras 4.14 y 4.15). El cuadrado del coeficiente de correlación canónico (R^2) expresa el porcentaje de variabilidad explicado por diferencias entre los dos grupos (poliglobúlicos y no poliglobúlicos)

de las variables independientes seleccionadas en el modelo. En este caso dicha justificación llega a ser de un 40%, lo cual indica que existe hasta un 60% de la misma no explicado por dichas variables y que corresponde al coeficiente lambda de Wilks. Puede considerarse un modelo aceptable, aunque no ideal puesto que el coeficiente *eigenvalue* no supera a 1, caso en el que indicaría que la variabilidad entre los dos grupos es mayor que la propia variabilidad interna. La función discriminante tendría en nuestro modelo la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \text{Discriminante} = & - 60.42 + \\ & 6.54 \times \text{Control materno según HbA1 en} \\ & \text{el parto} + \\ & 18.08 \times \text{Existencia de toxemia en la} \\ & \text{madre} + \\ & 40.07 \times \text{Hábito tabáquico en la madre} \end{aligned}$$

Con dicha función puede calcularse mediante el teorema de Bayes⁽³⁶⁰⁾ cuál es la probabilidad de que exista poliglobulia en un caso concreto. Sin embargo, para conocer la importancia de cada una de las variables, se debe acudir a contemplar los coeficientes estandarizados, calculados a partir de la transformación normal, pudiendo apreciar allí como el control materno en el parto es el que

tiene una relación más directa. Se confirma así la importancia del control materno de la diabetes, en la aparición de la poliglobulia neonatal, lo que también ha sido comunicado recientemente^(332, 381), y refuerza lo aportado a lo largo de este trabajo sobre la influencia del control materno en el desarrollo de la patología del HMD, dato en el que se basan los intentos del estricto control metabólico que se preconiza en estas gestantes⁽²²⁶⁻²³⁰⁾. Incluso en los últimos años existe el dilema de la influencia a largo plazo, en el desarrollo psicomotor de estos niños referentes a un mal control materno⁽³⁶²⁾, problema a añadir a lo comentado sobre las secuelas de la poliglobulia neonatal.

Se intentó en primer lugar encontrar un modelo de predicción clínica, por el interés de lograr una anticipación diagnóstica y en consecuencia una intervención terapéutica precoz o un más estrecho control del RN. Pero también se realizó la misma aproximación mediante parámetros que lograran una explicación fisiopatológica del fenómeno poliglobúlico (apartado 4.7.2). En este caso la eficacia alcanza 92.3% (tabla 4.68, figuras 4.16 y 4.17), y la explicación muy alta, atendiendo al bajo coeficiente de Wilks, con un alto coeficiente *eigenvalue*. La función discriminante de la presencia de poliglobulia en el HMD resultante en este caso sería:

$$\text{Discriminante} = - 33.15 + \\ 0.045 \times \text{Eritropoyetina en cordón} + \\ 21.39 \times \text{Control materno según HbA1 en parto}$$

En este caso, aunque se introdujo también la variable C-péptido, el modelo aceptó como valor principal el control materno, reforzando lo comentado anteriormente. Al respecto también hay que resaltar que tanto en este modelo como en el modelo de predicción clínica de la poliglobulia el control materno en el parto o en el tercer trimestre de la gestación han tenido un peso muy similar. Lo mismo cabe señalar respecto a la predicción de los datos hematológicos mediante regresión múltiple, según variables clínicas y parámetros fisiopatológicos (apartado 4.7.3), en las que se logran las ecuaciones expresadas en dichos apartados (y su expresión gráfica como se observa en las figuras 4.18 y 4.19), con un peso fundamental del control materno, como ya hemos insistido.

6. RESUMEN

El recién nacido (RN) hijo de madre diabética (HMD) ha servido como ejemplo de "compendio de patología neonatal" por la frecuencia y variedad de los procesos que puede padecer. La mayoría de estos trastornos aparecen en el período neonatal inmediato y se han atribuido a las alteraciones de la homeostasis glucémica materna, que han repercutido en el desarrollo intraúterino, primero del embrión y posteriormente del feto. En un lenguaje biológico se ha clasificado a este neonato como un auténtico experimento de la naturaleza, al desarrollarse en un medio ambiente distinto al normal: según la hipótesis de Pedersen se caracteriza por la existencia del binomio hiperglucemia-hiperinsulinismo, aunque hoy en día se consideran también otra serie de ajustes metabólicos secundarios.

Entre la patología presentada por el HMD, la poliglobulia es una de las más frecuentes. La explicación global a la mayor incidencia de poliglobulias en estos recién nacidos ha sido el de una hipoxemia intrauterina. Esta explicación queda reforzada por el incremento de la eritropoyesis, al que apoyan la alta tasa de reticulocitos y de formas eritrocitarias inmaduras, con participación de la eritropoyesis extramedular que presentan estos RN, así como las cifras elevadas de eritropoyetina que en ocasiones pueden demostrarse. En la génesis de la hipoxia intrauterina se invoca el acrecentado ritmo

metabólico, causado por las situaciones de hiperglucemia-hiperinsulinismo, con anabolismo fetal. Esta hipoxia sería capilar y no arterial, ya que en esta segunda situación, como la secundaria a insuficiencia placentaria, el crecimiento fetal se vería afectado, a diferencia de la característica macrosomía observada en estos neonatos. Sin embargo, existen otros factores implicados en el estudio de la eritropoyesis del HMD, de tipo hematológico u hormonal, como el posible estímulo directo del hiperinsulinismo en la eritropoyesis fetal y el papel modulador del control metabólico materno.

Este trabajo ha sido diseñado con el fin de aclarar algunas incógnitas que rodean a estas hipótesis. Específicamente, comprobar la relación de la poliglobulia del HMD con la eritropoyetina, principal factor estimulante de la eritropoyesis, y con otros parámetros del hiperinsulinismo fetal, así como la influencia que pueda ejercer el control materno de la diabetes durante la gestación en el desarrollo de la poliglobulia. La posible interferencia de otros eventos perinatales en la evaluación de la hipoxia fetal del HMD y sus consecuencias, ha hecho necesario considerar estos factores.

Con este fin se han recogido las variables clínicas y analíticas de 68 casos, que corresponden al binomio madre-RN, en 18 RN del grupo control, 32 HMD gestacional (HMD-G) y 18 HMD insulino-dependientes (HMD-I). Entre los resultados que han sido significativos tras el análisis de las variables cabe destacar que la incidencia de poliglobulia en el HMD ha sido del 25%. Se comprueba una mayor cifra de eritropoyetina en los HMD, determinada en sangre de vasos umbilicales mediante RIA, tanto en los HMD-G (media \pm EE 75.7 ± 39.8 mu/mL), como en los HMD-I (112.2 ± 24.4 mu/mL), respecto al grupo control (37.5 ± 8.5 mu/mL). De los distintos índices hematológicos determinados en el neonato, el que ofreció mejor correlación con la aparición de poliglobulia fue el hematocrito central practicado a las 6 horas de vida (Hct en los poliglobúlicos 67.8 ± 2.9 %, no poliglobúlicos 57.1 ± 1.6 %). En los HMD poliglobúlicos, las cifras de eritropoyetina fueron superiores a las encontradas en otros hijos de diabética (HMD poliglobúlicos 254.2 ± 141.2 mu/ml, HMD no poliglobúlicos 63.9 ± 15.6 mu/mL). La eritropoyetina muestra así mismo una correlación franca en los HMD con el hematocrito a las 6 horas de vida ($r = 0.99$ en los poliglobúlicos, $r = 0.92$ en los HMD no poliglobúlicos), pero no en los RN del grupo control. Son datos que confirman la superior incidencia de poliglobulias en el HMD y que se trata de una respuesta adaptativa, mediada por la

eritropoyetina, frente a un estímulo presente en la vida intrauterina, ya que estas alteraciones desaparecen postnatalmente.

En la presente serie ha sido comprobada la existencia de signos de fetopatía diabética: por una parte la macrosomía del HMD: ésta fue demostrada principalmente a expensas de la hipertrofia del tejido adiposo (pliegue subescapular en controles 4.75 ± 0.21 mm, HMD-G 5.68 ± 0.26 mm, HMD-I 6.34 ± 0.53 mm y pliegue tricípital 4.58 ± 0.19 mm, 6.20 ± 0.26 mm, 6.06 ± 0.38 mm, respectivamente), y por la desviación porcentual del peso respecto al percentil 50 para su edad gestacional ($-1.57 \pm 2.73\%$, $7.23 \pm 2.86\%$ y $13.3 \pm 5.04\%$, respectivamente). Por otra lado el hiperinsulinismo: las cifras de C-péptido, determinadas en sangre de cordón mediante RIA, fueron superiores en el HMD (controles 1.23 ± 0.09 ng/mL, HMD-G 2.32 ± 0.59 ng/mL, HMD-I 2.20 ± 0.36 ng/mL), así como las de insulina y las ratios de estas hormonas respecto a la glucosa y al glucagón. Estos datos hormonales manifiestan tanto el hiperinsulinismo fetal, como una situación metabólica basal anabólica. La hipótesis del binomio hiperglucemia-hiperinsulinismo como raíz de los problemas del HMD se refuerza al encontrar una correlación franca entre los parámetros somatométricos y los referentes al hiperinsulinismo hormonales. Enumerar, entre otras, la correlación obtenida entre el peso neonatal y la insulinemia del RNHMD ($r = 0.60$).

El buen control metabólico de la gestante diabética anula parte de estas consideraciones sobre el HMD. De esta forma, el hijo de gestante diabética mal controlada (HbA1 en el parto o en el tercer trimestre de gestación superior a 8.2%), es el que manifiesta una mayor incidencia de poliglobulia, más intensa macrosomía ($r = 0.81$ entre HbA1 en tercer trimestre y pliegue subescapular), e hiperinsulinismo ($r = 0.93$ entre HbA1 en el parto y C-péptido neonatal), así como unas cifras superiores de hematocrito (hematocrito en cordón $48.1 \pm 0.8 \%$, y en los HMD con mal control $52.5 \pm 1.6\%$) y de eritropoyetina (50.7 ± 11.9 mu/mL y en los HMD con mal control 199.0 ± 1.0) respecto al HMD cuya madre presentó un buen control metabólico a lo largo de la gestación, que tiende a igualarse con el RN control en estos aspectos. Es interesante señalar que los HMD con mayor hiperinsulinismo son los que más poliglobulia presentaron ($r = 0.96$, entre C-péptido en cordón y hematocrito a las 6 horas de vida). Similarmente, los hijos de diabética con mayor expresión de macrosomía también fueron los que presentaron más frecuencia de poliglobulia (DESP50RN en los HMD poliglobúlicos $13.9 \pm 7.7\%$, y en los no poliglobúlicos $2.7 \pm 2.5\%$).

