



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

11237



209

259

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

"RECIENTE NACIDO DE MADRE DIABÉTICA, ANÁLISIS  
RETROSPECTIVO DE DOS AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA"

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER  
EL GRADO DE ESPECIALIDAD  
EN PEDIATRÍA

DR. GERARDO TIZNADO ORTEGA

269354

HERMOSILLO, SONORA A FEBRERO DE 1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

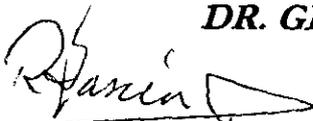
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**"RECIEN NACIDO HIJO DE MADRE DIABETICA. ANALISIS  
RETROSPECTIVO DE DOS AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA"**

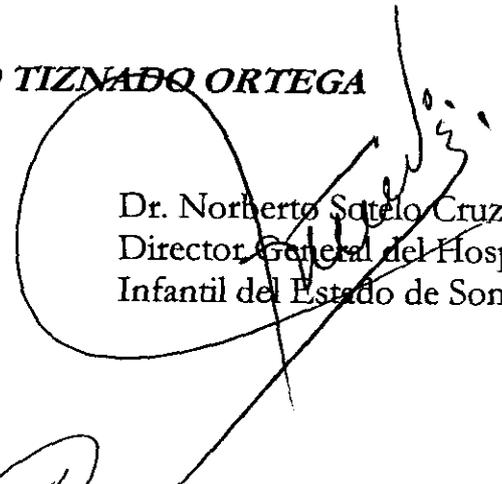
TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER  
EL GRADO DE ESPECIALIDAD  
EN PEDIATRIA

**DR. GERARDO TIZNADO ORTEGA**

  
Dr. Ramiro García Álvarez  
Director de enseñanza e investigación y Profesor Titular del Curso



  
Dr. Norberto Sotelo Cruz  
Director General del Hospital  
Infantil del Estado de Sonora

  
Dr. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez  
Asesor

Hermosillo, Sonora. a Febrero de 1999.

## DEDICATORIAS

### **A Dios;**

*Por darme la oportunidad de  
ayudar y amar al prójimo;  
así como también, por permitir  
me ser el vínculo para que un  
niño sea feliz.*

### **A mis padres;**

*porque los quiero y admiro, porque  
a pesar de estar siempre lejos,  
siempre cuento con su apoyo para  
lograr una meta más en mi vida.*

### **A todos los niños;**

*por permitirme aprender de ellos y ser  
parte importante de mi formación*

### **A mis maestros;**

*por transmitirme sus conocimientos y  
experiencias; así como su apoyo durante toda mi residencia*

***A todos Gracias***

***Dr. Gerardo Tiznado Ortega***

## INDICE

|  | No. pag. |
|--|----------|
| Resumen .....                                    | 1        |
| Introducción.....                                | 3        |
| Antecedentes .....                               | 7        |
| Epidemiología.....                               | 11       |
| Fisiopatología.....                              | 12       |
| Aspectos clínicos y metabólicos del los HMD..... | 17       |
| Objetivos .....                                  | 19       |
| Material y métodos.....                          | 20       |
| Clasificación del estudio.....                   | 23       |
| Resultados.....                                  | 24       |
| Gráficas .....                                   | 29       |
| Discusión.....                                   | 42       |
| Conclusiones.....                                | 46       |
| Bibliografía .....                               | 49       |

## RESUMEN

La diabetes durante el embarazo, se ha asociado a altas tasas de morbilidad y mortalidad neonatal. El hijo de madre diabética, podemos encontrarlo como pequeño o grande para su edad gestacional. El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglucemia en la etapa neonatal. El hiperinsulinismo congénito es usualmente causado por defectos genéticos en la regulación de las células Beta.

El objetivo de este estudio, fué el conocer la epidemiología e incidencia de las alteraciones clínicas y metabólicas de las HMD de nuestra población; así como también la malformaciones congénitas mayores y menores más frecuentes de nuestra población, y de esta forma el índice de morbimortalidad de estos recién nacidos.

Se revisaron los expedientes clínicos de 33 recién nacidos (RN) vivos HMD, nacidos en nuestra Institución, considerada como de II y III nivel.

De acuerdo al trofismo de los 33 niños estudiados, 20 (60.6%), tuvieron un peso adecuado para su edad gestacional y 13 niños (39.4%) un peso grande para su edad gestacional. Las complicaciones metabólicas y hematológicas más frecuentes encontradas fueron en primer lugar: la hipoglicemia con 20 casos (60.6%); seguida de hiperbilirrubinemia con ocho casos (24%) y policitemia con siete casos (21%). Sólo encontramos dos casos con malformaciones mayores en las que el órgano afectado fue el corazón, así como también sólo se reportaron dos casos con malformaciones menores.

El hiperinsulinismo fetal, es responsable de las complicaciones del HMD, por lo que es necesario un buen control metabólico de las madres, tanto en la etapa pregestacional como la etapa gestacional.

Palabras clave: Diabetes mellitus; recién nacidos, hiperinsulinismo.