Se intenta evaluar hasta qué punto estas consideraciones sobre los parametros hematológicos y la eritropoyetina han sufrido distorsión

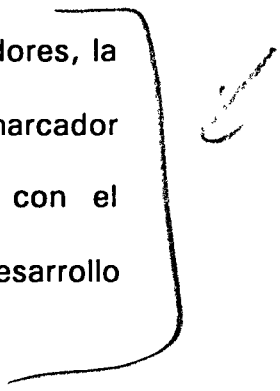
por eventos perinatales causantes de hipoxia. Por ello fueron eliminados los casos complicados con anoxia, sufrimiento fetal agudo, prematuridad o postmadurez, así como tampoco estaban incluidas gestantes diabéticas con vasculopatía. Al incluir alguna gestante fumadora y con grados leves de hipertensión hubo que tener en cuenta estos parámetros en el análisis. A pesar de todo, en el estudio gasométrico y del estado vital inmediato se encontraron diferencias en los HMD respecto al grupo control, reflejando en alguna medida unas condiciones perinatales desfavorables.

Finalmente, al intentar lograr una predicción de la poliglobulia en el HMD, tanto por parámetros clínicos como fisiopatológicos, prevalece la importancia del control materno de la diabetes sobre otras variables.

7. CONCLUSIONES

-
1. La glucemia en cordón de los recién nacidos está en función de la glucemia materna. Por tanto variaciones agudas de la misma condicionarán cambios similares en el feto.
 2. El estado macrosómico del HMD puede demostrarse mejor por un incremento del tejido adiposo y es consecuencia del efecto insulínico intraútero. También el crecimiento placentario es proporcionalmente superior, lo cual puede conducir a una potenciación de su ya elevada oferta nutricional y al aumento de la tasa metabólica subsiguiente.
 3. El mal control metabólico de la diabetes a lo largo del embarazo se relaciona con la existencia de peores condiciones perinatales para el feto, que presentará una mayor tendencia al sufrimiento fetal agudo. Por el contrario, un control adecuado disminuye la incidencia de complicaciones maternas y neonatales.
 4. Los hijos de madre diabética presentan una situación metabólica anabólica global por el hiperinsulinismo en el momento del parto, y se incrementa cuando ha existido un mal control materno.

-
5. Dentro de los límites del recién nacido a término, las diferencias de edad gestacional no ejercen influencia en las cifras de eritropoyetina en sangre de cordón, como tampoco lo presenta el sexo. Lo mismo ocurre con el diagnóstico de poliglobulia.
 6. En la valoración de la eritropoyetina en el HMD es necesario tener en cuenta otros factores perinatales que pueden influir en ella si la dosificación es realizada en sangre de cordón.
 7. La poliglobulia del HMD se asocia al hiperinsulinismo y a niveles elevados de eritropoyetina.
 8. Los hijos de madre diabética a término presentan cifras superiores de eritropoyetina sérica en el momento del parto respecto a los recién nacidos normales de su misma edad gestacional, mostrando cifras más altas de eritropoyetina los que desarrollan poliglobulia o aquellos en que la madre no ha seguido un correcto control metabólico en la gestación.
 9. La eritropoyetina materna no guarda relación con la neonatal.

-
10. Descartados otros factores perinatales distorsionadores, la eritropoyetina en cordón en el HMD puede ser un marcador más del mal control de la diabetes materna, con el subsiguiente distress fetal crónico, y predecir el desarrollo posterior de poliglobulia en el neonato.
 11. Para el diagnóstico de poliglobulia neonatal es necesario realizar, en los casos de alto riesgo, un control de hematocrito central dentro de las primeras 12 horas de vida, ya que es el parámetro hematológico que mejor indica este diagnóstico.
 12. El buen control de la diabetes materna hace desaparecer la macrosomía y la poliglobulia, descende los niveles de eritropoyetina y elimina el hiperinsulinismo fetal.
- 
- A hand-drawn black bracket on the right side of the page, grouping the first three list items. A checkmark is drawn to the right of the bracket, indicating that these items are relevant or correct.

8. BIBLIOGRAFIA

1. CRUZ M. Tratado de Pediatría. 7ª edición. Ed. Espax. Barcelona, 1992.
2. PASTOR X. Regulación glucémica y páncreas endocrino en el recién nacido normal y en el hijo de diabética. Estudio funcional y evolutivo. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1987.
3. DOMENECH P. Estudio del receptor de Insulina en el recién nacido normal y en el hijo de madre diabética. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1990.
4. MARTINEZ A. Estudio de la Glucolisis y su regulación en el recién nacido normal y en el hijo de madre diabética en la primera hora de vida. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1990.
5. OSKI FA. Valores Hematológicos normales en el período neonatal. En Oski FA, Naiman JL. Problemas hematológicos del recién nacido. Ed. Panamericana. Buenos Aires 3ª ed. 1984; pp 15-45.
6. LIPTON JM, NATHAN DG. The Anatomy and Physiology of Hematopoiesis. En: Oski FA, Nathan DG eds. Hematology of Infancy and Childhood. 3º ed. WB Saunders Co. 1987, Philadelphia pp 128-158.
7. KELEMEN E, CALVO W, FLIEDNER TM: Atlas of Human Hemopoietic Development. Berlín, Springer-Verlag 1976.
8. FUKUDA T. Fetal hemopoiesis II. Electron microscopic studies on human hepatic hemopoiesis. Virch Arch B cell path 1974; 16: 249-260.
9. KALPATSOGLU PK. EMERY JL. The Effect of birth on the haemopoietic tissue of the human bone marrow. Brit J Haemat 1965; 11: 453-457.

-
10. THOMAS DB, YOFFEY JM. Human foetal hematopoiesis. I. The cellular composition of foetal blood. *Br J Haematol* 1962; 8: 260-272.
 11. CALERO F, VILLEGAS A, VALVERDE F, PORRES A, ESPINOS D. Estudio hemocitométrico y morfológico de la serie roja en la sangre del cordón umbilical. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 452-455.
 12. NATHAN DG. Regulation of Hematopoiesis. *Pediatr Res* 1990; 27: 423-431.
 13. FINNE PH, HALVORSEN S. Regulation of Erythropoiesis in the Fetus and Newbone. *Arch Dis Child* 1972; 47: 683-687.
 14. LORD BI, TESTA NG. The hematopoietic system-structure and regulation. En: Gale RD, Testa NG eds. *Hematopoiesis*. New York. Marcel Dekker Inc 1988; 1: 26.
 15. LORD BI, SPOUNCER R. Isolation of haemopoietic splen Colony-Forming Units. *Lymphokine Res* 1986; 5: 59-72.
 16. OGAWAR M, PORTER PN, NAKAHATA T. Renewal and commitment to differentiation of hemopoietic stem cells (An interpretative Review). *Blood* 1983; 61: 823-829.
 17. WRIGHT EG, ALI AM, RICHES AC, LORD BF. Stimulation of haemopoietic stem cell proliferation: characteristics of the stimulation producing cells. *Leuk Res* 1982; 6: 531-539.
 18. SIEFF CA. Hematopoietic Growth factors. *J Clin Invest* 1987; 79: 1549-1557.
 19. ZIPORI D. Hemopoietic microenvironments. En Testi NG, Gale RP. *Hematopoiesis*. Ed. Marcel Dekker Inc, New York 1988; pp 27-62.

-
20. ARMSTRONG MJ, WAMEN HB, DAVIES PF, DAINIAK N. Nutrition requeriments for Mamalian cells and Hematopoietic Growth factor productors. En: Orlic M. Molecular and Cellular control of Hematopoesis. Annal of the NY Ac Sciences 1989; 554: 66-74.
 21. EAVES AC, EAVES CJ. Erythropoesis in culture. Clinics Haematology 1984; 13: 371-391.
 22. NATHAN CF. Secretary products of macrophages. J Clin Invest 1987; 79: 319-326.
 23. MERCHAR S, TATARSKY I, HOCHBERG Z. Enchancement of erythropoesis in vitro by human growth hormone is mediated by Insulin-like growth factor I. Br J Haematol 1988; 70: 267-271.
 24. MONETTE FC, SIGOUNAS G. Hemin acts Synergically with Interleukin-3 to promote the growth of multipotent stem cells (CFU-GEMM) in "serum free" cultures of normal murine bone marrow. Exp Hematol 1988; 16: 727-729.
 25. KRYSTAL G. Physical and biological characterization of Erytroblast Enhancing Factor (EEF), a late acting erythropoietic stimulator in serum distinct from Erythropoietin. Exp Hematol 1983; 11: 18-31.
 26. NISKANEN M, GASSON JC, TEATES D, GOLDE DW. In Vivo effect of human erithroid potentiating activity on hematopoesis in mice. Blood 1988; 72: 806-810.
 27. SAWKA CW, DESFORGES JF. Target cell for prostaglandin E stimulation of in vitro human erythroid (BFU-E) progenitor cells: Correlation of la antigen expresion with the stimulatory effect. Exp Hematol 1986; 14: 873-877.

-
28. JACOBS A. Acid Isoferriten Inhibitory activity. *Blood* 1983; 62: 702-703.
 29. BROXMEYER HE, GENTILE P, COOPER S ET AL. Functional activities of acidic Isoferritin and lactoferrin in vitro e in vivo. *Blood cells* 1984; 10: 397-426.
 30. MAMUS SW, OKEN MM, ZANJANI ED. Suppression of normal human erythropoiesis by human recombinant DNA-produced alpha-2 interferon in vivo. *Exp Hematol* 1986; 14: 1015-1022.
 31. ROODMAN GD, BIRD A, HOTZLER D, MONTGOMERY W. Tumor necrosis factor -alpha and hematopoietic progenitors: Effects of tumor necrosis factor in the Growth of erythroid progenitors CFU-E and BFU-E and the hematopoietic cell lines K562, HLGO and HEL cells. *Exp Hematol* 1987; 15: 928-935.
 32. HINO M, TOJO A, MIYAZONO K, URABE A, TAKAKU F. Effects of type B transforming growth factors of haematopoietic progenitor cells. *Br J Haematol* 1988; 70: 143-147.
 33. SCHOOLEY JC, KULLGREEN B, ALLISON AC. Inhibition of the action of Erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anemics. *Br J Hematol* 1987; 67: 11-17.
 34. NAJMAN A, GUIGON M. Apects actuels et perspectives des factors inhibiteurs de l'hématopoïèse. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987; 29: 351-353.
 35. DEL RIZZO D, ESKINAZI D, AXELRAD AA. Negative regulation of DNA synthesis in early erythropoietic progenitor cells (BFU-E) by a protein purified from the medium of C57BL/6 mouse marrow cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4320-4324.
 36. SASSA S, WOLPE S, CERAMI A. Inhibition of erythroid differentiation of mouse Erythroleukemia cells by macrophage products. *Blood cells* 1987; 13: 161-169.

37. COULOMBEL L, VOILLET MH, LEROY C, TCHERNIC G. Lineage and stage-specific adhesion of human hematopoietic progenitor cell to extracellular matrices from marrow fibroblasts. *Blood* 1988; 71: 329-334.
38. REMACHA AF. Estudio de la Actividad estimulante eritropoyética o eritropoyetina. Valoración de su utilidad diagnóstica. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1990.
39. CARNOT P, DEFLANDRE C. Sur l'activité hemopoietique du serum au cours de la regneración du sang. *CR Acad Sci (Paris)* 1906; 143: 384-6.
40. MIYAKE T, KUNG CKH, GOLDWASSER E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558-64.
41. GOLDWASSER E. The Structure-function relationship of Erythropoietin. En Erslev AJ, Adamson JW, Eschbach JW eds. *Erythropoietin: Molecular cellular and Clinical Biolo.* The Johns Hopkins University Press. Baltimore 1991; pp 41-52.
42. GARCIA JF, SHERWOOD J, GOLDWASSER E. Radioimmuno-assay for erythropoietin. *Blood cells* 1979; 5: 405-19.
43. JACOBS K, SHOEMAKER C, RUDERSDORF R ET AL. Isolation and characterization of genomic and c-DNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-10.
44. LIN FK, SUGGS S, LIN C-H ET AL. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7580-4.
45. JACOBSON DO, GOLDWASSER E, FRIED W, PLZAK L. Role of the Kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957; 179: 633-4.
46. ZANJANI ED, POSTER J, BURLINGTON H. Liver as the primary site of erythropoietin formation in the fetus. *J Lab Clin Med* 1977; 89: 640-4.

-
47. ZANJANI ED, ASCENSAO JL, McGLAVE PB, BANISADRE M, ASH RC. Studies on the liver to Kidney Switch of Erythropoietin Production. *J Clin Invest* 1981; 67: 1183-88.
 48. KOURY ST, KOURY MJ, BONDURANT MC. The biogenesis of Erythropoietin in vivo. En Ersley AJ, Adamson JW, Eschbach JW, Winearls CG eds. *Erythropoietin. Molecular, cellular and clinical biology.* The Johns Hopkins University Press. Baltimore and London 1991,65-78.
 49. FLAKE AW, HARRISON MR, ADZICK NS, ZANJANI ED. Erythropoietin production by the fetal liver in an Adult Environment. *Blood* 1987; 70: 542-5.
 50. SCHOOLEY JC, MAHLMANN LJ. Evidence for the novo synthesis of erythropoietin in hypoxic rats. *Blood* 1972; 40: 662-70.
 51. SYNERTSEN GR, HARRIS JA. Erythropoietin production in dogs exposed to high altitude and carbon monoxide. *Am J Physiol* 1973; 225: 250-257.
 52. LECHERMANN B, GELKMANN W. Erythropoietin production in normoxic and hypoxic rats with increased blood O₂ affinity. *Resp Physiol* 1985; 60: 1-8.
 53. GIDDINGS SS, STOCKMAN JA. Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 128-32.
 54. MERCHAV S, TATARSKY I, HOCHBERG Z. Enhancement of erythropoiesis in vitro by human growth hormone is mediated by insulin-like Growth Factor I. *Br J Haematol* 1988; 70: 267-271.
 55. JASKUNAS SR, STORK EJ, RICHARDSON B. Effects of hyperoxic environment in Erythropoietin production. *Aerospace Medicine* 1973; 44: 1112-16.

-
56. CARO J, SILVER R, ERSLEV AJ, MILLER OP, BIRGEGARD G. Erythropoietin production in fasted rats. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 860-868.
 57. ROODMAN GM, LEE J, GIDORI S. Effects of dexametasone on erythroid colony and burst formation from human fetal liver and adult marrow. *Br J Haematol* 1983; 53: 621-628.
 58. BECKMAN B, MADDUX B, SEGALOFF A, FISCHER JW. Effects of testosterone and 5 β . Androstanos on in vitro erythroid colony formation in mouse bone marrow. *Proc Soc Biol Med* 1981; 167: 51-54.
 59. SCHUSTER SJ, BADIARAS EV, COSTA-GIOMI P ET AL. Stimulation of Erythropoietin gene trascription during hypoxia and cobalt exposure. *Blood* 1989; 73: 13-16.
 60. STEINBERG SE, GARCIA JF, MATZKE GR, BLADEMORIA J. Erythropoietin kinetics in rats: Generation and clearance. *Blood* 1986; 67: 646-649.
 61. WIDNESS JA, TERAMO KA, CLEMONS GK ET AL. Temporal Response of Immunoreactive Erythropoietin to acute hypoxemia in Fetal Sheep. *Ped Res* 1986; 20: 15-19.
 62. ERSLEV AJ, CARO J, KANSU E, SILVER E. Renal and extrarrenal Erythropoietin production in anaemic rats. *Br J Haematol* 1980; 45: 65-72.
 63. ZANJANI EM, MANN LI, BERLINGTON H, GORDON AS, WASSERMAN LS. Evidence for a physiologic role for erythropoietin in fetal erythropoiesis. *Blood* 1974; 44: 285-289.
 64. FISHER JW. Control of Erythropoietin production. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 173: 289-305.

-
65. THOMAS RM, CANNING CE, COTES PM ET AL. Erythropoietin and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 795-800.
 66. FINNE PH. Erythropoietin levels in cord blood as an indicator of intrauterine hypoxia. *Acta Paediatr Scand* 1966; 55: 478-89.
 67. STOCKMAN JA, GARCIA JF, OSKI FA. The anemia of prematurity. Factors Governing the erythropoietin response. *New Engl J Med* 1977; 296; 647-650.
 68. COTES PM, CANNING CE, LIND T. Changes in serum immunoreactive erythropoietin during the menstrual cycle and normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 304-11.
 69. COTES PM, SPIVAK JL. Erythropoietin in Health and Disease. En Erslev AJ, Adamson JW, Eschbach JW, Winearls CG eds. *Erythropoietin. Molecular, Cellular and Clinical biology. The Johns Hopkins University Pres. Baltimore-London* 1991, pp 184-210.
 70. TERAMO KA, WIDNESS JA, CLEMONS GK, VOUTILAINEN P, McKINLAY S, SCHWARTZ R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 710-5.
 71. HARKNESS RA, COTES PM, GORDON H, McWHINNEY N. Prolonged pregnancy and fetal energy supply: amniotic fluid concentrations of erythropoietin, hypoxanthine, xanthin and uridine in uncomplicated prolonged pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1988; 8: 235-42.
 72. FINNE PH. Erythropoietin levels in the amniotic fluid, particularly in Rh-immunized pregnancies. *Act Paediatr Scand* 1964; 53: 269.

-
73. VOUTILAINEN PEJ, WIDNESS JA, CLEMONS GK, SCHWARTZ R, TERAMO JA. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 429-34.
 74. WIDNESS JA, TERAMO KA, CLEMONS GK ET AL. Correlation of the interpretation of fetal hearth rate records with cord plasma erythropoietin levels. *Br J Obst Gynecol* 1985; 92: 326-332.
 75. SMITH JH, ANAND KJS, COTES PM ET AL. Antenatal fetal Heart rate variation in relation to the respiratory and metabolic status of the compromised human fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 980-9.
 76. RUTH V, FYHRQUIST F, CLEMONS GK, RAISIO KO. Cord plasma vasopressin, erythropoietin and hypoxanthine as indices of asphixia at birth. *Pediatr Res* 1988; 24: 490-4.
 77. FINNE PH. Erythropoietin production in fetal hipoxia and in anemic uremic patients. *Ann NY Acad Sci* 1968; 149: 497-503.
 78. RUTH V, AUTTI-RÄMÖ I, GRANSTRÖM ML, KURKMAN M, RAISIO KO. Prediction of perinatal brain damage by cord plasma vasopressin erythropoietin and hypoxanthin values. *J Pediatr* 1988; 113: 880-5.
 79. WIDNESS JA, SUSA JB, GARCIA JF, ET AL. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus Fetuses. *J Clin Invest* 1981; 67: 637-42.
 80. BERGLUND G, ZETTERSTROM R. Infants of diabetic mothers. I fetal hypoxia in maternal diabetes. *Acta Pediatr* 1954; 43: 368-373.
 81. PHILLIPPS AF, ROSENKRANTZ TS, RAYE J. Consequences of perturbations of Fetal Fuels in Ovine pregnancy. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2): 32-35.

-
82. TSAKALAKOS N, McFARLANE CM, TALJAARD JJ. Evidence of hypoxemia and distribution of minor hemoglobin components in the cord blood of neonates born to diabetic mothers. *S Afr Med J* 1985; 67: 628-632.
 83. WIDNESS JA, CLEMONS GK, GARCIA JF, OH W, SCHWARTZ R. Increased immunoreactive erythropoietin in cord serum after labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 194-197.
 84. HÅGÅ P, COTES PM, TILL JA, SHINEBOURNE EA, HALVORSEN S. Is oxygen supley the only regulator of erythropoietin levels?. Serum immunoreactive erythropoietin during the first 4 month of life in term infants with different levels of arterial oxygenation. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76: 907-13.
 85. HOWELLS MR, JONES SE, NAPIER JAF, SANDERS K, CARILL I. Erythropoiesis in pregnancy. *Br J Haematol* 1986; 64: 595-599.
 86. BROWN MS, GARCIA JF, PHIBHS RH, DALLMAN PR. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to "availaible oxygen" in anemia of Prematurity. *J Pediatr* 1984; 105: 793-8.
 87. SHANNON KM, NAYLOR GS, TORKELDSON JC ET AL. Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity. *N Engl J Med* 1987; 317: 728-33.
 88. HELLEBOSTAD M, HÅGÅ P, COTES PM. Serum inmunoactive erythropoietin in healthy normal children. *Br J Haematol* 1988; 70: 247-50.
 89. KOURY MJ, BONDURANT MC, GRABER SE, SAWYER ST. Erythropoietin messenger RNA levels in developing mice and transfer of ¹²⁵-I. Erythropoietin by the placenta. *J Clin Invest* 1988; 82: 154-9.