## INTRODUCCION

La diabetes durante el embarazo, se ha asociado a altas tasas de morbilidad y mortalidad neonatal. El hijo de madre diabética, podemos encontrarlo como pequeño o grande para su edad gestacional. Los pequeños, generalmente nacen de madres cuya diabetes es de larga evolución, asociada a patología renal o cardiovascular; los grandes son productos de embarazos en los que la diabetes fue mal controlada, con descompensación hemodinámica y metabólica de corta evolución sin complicaciones renal y vascular. El mejor pronóstico de los HMD, está relacionado con el control metabólico de las madres, desde los tres meses antes del embarazo y durante todo el embarazo (1).

El binomio madre-hijo, deben manejarse integralmente en Instituciones dónde exista un equipo de salud integrado por diabetólogos, ginecólogos, químicos, neonatólogos, genetistas y neurólogos. La hemoglobina glucosilada (Hb A1), es la fracción A1 de la Hb que es capaz de unirse a la glucosa y forma normalmente el 4 al 8% del total de la Hb. Cuando los eritrocitos están expuestos a altas concentraciones de glucosa, este porcentaje se eleva permaneciendo así por períodos prolongados de 8 a 12 semanas, por lo que es un índice confiable del grado de control metabólico previo. Se habla de excelente control, cuando es menor de 12% (2).

Los hijos de madres con diabetes gestacional, están predispuestos a desarrollar sobrepeso y obesidad durante la niñez. Los mecanismos fisiopatológicos, los cuales se cree que intervienen en estos cambios son discutidos. (3)

El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglicemia en la etapa neonatal. El hiperinsulinismo congénito, es usualmente causado por defectos genéticos en la regulación de las células Beta.

Para prevenir el daño cerebral permanente por hipoglicemia el tratamiento de estos infantes con hiperinsulinismo debe ser pronto y agresivo.

Una combinación de terapia medicamentosa con diazoxide u ocreotide, un análogo de la somatostatina y la pancreatectomía subtotal en el 95% de los casos, puede ser requerida. (4)

La mayoría de los HMD hipocalcémicos e hipomagnesémicos son asintomáticos. Cuando los síntomas están presentes son similares a los de la hipoglicemia, siendo el más común el temblor. Se produce dificultad respiratoria en el 40-50% de los casos de los HMD.

El riesgo de desarrollar enfermedad de membrana hialina, es cinco a seis veces mayor en los HMD, que en niños normales de edad gestacional y vía de parto similar. Se observa cardiomegalia en radiografías de tórax en alrededor del 50% de los HMD; insuficiencia cardíaca congestiva entre el 5 y 17% y anomalías electrocardiográficas en el 40%.

La disfunción miocárdica manifestada por taquicardia y taquipnea, puede ser secundaria a hipoxia o a complicaciones hematológicas, respiratorias y/o metabólicas sobreagregadas a un corazón ya dañado. La policitemia se observa en el 15-30% de los HMD. Los recién nacidos grandes para su edad gestacional de término, tienen una incidencia de hiperviscosidad del 8% y, en los de postérmino ésta es de 14%.

Las anomalías congénitas son la principal causa aislada de mortalidad perinatal. Sin embargo, es difícil estimar con exactitud su incidencia porque la mayoría de los estudios son retrospectivos y carecen de controles adecuados. (7)

La diabetes gestacional afecta entre el 1 y el 5% de todas las pacientes embarazadas. La identificación de estas mujeres con diabetes gestacional es importante, porque esta enfermedad acarrea un incremento en el riesgo de morbilidad neonatal, incluyendo hipoglicemia, macrosomía y policitemia. Las mujeres con diabetes gestacional previa, tienen además un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus. (8)

La cardiomiopatía hipertrófica, ha sido reportada entre infantes hijos-madres diabéticas. Recientemente se ha documentado un incremento en el septum interventricular y de la pared ventricular, asociada con disfunción diastólica en fetos, hijos de madres con diabetes insulín dependientes (9).

El Síndrome de Down, ocurre muy frecuentemente en HMD, durante el embarazo. Este debería agregarse a la lista de anomalías más frecuentes que ocurren en estos infantes. Los familiares deberían ser informados sobre estos riesgos. (10)

El pobre control glicémico periconcepcional, puede incrementar el riesgo de abortos. El pobre control glicémico durante el primer trimestre de la gestación puede incrementar el riesgo de malformaciones y disminuir el contenido de mineral óseo neonatal. El pobre control glicémico en el primero y segundo trimestre de gestación, puede incrementar el riesgo de preeclampsia.

El pobre control durante el tercer trimestre, incrementa el riesgo de macrosomía e hipoglicemia, así como también incrementa el riesgo de asfixia perinatal. (11)

## ANTECEDENTES

Se han realizado notables progresos en la evolución de los embarazos diabéticos, desde la década de los 20's.

Antes de la introducción de la insulina, la infertilidad era común; la mortalidad materna variaba entre 25 y 40% y la mortalidad perinatal era superior al 60%.