-
90. SAWYER ST, KRANTZ SB, SAWADA K. Receptors for erythropoietin in mouse and human erythroid cells and placenta. *Blood* 1989; 74: 103-9.
 91. ZANJANI ED, ASCENSAO JL. Erythropoietin. *Trasfusion* 1989; 29: 46-57.
 92. KOURY ST, KOURY MJ, BONDURANT MC. The biogenesis of Erythropoietin in vivo. En Erslev AJ, Adamson JW, Eschbach JW eds. *Erythropoietin. Molecular, cellular, and Clinical Biology*. The Johns Hopkins University Press. Baltimore 1991, pp 65-78.
 93. BARAK Y, ALKALAY AL, POMERANCE JF, DUKES PP. Human placental erythroid burst promoting activity (BPA): its possible role in fetal erythropoiesis (Abstract) *Pediatr Res* 1988; 23: 460A.
 94. WIDNESS JA, CLEMONS GF, GARCIA JF, SCHWARTZ R. Plasma immunoreactive Erythropoietin in normal women studied sequentially during and after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 646-650.
 95. WEATHERALL DJ, PEMBREY ME, PRITCHARD J. Hemoglobina fetal. En Weatherall DJ. *Hemoglobinas anormales*. Clínica Hematológica Vol 2. Ed. Salvat. Barcelona, 1976, pp 256-298.
 96. PEARSON HA. Trastornos del metabolismo y de la síntesis de hemoglobina. En Oski FA, Naiman JL eds. *Problemas hematológicos en el recién nacido*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1984, pp 260-298.
 97. VIDYASAGAR D. Hypoxia in the neonate. En Patrash O, eds. *Applied Physiology in Clinical Respiratory Care*. Martinus Nighoff Publishers. The Hayne 1982; 1ª ed. pp 401-419.

-
98. LONGO LD. Respiratory gas exchange in the placenta. En: Tishman AP, Farshi LE, Tenney SM, Geiger SR eds. *Handbook of Physiology The respiratory system. Section 3: Respiration, volume IV: Gas exchange.* American Physiological Society Bethesda; 1987, pp 351-401.
 99. WOOD WG, WEATHERALL DJ. Developmental genetic of the human haemoglobins. *Biochem J* 1983; 215: 1-10.
 100. WOOD WG, BUNCH C, KELLY S, GUNN Y, BRECKON G. Control of haemoglobin switching by a developmental clock?. *Nature* 1985; 313: 320-3.
 101. ADAMSON JW. The Erythroid response to Erythropoietin. En Erslev AJ, Adamson JW, Eschbach JW, Winearls CG eds. *Erythropoietin. Molecular, cellular and Clinical Biology.* The Johns Hopkins University Press. Baltimore 1991, pp 99-114.
 102. NATHAN DG, ALTER BG. F cell regulation. *Ann NY Acad Sci* 1980; 344: 219-32.
 103. PAPAYANNOPOULOU T, VICHINSKY E, STAMATOYANNOPOULOS G. Fetal Hb production during acute erythroid expansion: 1. Observations in patients with transient erythroblastopenia and post-phlebotomy. *Br J Haematol* 1980; 44: 535-645.
 104. AL-KHATTI A, VEITH RW, PAPAYANNOPOULOU T, FRITSCH EF, GOLDWASSER E, STAMATOYANNOPOULOS G. Stimulation of fetal hemoglobin synthesis by erythropoietin in Baboons. *N Engl J Med* 1987; 37: 415-20.
 105. RODGERS GP, UYESAKA N, DOVER GJ et al. Hydroxyurea therapy in sickle cell disease: effects of dose schedule and recombinant erythropoietin in hematological and rheological parameters (Abstract) *Blood* 1990; 76 (suppl 1): 74a.

-
106. BARD H, MCKOWSKI EL, MERCHIA G, BATTAGLIA FC. The relative rates of synthesis of hemoglobins A and F in immature red cells of newborn infants. *Pediatrics* 1970; 45: 766-72.
 107. BARD H. The effect of placental insufficiency on fetal and adult hemoglobin synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 67-72.
 108. BROMBERG YM, ABRAHAMOV A, SALZBERGER M. The effect of maternal anoxaemia on the foetal haemoglobin of the newborn. *J Obstet Br Emp* 1956; 63: 875-7.
 109. PERRINE SP, GREENE MF, FALLER DV. Delay in the fetal globin switch in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1985; 312: 334-338.
 110. BARD H, PROSMANNE J. Relatives Rates of Fetal Hemoglobin and Adult Hemoglobin Synthesis in cord blood of infants of Insulin-dependent diabetic Mothers. *Pediatrics* 1985; 75: 1143-47.
 111. DOMENECH P, PASTOR X, CRUZ O, BOTET F, JIMENEZ R, AGUILAR JL. Fetal Hemoglobin in the infants of gestational diabetic mothers. En Weiss PAM ed. *Disturbance of carbohydrate metabolism during pregnancy*. Verlag Wilhelm Mandirich Wien 1987; pp 209-213.
 112. JIMENEZ R, FIGUERAS J, BOTET F. *Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos en Neonatología*. 2ª Ed. Espax. Barcelona 1992, en prensa.
 113. GLADER BE. *Erythrocyte Disorders in Infancy*. En: Shaffer AJ, Avery ME. Ed. Saunders. Philadelphia, 1984.
 114. OSKI FA, NAIMAN JL. Polycythemia and hyperviscosity in the neonatal period. En: Oski FA, Naiman JL eds. *Hematologic Problems of the newborn* (3th ed.). Philadelphia, WB Saunders Co 1982, pp 87-96.
 115. BLACK VD, LUBCHENCO LO. Neonatal Polycythemia and hyperviscosity. *Pediatr Clin North Amer* 1982; 29: 1137-48.

-
116. WISNELL TE, CORNISH JD, NORTHAM RS. Policitemia neonatal. Frecuencia de manifestaciones clínicas y otros hallazgos asociados. *Pediatrics* (ed. esp.) 1986; 22: 5-8.
 117. STEVENS K, WIRTH FH. Incidence of neonatal Hyperviscosity at sea level. *J Pediatr* 1980; 97: 118-21.
 118. Estadísticas Asistenciales del Servicio de Neonatología del Hospital Clínico de Barcelona. Años 1985-1991.
 119. OH W. Policitemia e hipervisocidad neonatal. *Clin Pediatr N Amer* (Esp) 1986; 3: 539-49.
 120. GROSS CP, HATHAWAY WE, McGAUGHY HR. Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 1973; 82: 1004-8.
 121. ROSENKRANTZ TS, PHILIPPS AF, SKRZYPCZAK PS, RAYE JR. Cerebral Metabolism in the Newborn Lamb with Polycythemia. *Pediatr Res* 1988; 231: 329-333.
 122. BLACK VD, LUBCHENCO LO, LUCKEY DW ET AL. Developmental and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatric* 1982; 69: 426-431.
 123. HOST A, ULRICH M. Late Prognosis in untreated neonatal Polycythemia with minor or no symptoms. *Acta Pediatr Scand* 1982; 71: 629-33.
 124. BLACK VD, LUBCHENCO LO, KOOPS BL, POLAND RL, POWELL DP. Neonatal hyperviscosity. Randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long term outcome. *Pediatric* 1985; 75: 1048-1053.
 125. CANADELL D, TORRES JM, FIGUERAS J, JIMENEZ R. Exanguinotransfusión en el recién nacido. Experiencia de 11 años. *Arch Pediatr* (Barcelona) 1991; 42: 27-31.

-
126. WHO. EXPERT COMMITTEE. Second Report on Diabetes Mellitus. WHO Technical Report Series, No 646, Geneva, World Health Organization. 1980.
 127. FOSTER DW. Diabetes Mellitus. En Sariver ChK, Beaudet AL, Sly WS, Walle D, eds. The metabolic Basis of Inherited Disease. 6ª ed. McGraw Hill Book Co. New York, 1989.
 128. KROLEWSKI AS, WARRAN JH. Epidemiology of Diabetes Mellitus. En Joslin's Diabetes Mellitus, 12ª ed. Lea and Febriger. Philadelphia, 1985.
 129. McFARLANE KF, HEMAYA E. Neonatal Mortality in Infants of Diabetic Mothers. Diabetes Care 1985; 8: 333-336.
 130. HOLLINGSWORTH DR. Pregnancy, Diabetes and Birth: a management guide. 1ª ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1984.
 131. JAVIN JP. Screening of High-Risk and General Populations for Gestational Diabetes. Clinical Application and Cost Analysis. Diabetes 1985; 34 (suppl 2): 24-27.
 132. COUSTAN DR, CARPENTER MW. Detenction and treatment of Gestational Diabetes. Clin Obstet Gynecol 1985; 20: 507-515.
 133. HARE JW. Pregnancy and Diabetes. En: Joslin's Diabetes Mellitus, 12ª ed. Lea and Febriger. Philadelphia, 1985.
 134. PASTOR X, JORBA JM, CRUZ O, ET AL. Recién nacido de madre diabética: Estudio clínico del período 1980-1985. An Esp Pediat 1987; 27: 431-4.
 135. WHITE P. Classification of Obstetic Diabetes. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 228-230.

-
136. WHITE P. Pregnancy and Diabetes. Medical Aspects. *Med Clin N Amer* 1965; 49: 1015-1024.
 137. HARE JW, WHITE P. Gestational Diabetes and the White classification. *Diabetes Care* 1980; 3: 394-398.
 138. FRANÇOIS R, PICAUD JJ, RUITTON-UGLIENCO A, DAVID L, BAUER D. The Newborn of Diabetic Mothers. *Biol Neonate* 1974; 24: 1-31.
 139. GRENET P, PAILLERETS F, BADOVAL J, GALLET JP, BABINET JM, TICHET J. Le nouveau-né de Mère Diabétique. *Arch Franc Ped* 1972; 29: 925-933.
 140. DE BETHMANN O, MURAT J. Surveillance des enfants de mère diabétique. En: Tchoubroust Sky C, ed. *Etat actuel du Diabete Insulino traité au cours de grossesse*. 1^a ed. S Karger, Paris 1981.
 141. BEN MILED S, KHROUF N, JAAFAR F, MARRAKCHI Z, KHROUF M. Le Nouveau-Né de Mère diabétique. *Ann Pediatr (Paris)* 1988; 35: 181-187.
 142. SALVIOLI GP, DALLACASA P, BOTTGLIONI F, GUERRESI E. Prognosi dei figli nati da madri Affete de Diabete Mellito. *Minerva Ped* 1976; 28: 212-216.
 143. HADDEN DR. Diabetes in Pregnancy 1985. *Diabetologia* 1986; 29: 1-19.
 144. LOWY C, BEARD RW, GOLDSCHMIDT JV. Outcome of infants of diabetic mothers in the United Kingdom. *Diabetologia* 1984; 27: 305A.
 145. LEMMONS JA, VARGAS D, DELANEY JJ. Infants of the Diabetic mother: Review of 225 cases. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 187-192.
 146. KITZMILLER JL, CLOHERTY JP, DONNA M, ET AL. Diabetic Pregnancy and Perinatal Morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 560-580.

-
147. WIDNESS JA, COWETT RM, COUSTAN DR, CARPENTER MW, OH W. Neonatal Morbidities in Infants of mothers with Glucose Intolerance in Pregnancy. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2): 61-65.
 148. OLOFFSON P, LIEDHOLM H, SARTOR G, SJÖBERG NO, SVENNINGSEN NW, URSING D. *Diabetes and Pregnancy: a 21 year Swedish Material*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; suppl 122.
 149. OLOFFSON P, SJÖBERG NO, SOLUM T, SVENNINGSEN NW. Changing panorama of perinatal and Infant Mortality in Diabetic Pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 467-477.
 150. REIHNER VH, FHRMANN K, SEMLER K ET AL. Der Einflut des Kohlenhydrats-toffwechcels-whrend der schwangers chaft insulina-bhgiger Diabetike sinnen auf das Neugeborne. *Zbl Gynkol* 1984; 106: 524-529.
 151. DOMINICK HC, BURKART W. Kinder Diabetischer Mutter. *Monas Kinder* 1984; 132: 886-892.
 152. HERNANDEZ JM, GARRIDO C, GRANDE J ET AL. Diabetes y embarazo: su repercusión sobre el feto y el neonato. V Reunión Anual de la Sección de Medicinal Perinatal An Esp Pediatr 1984; 20: 440-441.
 153. GALVEZ E, GALLO M, AZCONA JM ET AL. Influencia de la diabetes en la morbi-mortalidad perinatal. *Toko-Gin Pract* 1984; 43: 133-136.
 154. CAREY ML, McDONALD PC, SIMPSON ER. Endocrinological changes of Pregnancy. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 7ª ed. WB Sanders Co. Philadelphia, 1985.
 155. HOLLINGSWORTH DR. Alteration of maternal metabolism in normal and Diabetic pregnancies: Differences in insulin-dependent, non insulin-dependent and Gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 417-429.

-
156. RENDER HS, CHICKERING A. Pregnancy and Diabetes: The maternal response. *Life Sciences* 1985; 37: 1-9.
 157. FREINKEL N. Effects of the conceptus on maternal metabolism during pregnancy. En Leibel BS, Wrenshall GA eds. *On the Nature and treatment of Diabetes*. Amsterdam: Excerpta Médica Foundation. 1965; pp 679-691.
 158. FREINKEL N, METZGER BE, DITZAN M. Facilitated anabolism in the late pregnancy: some novel maternal compensations for accelerated starvation. En: Malaise WJ, Pirart J eds. *Proceeding of the VIIIth Congress of the International Diabetes Federation*. International Congress Series n^o 312. Amsterdam, Excerpta Médica 1974.
 159. HAUGUEL S, CHALLIER JC, CEDARD L, OLIVE G. Metabolism in the human placenta perfused in vitro: Glucose Transfer and utilization O₂ consumption, Lactate and Ammonic production. *Pediatr Res* 1983; 32: 729-732.
 160. OGATA ES. Carbohydrate Metabolism in the fetus and Neonate and altered Neonatal Glucorregulation. *Ped Clin N Am* 1986; 33: 25-45.
 161. MILNER RDG. The role of Insulin and Glucagon in Fetal Growth and Metabolism. En: Visser HKA ed. *Vth Nutricia Symposium on Nutrition and Metabolism of the fetus and the Infant*. 1^a ed. Martinus Nighoff Publisher. The Hague, 1978.
 162. CAMPBELL IL, HELLQUIST LNB, TAYLOR KW. Insulin Biosynthesis and its regulation. *Clin Sci* 1982; 62: 449-455.
 163. HILL DJ, MILNER RDG. Insulin as a Growth Factor. *Pediatr Res* 1985; 19: 879-886.
 164. FROESCH ER, ZAPF J. Insulin-like Growth factors and Insulin: Comparative aspects. *Diabetología* 1985; 28: 485-493.

-
165. GOLDE DW. Growth Factors. *Ann Intern Med* 1980; 92: 650-662.
 166. FIGUERAS J, BOTET F, JIMENEZ R. Fisiopatología del crecimiento fetal. *Arch Pediatr (Barc)* 1980; 31: 5-11.
 167. GOLTESZ G, AYNSLEY-GREEN A. Hyperinsulinism in Infancy and childhood. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1984; 51: 151-202.
 168. PEDERSEN J, MØLSTED-PEDERSEN J. Prognosis and Outcome of Pregnancy diabetes. *Acta Endocrinol* 1965; 50: 70-78.
 169. NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
 170. FREINKEL N, METZGER BE, PHELPS RC. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2): 1-7.
 171. PASTOR X. El fill de mare diabètica: un experiment de la natura. *Ann Med (Barc)* 1988; 74: 243-247.
 172. PEDERSEN J, BÖJEN-MILLER B, PULSEN H. Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954; 15: 32-52.
 173. SWENNE I. The fetus of the diabetic mother: Growth and malformations. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1119-1121.
 174. PHILLIPS AF, DUBIN JW, MATTY PS, RAYE J. Arterial Hypoxemia and Hyperinsulinemia in the Chronically Hyperglycemic Fetal Lamb. *Pediatr Res* 1982; 16: 653-658.
 175. STUART MJ, SUNDERJI SG, ALLEN JB. Decreased prostacyclin production in the Infant of Diabetic Mother. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 412-416.

-
176. TYDEN O, ERIKSSON UJ, BARNE C. Fetal lung maturation during in Diabetic Pregnancy. *Acta Endocrinol* 1986; Suppl 277: 101-106.
 177. CHURCHILL JA, BESENDES HW, NEMORE J. Neuropsychological deficits in children of Diabetic Mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 257-268.
 178. LANGER O, COHEN WR. Persistent Fetal Bradycardia during Maternal Hypoglycemia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 688-690.
 179. MIMOUNI F, TSANG R, HERTZBERG VS, MODOVNIK M. Polycythemia, Hypomagnesemia and Hypocalcemia in Infants of Diabetic Mothers. *Am J Dis Child* 1986; 140: 798-800.
 180. CARSON BS, PHILLIPS AF, SIMMONS MA, ET AL. Effects of a Sustained Insulin Infusion Upon Glucose Uptake and Oxygenation of the Ovine Fetus. *Pediatr Res* 1980; 14: 147-152.
 181. McFARLANE CM, TSAKALAKOS N. Evidence of hyperinsulinemia and hypoxemia in the cord blood of neonates born to mothers with gestational diabetes. *S Afr Med J* 1985; 67: 81-84.
 182. BRADLEY RJ, NICOLAIDES KH, BRODEWELL JM, CAMPBELL S. Early diagnosis of chronic fetal hypoxia in a diabetic pregnancy. *Br Med J* 1988; 296: 94-95.
 183. SHANNON K, DAVIS JC, KITZMILLER JL, FULCHER SA, KOENING HM. Erythropoiesis in infants of Diabetic Mothers. *Ped Res* 1986; 20: 161-165.
 184. SUSA JB, GRUPPUSO PA, WIDNESS JA, ET AL. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey. Effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal substrates, hormones and hepatic enzymes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 415-420.

-
185. WIDNESS JA, PIASECKI GJ, CLEMONS GK, OH W, JACKSON BT. Graded hyperinsulinemia in fetal sheep: effects on oxygenation and plasma erythropoietin. *Proceedings of the Society for Gynecologic Investigation*, pp:186, March, 1986. Toronto.
 186. PEDERSEN JF, MÖLSTED-PEDERSEN J, MORTENSEN HB. Fetal Growth Delay and Maternal Hemoglobin A1C in early Diabetic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 351-2.
 187. KURTZ A, SELKMANN W, BAUER C. Insulin stimulates erythroid colony formation independently of erythropoietin. *British Journal of Haematology* 1983; 53: 311-316.
 188. PHILLIPS AF, PERSSON B, HALL K ET AL. The effects of Biosynthetic Insulin-like Growth Factor-1 Supplementation on Somatic Growth, Maturation, and Erythropoiesis in the Neonatal Rat. *Pediatr Res* 1988; 23: 298-305.
 189. DAINIAK N, KRECZKO S. Interactions of Insulin, Insulin like Growth Factor II, and platelet-derived Growth Factor in Erythropoietic Culture. *J Clin Invest* 1985; 76: 1237-1242.
 190. PERRINE SP, GREENE MF, LEE PDK, COHEN RA, FALLER DV. Insulin stimulates cord blood erythroid progenitor growth: evidence for an aetiological role in neonatal polycythaemia. *Br J Haematol* 1986; 64: 503-511.
 191. WISE JE, SAUDER SE, WEISS AE. Increased fetal hemoglobin production in a child with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1987; 110: 912-4.
 192. GOLDE DW. Hormonal modulation of erythropoiesis in vitro. En: Murphy MJ, Peschle C, Gordon AS, Mirand EA eds. *In vitro Aspects of Erythropoiesis*. Springer, New York 1978, pp 81-85.

-
193. DAINIAK N, HOFFMAN R, MAFTEI LA, FORGET BG. Potentiation of human erythropoiesis in vitro by thyroid hormone. *Nature* 1978; 272: 260-262.
 194. BARBIERI RL, SALTZMAN D, PHILLIPPE M, TORDAY JS, RANDALL FRIGOLETTO FD, RYANK KJ. Elevated betahuman chorionic gonadotropin and testosterone in cord serum of male infants of diabetic mothers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 61: 976-979.
 195. ORGANIZING COMMITTEE. Summary and Recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2): 123-126.
 196. O'SULLIVAN JB, MAHAM CM, CHARLES D, DARROW RV. Screening criterion for high risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-900.
 197. JOVANOVIC L, PETERSON CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and Criteria for Retesting. *Diabetes* 1985; 34 (suppl 2): 21-23.
 198. LAVIN JP. Screening of high-risk and general population for gestational diabetes. *Clinical application and cost analysis. Diabetes* 1985; 34 (suppl 2): 24-27.
 199. GIMOVSKY ML, CARITIS SN. Diagnosis and Management of hypoxic fetal heart rate patterns. *Clin Perinatol* 1982; 9: 313-314.
 200. WIBLE JL, PETRIE RH, KOONS A, PEREZ A. The Clinical use of umbilical Cord Acid Base Determinations in Perinatal Surveillance and Management. *Clin Perinatol* 1982; 9: 315-324.
 201. BALLEW C, HAAS, JD. Hematologic Evidence of fetal hypoxia among newborn infants at high altitude in Bolivia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 166-169.

-
202. OSKI FA. Aspectos hematológicos de la relación materno-fetal. En: Oski FA, Naiman JL, eds. Problemas hematológicos en el recién nacido. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires 1984; 46-69.
 203. BROOK CGD. Growth Assesment in Childhood and Adolescence. 1ª Ed. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1982.
 204. SIGGAARD-ANDERSEN O. Blood Acid Base Alignment Normograms. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15: 211-217.
 205. ICS, IFCC y WAPS. Recommendations for use of SI units in Clinical Laboratory Measurement. Br J Haematol 1972; 23: 787-790.
 206. VIVES JL, AGUILAR JL, JOU JM. Métodos de recuento celular sanguíneo. En: Vives JL, Aguilar JL. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Ed. Salvat. Barcelona 1988, pp 63-83.
 207. MANUAL DE INSTRUCCIONES. Contador Coulter S5. Coultronics Electronics Limited. Distribuido en España por Izasa SL.
 208. SINGER K, CHERNOFF A, SINGER L. Studies on Abnormal Hemoglobins. Their demonstration in Sickle Cell Anemia and Other Hematologic Disorders by means of Alkali Denaturalization. Blood 1951; 6: 413-428.
 209. LABORATORIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA. Técnica para la determinación de hemoglobina fetal. Protocolos propios 1985.
 210. HELENA LABORATORIES. Glyco Hb Quick Column Procedure. Helena Laboratories Lmt. Gateshead, England 1984.
 211. BECKMAN Co. Glucose Chemistry Module. Operating and Service Instructions. Beckman Instruments Inc. Brea (California), 1981.

-
212. MORGAN CR, LAZAROW A. Immunoassay of Insulin: Two antibody system. *Diabetes* 1972; 21 (suppl 2): 661.
213. WILSON MA, MILES LM. Radioimmunoassay of Insulin. En: *Clinical and Biochemical Analysis Series. Volumen nº 5, Handbook of Radioimmunoassay*. Abraham GE ed. 1ª ed. Marcel Dekker Inc. New York, 1977.
214. LABORATORIO DE HORMONOLOGIA DEL HCP. Técnica para la determinación de insulina por RIA. *Protocolos propios*, 1985.
215. KANEKO T, OKA H, MUNEMURA M ET AL. Radioimmunoassay of Human Proinsulin C peptide Using Synthetic Human Connecting Peptide. *Endocrinol Jap* 1974; 21: 141-145.
216. LABORATORIO DE HORMONOLOGIA DEL HCP. Técnica para la determinación del C-péptido por RIA. *Protocolos propios*, 1985.
217. HARRIS V, FALOONA GR, UNGER RH. Glucagon. En: Jaffe BM, Behrman HR eds. *Methods of Hormone Radioimmunoassay*. 1ª ed. Academic Press Inc. New York, 1978.
218. LABORATORIO DE HORMONOLOGIA DEL HCP. Técnica para la determinación de glucagón por RIA. *Protocolos propios*, 1985.
219. SOKAL RR, ROHLF FJ. *Biometry*. 2ª ed. WH Freeman and Co. San Francisco, 1981.
220. DOMENECH JM. *Bioestadística*. 4ª ed. Herder, Barcelona, 1982.
221. *SPSS-X User's Guide*. 2ª edición. Ed. McGraw-Hill, New York, 1986.
222. DOMENECH JM. *El modelo lineal de regresión*. Ed. Herder. Barcelona, 1985.

-
223. NOVUSIS MJ. Advanced statistics for the IBM PC/XT/AT. 1ª ed. Chicago SPSS Inc 1984.
224. PHILLIPS JR. JL Statistical thinking. 2ª ed. Freeman, San Francisco, 1981.
225. FREINKEL N, METZGER BE. Pregnancy as a tissue culture experience: The critical implications of maternal metabolism for fetal development. Ciba Found Symp 1979; 63:
226. VAN ASSCHE FA, AERTS L, HOLEMANS K. The effects of maternal diabetes on the offspring. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1991; 5: 485-492.
227. ROSENN B, TSANG RC. The effects of maternal diabetes on the fetus and neonate. Ann Clin Lab Sci 1991; 21: 153-170.
228. COUSTAN DR. Management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 558-564.
229. MICALO T. Diabetes y embarazo. Med Clin (Barc) 1987; 88: 764-766.
230. HOD M, MERLOB P, FRIEDMAN S, SCHOENFELD A, OVADIA J. Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. Diabetes 1990; 40 (suppl 2): 74-8.
231. RUSELL G, DAWODU AK, SHENNAN AT. Glucose homeostasis in the heavy for date neonate. En Sutherland HW, Stowers JM eds: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Churchill Livingstone 1984, Edimburg.
232. WEISS P, HOFMANN H, PÜRSTNER P, WINTER R, LICHTENENGER W. Fetal insulin balance: Gestational diabetes and postpartal screening. Obstet Gynecol 1984; 64: 65-68.

-
233. KLIEGMAN RM, GROSS T. Perinatal problems of the obese mother and her infant. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 299-306.
234. MOLSTED-PEDERSEN L. Detection of gestational diabetes. En *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. Sutherland HW, Stowers JM, eds. 1ª ed. 1984. Churchill-Livingstone. Edinburg .
235. SUTHERLAND HW, GARMAER G, STOWERS JM, HAMILTON-NICOL D. Screening by the use of features suggestive of diabetes. En *Carbohydrate metabolism in pregnancy ant the newborn*. Sutherland HW, Stowers JM eds. 1ª ed. Edimburg 1984, Churchill-Livingstone.
236. FIONA A, BRUCE C, FRASER RB. Fetal macrosomia in potencial diabetics with normal oral glucose tolerance: a case control study. *British J Obstet Gynecol* 1990; 97: 957-962.
237. YATSCOFF RW, MEHTA A, DEAN H. Cord blood glycosylated hemoglobin : Correlation with maternal glycosylated hemoglobin and birth weigt. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 861-866.
238. LEFEBRE PJ, LUYCKX AS. Glucagon. En Gray CH, James VHT eds. *Hormones in blood*. Academic Press Inc, 3ª ed. London 1979.
239. DI MARIO U, FALLUCA F, GARGIULO P et al. Insulin-anti-insulin complexes in diabetic women and their neonates. *Diabetologia* 1984; 27: 83-86.
240. KANSAL PC, BANDISODE MS, BOSHELL BR. Determination of insulin antibodies. *Horm Metab Res* 1979;; 187.
241. BLOCK MB, PILDES RS, MOSSABHOY NA, STEINER DF, RUBENSTEIN AH. C-Peptide immunoreactivity (CPR): A new method for studying infants of Insulin treated diabetic mothers. *Pediatrics* 1974; 53: 923-928.

-
242. HOEKSTRA JBL, VAN RIJN HJM, ERKELENS DW, THIJSEEN JHH.C-Peptide. *Diabetes Care* 1982; 5: 438-446.
243. COHEN RM et al. A radioimmunoassay for circulating human proinsulin. *Diabetes* 1985; 34: 84-91.
244. STEINER DF et al. Structure and evolution of the insulin gene. *Ann Rev Genet* 1985; 19: 463-484.
245. ROBBINS DC et al. Biological and clinical importance of proinsulin . *N Engl J Med* 1984; 310: 1165-1175.
246. DAVIS SN; BUTLER PC; BROWN M et al. The effects of human proinsulin on glucose turnover and intermediary metabolism. *Metabolism* 1991 Sep; 40: 953-61
247. MCDONALD JM, DAVIS JE. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus. *Human Pathol* 1979; 10: 279-291.
248. EDITORIAL. National Diabetes Data Group: Report of the expert committee on glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care* 1984; 7: 602-606.
249. BOUGNERES PF, CHAUSSAIN JL, LESAGE C. Surveillance du traitement. En Bougnères PF, Jos J, Chaussain JL eds. *Le diabète de L ´enfant*. Ed Médecine-Sciences, Flammarion. Paris 1990. pp 119-126.
250. VINTZILEOS AM, THOMPSON JP. Glycohemoglobin determinations in normal pregnancy and in insulin-dependent diabetics. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 435-439.
251. DUNN CDR, LANGE RD. Erythropoietin titers in normal human serum: An appraisal of assay techniques. *Exp Hematol* 1980; 8: 231-235.

-
252. CARO J, ERSLEV AJ. Erythropoietin assays and their use in the study of anemias. *Contr Nephrol* 1988; 66: 54-62.
253. COTES PM. Erythropoietin. En Gray CH, James VHT eds. *Hormones in blood*. Vol 4. 3rd ed. London : Academic Press 1983: pp 195-218.
254. EGRIE JC, COTES PM, LANE J, DAS REG, TAM RC. Development of radioimmunoassays for human erythropoietin using recombinant erythropoietin as tracer and immunogen. *J Immunol Methods* 1987; 99: 235-241.
255. LAPPIN TRJ, ELDER E, TAYER T, MCMULLIN MF, BRIDGES JM . Comparison of the mouse spleen cell assay and a radioimmunoassay for the measurement of serum erythropoietin. *Br J Haematol* 1988; 70: 117-120.
256. GOLDWASSER E, ELIASON JF, SIKKEMA D. An assay for erythropoietin in vitro at the milliunit level. *Endocrinology* 1975; 97: 315-323.
257. COTES PM. Immunoreactive erythropoietin in serum. I. Evidence for the validity of the assay method and the physiological relevance of estimates. *Br J Haematol* 1982; 50: 427-438.
258. ECKARDT KV, KURTZ A, HIRTH P, SCIGALLA P, WIECZOREK L, BAUER C. Evaluation of the stability of human erythropoietin in samples for radioimmunoassay. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 241-245.
259. WIDNESS JA, SCHMIDT RL, VENG-PEDERSEN P, MODI NB, SAWYER ST. A sensitive and specific erythropoietin immunoprecipitation assay: Application to pharmacokinetic studies. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 285-294.

-
260. KÜHL C, HORNNES PJ, ANDERSEN O. Aetiological factors in gestational diabetes. En Sutherland HW, Stowers JM eds: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. 1ª ed, Churchill Livingstone . Edimburg 1984.
261. COUSTAN DR. Diagnosis of gestational diabetes. What are our objectives?. Diabetes 1992; 40 (suppl 2): 14-17.
262. MILLS JL, SIMPSON JL, DRISCOLL SG et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. N Engl J Med 1988; 319: 1617-1623.
263. ROSENN B, MODOVNIK M, MIMOUNI F, KHOURY JC, SIDDIQI TA. Patient experience in a diabetic program improves subsequent pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1991; 77: 87-91.
264. GOLDMAN M, KITZMILLER JL, ABRAMS B, COWAN RM, LAROS RK Jr. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. Diabetes 1991; 40 (Suppl 2): 79-82.
265. COCILOVO G, TOMASI F, GUERRA S, ZAMOINI A, COCURULLO A. Risk factors associated with persistence of glucose intolerance one year after gestational diabetes. Diabete Metab (France) 1990; 16: 187-191.
266. GOUEDARD HA, MENEZ JF, MESKAR A, CAROFF J, LUCAS D, LEGENDRE JM. Perinatal assessment of glycaemic control in newborn infants of diabetic mothers. Diabetologia 1984; 27: 553-557.
267. KÜHL C, HORNESS PJ. Endocrine pancreatic function in women with gestational diabetes. Acta Endocrinol 1986; suppl 277: 19-23.
268. KÜHL C. Serum proinsulin in normal and gestational diabetic pregnancy. Diabetologia 1987; 12: 295-300.

-
269. PEDERSEN O, BECK-NIELSEN H, KLEBE JG. Insulin receptors in the pregnant diabetic and her newborn. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981; 53: 1160-1166.
270. KÜLH C, HOLST JJ. Plasma glucagon and the insulin: glucagon ratio in gestational diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 16-13.
271. HORNNES PJ, KÜLH C. Insulin and glucagon following isoglycaemic stimulation in gestational diabetic pregnancy and postpartum. *Diabetologia* 1982; 23: 175.
272. DATTAS, KITZMILLER JL, NAULTY S, OSTHHEIMER GW, WEISS JB. Acid-base status of the diabetic mothers and their infants following spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1982; 61: 662-665.
273. RAMANATHAN S, KHOO P, ARISMENDY J. Perioperative maternal and neonatal acid-base status and glucose metabolism in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1991; 73: 105-111.
274. TCHOBROUTSKY C, VRAY MM, ALTMAN JJ. Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies. A comparison between 1971-1977 and 1978-1985 periods in 389 pregnancies. *Diabete Metab* 1991; 17: 287-294.
275. PHILLIPS AF, PORTE PJ, STABINSKY TS, ROSENKRANTZ TS, RAYE JR. Effects of chronic fetal hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. *J Clin Invest* 1984; 74: 279-286.
276. BRADLEY RJ, BRUDENELL JM, NICOLAIDES KH. Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1991; 8: 464-468.

-
277. ISHIMATSU J, YOSHIMURA O, MANABE A et al. Umbilical artery blood flow velocity waveforms in pregnancy complicated by diabetes mellitus. Arch Gynecol Obstet (Germany) 1991; 248: 123-127.
278. TERAMO K, ÄMMÄLÄ P, YLINEN K, RAIVIO K. Pathologic fetal heart rate associated with poor metabolic control in diabetic pregnancies. Obstet Gynecol 1983; 61: 559-565.
279. LOBON JA, NAVARRETE L, GONZALEZ A et al . Alcance del control metabólico en la prevención de las complicaciones perinatales del recién nacido de madre con diabetes mellitus. Ponencia en la XI Reunión anual de la Sección de Endocrinología pediátrica de la AEP. An Esp Pediatr 1989; 30: 1-7.
280. ERIKSSON UJ, BORJ LA, FORSBERG H, STYRUD J. Diabetic embryopathy. Studies with animal and in vitro models. Diabetes 1991; 40 (suppl 2): 94-98.
281. BRADLEY RJ, NICOLAIDES KH, BRUDENELL J. Are all infants of diabetic mothers "macrosomic"?. B M J 1988; 297: 1583-1584
282. PEDERSEN J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. Acta Endocrinol 1954; 16: 330-342.
283. STENNINGER E, SCHOLLIN J, AMAN J. Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 1014-1018.
284. BERK MA, MIMOUNI F, MIODOVNIK M, HERTZBERG V, VALUCK J. Factores que influyen sobre la macrosomía en los hijos de madre diabética insulino-dependiente. Pediatrics (ed esp)1989; 27: 337-342.

-
285. MORENO-RUIZ ME, ESPINOSA AE, PENUELA-OLAYA MA. Antropometría al nacimiento del hijo de madre con alteración en el metabolismo de la glucosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 341-346.
286. BIENDICHO J, PEREZ-GONZALEZ J, FABRE E. Crecimiento intrauterino en la diabetes gestacional. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 26-30.
287. KALKHOFF RK. Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2) : 61-65.
288. LUNELL NO, PERSSON B, DEVARAJAN LV et al. Urinary C-peptide in the neonate correlates both to maternal glucose tolerance and to fetal size at birth. *Am J Perinatol* 1988; 5: 144-145.
289. JOVANOVIC -PETERSON L, PETERSON CM, REED GF et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: The diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-11.
290. TALLARIGO L, GIAMPIETRO O, PENNO G, MICCOLI R, GREGORI G, NAVALESI R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* 1986; 315: 989-992.
291. LANGER O, MAZZE R. The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1478-1483.
292. MACFARLANE CM, TSAKALAKOS N. The extended Pedersen Hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 1988; 6: 68-73.
293. WECHTER DJ, KAUFMANN RC, AMANKWAH KS et al. Prevention of macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol* 1991; 8: 131-134.

-
294. PECK RW, PRICE DE, LANG GD, MACVICAR J, HEARNshaw JR. Birthweight of babies born to mothers with type 1 diabetes: is it related to blood glucose control in the first trimester?. *Diabetic Med* 1991; 8: 258-262.
295. LANDON MB, MINTZ MC, GABBE SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am Obstet Gynecol* 1989; 160: 115-121.
296. LANGER O. Prevention of macrosomia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5: 333-347.
297. KERNER JA, STEVENSON DK, HATTNER JA, COHEN RS, SCHWARTZ HC, SUNSHINE P. Evidence for the possible relationship of neonatal skinfold thickness to maternal glucose metabolism during the third trimester. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 59-62.
298. FRANÇOIS R. Regulation de la glycémie chez le nouveau-né. *Pediatric* 1977; 32: 187-200.
299. KÜLH C, ANDERSEN GE, HERTEL J, MOLSTED-PEDERSEN L. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. 1. Changes in plasma glucose, insulin and glucagon. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 19-25.
300. HALL RT, KURTH CG, BOWEN SK. Prediction of neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers by glucose disappearance in the first hour of life. *Early Hum Dev* 1983; 8: 113-117.
301. MIMOUNI F, MIODOVNIK M, SIDDIQI T, BUTLER J, HOLROYD J, TSANG R. Neonatal polycythemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers (IDM'S): Increased rate when compared with controls matched for specific confounding variables. *Pediatr Res* 1986; 20:284A

-
302. STINE MJ, HARRIS H. Validity of arterial hematocrits in newborns. *Am J Dis Child* 1988; 142: 66-67.
303. CERVANTES FJ, GIASI R, RODRIGUEZ JA, JIMENEZ A. Policitemia en el recién nacido. II. Hematocritos del cordón y capilares. *Ginecol Obstet Mex (Mexico)* 1989; 57: 8-15.
304. RAMMAMURTHY RS, BERLENGA M. Postnatal alteration in hematocrit and viscosity in normal and polycythemic infants. *J Pediatr* 1987; 110: 929-934.
305. VILLALTA IA, PRAMANIK A, DIAZ-BLANCO J, HERBST JJ. Diagnostic errors in neonatal polycythemia based on method of hematocrit determination. *J Pediatr* 1989; 115: 460-462.
306. PENN D, WILLIAMS PR, DUTCHER TF, ADAIR RM. Comparison of hematocrit determinations by microhematocrit and electronic particle counter. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 71-74.
307. ECKARDT KU, HARTMANN W, VETTER U, POHLANDT F, BURGHARDT R, KURTZ A. Serum immunoreactive erythropoietin of children in health and disease. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 459-464.
308. RUTH V, WIDNESS JA, CLEMONS G, RAIVIO KO. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr* 1990; 116: 950-954.
309. FORESTIER F, DAFFOS F, CATHERINE N, RENNARD M, ANDREUX JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991; 77: 2360-2363.
310. O'CONNOR TA, MONZON CM. Arterial red cell indices in preterm and term infants at birth. *J Perinatol* 1992; 12: 9-12.

-
311. DAFFOS F. Access to the fetus. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990; 32: 431-433.
312. WIDNESS JA, SAWYER ST, SCHMIDT RL, CHESNUT DH. Lack of maternal to fetal transfer of 125 I-labelled erythropoietin in sheep. *J Dev Physiol* 1991; 15: 139-143.
313. BEGUIN Y, LIPSCEI G, ORIS R, THOUMSIN H, FILLET G. Serum immunoreactive erythropoietin during pregnancy and in early postpartum. *Br J Haematol* 1990; 76: 545-549.
314. LAO TT, LOONG EP, CHIN RK, LAM CW, LAM YM. Relationship between newborn and maternal iron status and haematological indices. *Biol Neonate* 1991; 60: 303-307.
315. MILMAN N, AGGER AO, NIELSEN OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. *Dan Med Bull* 1991; 38: 471-476.
316. HEMMINKI E, RIMPELÄ U. Iron supplementation, maternal packed cell volume, and fetal growth. *Arch Dis Child* 1991; 66: 422-425.
317. CHOCKALINGAM UM, MURPHY E, OPHOVEN JC, WEISDORF SA, GEORGIEFF MF. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr* 1987; 111: 283-286.
318. MURATA K, TOYODA N, ICHIO T, IDA M, SUGIYAMA Y. Cord transferrin and ferritin values for erythropoiesis in newborn infants of diabetic mothers. *Endocrinol Japon* 1989; 36: 827-832.
319. GEORGIEFF MK, WIDNESS JA, MILLS MM, STONESTREET BS. The effect of prolonged intrauterine hyperinsulinemia on iron utilization in fetal sheep. *Pediatr Res* 1989; 26: 467-469.

-
320. GEORGIEFF MK, LANDON MB, MILLS MM et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: Spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr* 1990; 117: 455-461.
 321. GEORGIEFF MK, SCHMIDT RL, MILLS MM, RADMER WJ, WIDNESS JA. Fetal iron and cytochrome c status after intrauterine hypoxemia and erythropoietin administration. *Am J Physiol* 1992; 262: R485-491.
 322. GREEN DW, KHOURY J, MIMOUINI F. Neonatal hematocrit and maternal glycemic control in insulin-dependent diabetes . *J Pediatr* 1992; 120: 302-305.
 323. BUCALO LR, COHEN RS, OSTRANDER CR et al. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. Ilc . Evidence for the possible association of cord blood erythropoietin levels and postnatal bilirubin production in infants of mothers with abnormalities of gestational glucose metabolism. *Am J Perinatol* 1984; 1: 177-181.
 324. BUONOCORE G, BERNI S, GIOIA D, BRACCI R. Characteristic and functional proprieties of red cells durind the first days of life. *Biol Neonate* 1991; 60: 137-143.
 325. JOHSON JD, TRISSEL S, ANGELUS P, BACKSTROM C, STANDEFER J, SKIPPER B. Hyperbilirubinemia in human infants of diabetic mothers (IDM): Studies of bilirubin production and glycosylated hemoglobin. *Pediatr Res* 1984 ; 18: 412 A.
 326. PRAMANIK AK, MOHANDAS N. Red blood cell membrane deformability and whole blood viscosity in infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 1985; 19: 341 A.
 327. ALTER SP, GLODBERG JD, BERKOWITZ RL. Red cell size heterogeneity during ontogeny. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10: 279-282.

-
328. STONESTREET BS, GOLDSTEIN M, OH W, WIDNESS JA. Effects of prolonged hyperinsulinemia on erythropoiesis in fetal sheep. *Am J Physiol* 1989; 257: R 1199-1204.
329. WALTHER FJ, SISSI B, KING J, WU PYK. Cardiac output in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1985; 107: 109-114.
330. MORVILLE P, GAILLARD D. La cardiomyopathie de l'enfant de mère diabétique. Hyperinsulinisme foetal et cardiomyopathie. *Ann Pediatr (Paris)* 1985; 32: 363-368.
331. MEHTA S, NUAMAH I, KALHAN S. Altered diastolic function in asymptomatic infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40(suppl 2): 56-60.
332. RELLER M, TSANG RC, MEYER RA, BRAUN CP. Relationship of prospective diabetes control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. *J Pediatr* 1985; 106: 86-90.
333. BARD H, FOURON JC, DE MUYLDER X. Effect of hyperglycemia on myocardial function as well as red blood cell parameters in the fetal lamb. *Pediatr Res* 1984; 18: 118A.
334. STONESTREET BS, OGBURN PL, GLODSTEIN M, OH W, WIDNWSS JA. Effect of chronic fetal hyperinsulinemia on plasma arachidonic acid and prostaglandin concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 894:899.
335. ROQUER JM. Efecto del tabaquismo materno sobre el desarrollo somatométrico y la maduración pulmonar del recién nacido. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. 1991.
336. DEPARTAMENT DE SANITAT I SEGURETAT SOCIAL DE LA GENERALITAT DE CATALUNYA. Tabaquisme i Gestació. 1ª Ed. Barcelona, abril 1987.

-
337. HECKEL MM. Helping pregnant women to stop smoking. Public Health reports 1985; 100 cover.
338. GARN SM, SHAW HA. Effect of maternal smoking on hemoglobins and hematocrits of the newborn. Am J Clin Nutr 1978; 31: 557-558.
339. BUREAU MA et al. Hábito fumador de la madre y transporte fetal de oxígeno: estudio de la P50, el 2,3-difosfoglicerato, la hemoglobina total, el hematocrito y el tipo de hemoglobina F en la sangre fetal. Pediatrics 1983; 16: 23-27.
340. MEBERG A, HÅGÅ P, SAUNDER H, FOSS OP. Smoking during pregnancy: hematological observations in the newborn. Acta Paediatr Scand 1979; 68: 731-734.
341. O'LANE JM. Some effects of maternal cigarette smoking. Obstet Gynecol 1963; 22: 181-185.
342. MARTINEZ FRIAS ML, PRIETO L, BERMEJO E, GAYA F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. II efecto del tabaco y número de gestaciones de la madre sobre el peso del recién nacido. An Esp Paediatr 1990; 33: 16-20.
343. HOLSCLAW DS, TOPHAM AL. The effects of smoking on fetal, neonatal and childhood development. Paediatr Ann 1978; 7: 105-136.
344. NIEBURG et al. The fetal tobacco syndrome. JAMA 1985; 252: 2998-2999.
345. CASANOVA M, GUTIERREZ M^aC, FERRIZ B, RICO DE COS S. Efectos del consumo de tabaco durante el embarazo sobre el peso, talla y perímetro craneal del recién nacido. Arch Paediatr 1988; 39: 513-520.
346. DEVOE LD, RAMOS E. Antepartum fetal assesment in hypertensive pregnancies. Clinics in Perinatology 1991; 18: 809-832.

-
347. SIBAI BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Clinics in Perinatology* 1991; 18: 833-844.
348. ACIEN P, LLORET G, LLORET M. Perinatal morbidity and mortality in pregnancy hypertensive disorders: Prognostic value of the clinical and laboratory findings. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 32: 229-235.
349. KAUPFE CJ, VAIZIRI ND, POWERS DR, GONZALES E. Erythropoietin in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 795-799.
350. TOMASSO MD, FERRETTI C, CONFORTI D et al. L'ematocrito e L'emoglobina, parametri di viscosita ematica, in corso di ipertensione gravidanza-indotta. *Minerva Ginecol* 1991; 43: 237-240.
351. KNOTNERUS JA, DELGADO LR, KNIPSCHILD PG, ESSED GG, SMITS F. Haematologic parameters and pregnancy outcome. A prospective cohort study in the third trimester. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 461-466.
352. UMAPATHYSIVAM K, HASKARD KA, MEFFIN E, JONES WR. Correlation of umbilical cord whole blood viscosity and the presence of fetal distress at birth: a mathematical modelling study. *Aust Obstet Gynecol* 1990; 30: 71-73.
353. DE GRAUW TJ, BUDDE H, SAMSOM JF, HOPKINS MB. Hematocrit in relation to Apgar scores in SGA infants. *J Perinat Med* 1991; 19: 305-311.
354. STEVENSON DK, BUCALO LR, COHEN RS et al. Increased immunoreactive erythropoietin in cord plasma and neonatal bilirubin production in normal term infants after labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 69-73.
355. PIQUARD F, SCHAEFER A, DELLENBACH P, HABEREY P. Is fetal acidosis in the human fetus maternogenic during labor? . A reanalysis. *Am J Physiol* 1991; 261: R 1294-1299.

-
356. VOUTILAINEN PE, WIDNESS JA, CLEMONS GK, SCHWARTZ R, TERAMO KA. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 429-434.
357. HALMESMÄKI E, TERAMO KA, WIDNESS JA, CLEMONS GK, YLIKORKALA O. Maternal alcohol abuse is associated with elevated fetal erythropoietin levels. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 219-222.
358. DREW JH, GUARAN RL, GRAUER S, HOBBS JB. Cord whole blood hyperviscosity: measurement, definition, incidence and clinical features. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 363-365
359. BADA HS, KORONES SB, POURCYROUS M et al. Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: Effect of partial plasma exchange transfusion. *J Pediatr* 1992; 120: 579-585.
360. CUADRAS CM. Métodos de análisis multivariante. 1ª ed. Eunibar. Barcelona 1981.
361. WIDNESS JA, TERAMO KA, CLEMONS GK et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33: 378-383.
362. RIZZO T, METZGER BE, BURNS WJ, BURNS K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-916.

9. ANEXOS

ANEXO N° 1

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS MATERNOS

N° HCM Ingresada en: Cama:
 Nombre y apellidos:
 Dirección Teléfono
 Edad: Peso habitual: Talla:
 PI SCP: PI TRP:
 Fumadora: Cigarrillos/día: (Gestación)
 Abortos: Macrosomas
 Gestación actual n°: FUR:...../...../.....
 FPP:...../...../.....
 Control obstétrico:.....(...Trim) Control diabético:.....(...Trim)
 Tipo diabetes (White)..... Transfusiones gestación:
 Patología asociada: Anestesia(tipo).....
 Otros tratamientos: Administración)O₂.....
 Datos parto: S. Glucosado:..... Insulina..... T^a materna.....
 Duración parto..... Tipo parto.....
 Inicio parto.....(tipo)

	1 ^a -13 ^a s.	14 ^a -26 ^a	27 ^a -42 ^a s.	Ultima semana
Dieta				
Peso				
Insulina				
Hipoglucemia				
Cetonuria				
HBA1				

ANEXO N° 2

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS NEONATALES

N° HCN: Ingresado en: Cama:
Nombre y apellidos:
Fecha nacimiento:/...../...../ Hora::..... Sexo:
Fecha inicio parto:/...../...../ Hora::.....
Tipo parto: Apgar:...../...../..... Edad gestacional
Peso: Longitud: P.Cr.:
SCP: PI TRP: PI BCP: PI SPI:.....
Patología asociada:.....
Gasometría arterial: Ph: pCO2: pO2: E.B.:
Gasometría venosa: Ph: pCO2: pO2: E.B.:
Tratamientos aplicados: Fármacos:.....
Perfusión:.....
Otras incidencias:
.....
Peso placenta: Aspecto placentario:
Anatomía patológica placenta:
Aspecto funicular.....

ANEXO N° 3

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE BIENESTAR FETAL

Vitalidad Fetal :

Movimientos fetales:

.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)

Non-Stress-Test :

.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)

POSE :

.....(/ /);(/ /);(/ /)
.....(/ /);(/ /);(/ /)

Crecimiento fetal (DBP-LF por ECO) :

..... sem. (/ /); sem. (/ /)
..... sem. (/ /); sem. (/ /)
..... sem. (/ /); sem. (/ /)
..... sem. (/ /); sem. (/ /)

ANEXO N° 4

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ANALITICOS

DATOS MATERNOS

Glucemia..... C-Péptido.....
Insulinemia Glucagón
Hematíes..... Hb..... Hto..... VCM.....
EPO
HbA1..... Reticulocitos.....

DATOS NEONATALES

HbF.....
Hematíes..... Hb..... Hto..... VCM.....
Reticulocitos.....
EPO.....
Hto 12 h %

ARTERIA pH..... pO₂..... pCO₂..... EB.....

UMBILICAL

VENA pH..... pO₂..... pCO₂..... EB.....

UMBILICAL



0701332617

(043)92
CRU