En 1924, se informó del primer embarazo diabético, tratado con insulina; a partir de entonces la mortalidad materna se redujo notablemente a menor del 5% a final de la década de los 20's y es mínima en la actualidad.

En forma similar disminuyó la mortalidad perinatal, pero se mantuvo cercana al 30% por muertes fetales inexplicables antes del parto en el tercer trimestre.

En la década de los 40's, se recomendaba el parto de pretérmino en la paciente diabética y la mortalidad perinatal disminuyó al 15%. Entonces la muerte por enfermedad de la membrana hialina se transformó en la causa más común de mortalidad neonatal.

Desde la década de los 70's, la capacidad diagnóstica obstétrica, permitió la individualización de la atención mediante la evaluación de la maduración pulmonar y del bienestar fetales, resaltando el control metabólico materno.

Además, aumentó la sofisticación de la atención neonatal y se aceptó en forma más generalizada el concepto de atención regional. Como resultado, la mortalidad perinatal disminuyó al 3.3% en algunas series. También decreció la incidencia de morbilidad neonatal, pero las anomalías congénitas y la macrosomía aún constituyen un porcentaje significativo de la morbilidad total. (7)

En 1979, un Comité Internacional, bajo la dirección del NATIONAL DIABETES DATA GROUP, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, estableció la clasificación actual de la diabetes mellitus (Cuadro No.1) (2)

Desde 1943, la Dra. White propuso una clasificación de la diabetes en el embarazo en base a: edad, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, necesidad o no de insulina, presencia o no de vasculopatía. Esta clasificación, se ha modificado en la actualidad (Cuadro No.2) (2). Posteriormente, Pendersen, comprobó que existían signos de mal pronóstico para la viabilidad del producto, entre los que se incluyen: pielonefritis, precoma o acidosis grave, toxemia y negligencia de las pacientes. (2)

CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS

---

a. Diabetes Mellitus:

1.- Tipo 1: Insulino-dependiente

2.- Tipo 2: No insulino dependiente:

a) Con obesidad

b) Sin obesidad

c) Diabetes del adulto en jóvenes

3.- Diabetes secundaria: (Inducidas por drogas, hormonas o síndromes genéticos)

b. Diabetes gestacional

c. Intolerancia a la glucosa

---

## Cuadro No. 2

### CLASIFICACION DE WHITE,MODIFICADA EN DIABETES Y EMBARAZO

---

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Diabetes gestacional: | Curva de tolerancia a la glucosa anormal, pero se conserva la euglucemia con dieta , o bien, si la dieta sola es insuficiente y se requiere insulina. |
| Clase A:              | Control con dieta independientemente de la edad de inicio y duración.   |
| Clase B:              | Inicio después de los 20 años de edad o duración menor de 10 años.  |
| Clase C:              | Inicio entre los 10 y los 19 años o duración de 10 a 19 años.   |
| Clase D:              | Inicio antes de los 10 años de edad, con duración de 20 años ó más. Retinopatía o hipertensión arterial no preecláptica.                              |
| Clase R:              | Retinopatía proliferativa o hemorragia vitrea.  |
| Clase F:              | Nefropatía con proteinuria de 500 mg/día ó más  |
| Clase RF:             | Consiste en los criterios R y F   |
| Clase H:              | Cardiopatía aterosclerótica, clínicamente manifiesta.   |
| Clase T:              | Transplante renal previo.   |

---

## EPIDEMIOLOGIA

Ocurre diabetes manifiesta durante el embarazo en una de cada 1000 mujeres embarazadas.

El predominio de diabetes gestacional, varía entre el 1 y el 3% y es mucho más elevada en poblaciones seleccionadas (7).

Está bien establecido que las complicaciones en la diabetes mellitus insulino-dependientes, durante el embarazo están incrementadas, por ejemplo: las malformaciones congénitas, en comparación con la población en general. La frecuencia de anomalías congénitas mayores en la diabetes gestacional es descrita en un 6 a 10%. (12)

Las lesiones cardíacas están presentes en aproximadamente 50% de las malformaciones congénitas mayores de los hijos de madres diabéticas, y la mayoría de las lesiones incluyen afección del septum y de los grandes vasos.

La hipocalcemia neonatal, definida como la concentración sérica de calcio menor de 8 mg/dl, ocurre en aproximadamente 50% de los hijos de madres diabéticas. (13)

La cetoacidosis está asociada con un incremento en el riesgo de pérdida fetal, con un índice de mortalidad fetal de un 30% además de disminuir el desarrollo neurofisiológico del infante. (14)

En 30-50% de los infantes de madres con diabetes insulino-dependientes se han reportado hipocalcemia. (15)

## FISIOPATOLOGIA

En el embarazo normal, el feto ejerce un importante impacto sobre los ajustes metabólicos maternos durante el embarazo, mediante la dependencia continua y total de la energía materna para mantener su crecimiento.

La glucosa atraviesa con facilidad la placenta por difusión facilitada y es el combustible primario requerido por el feto. Los aminoácidos son transportados en forma activa, se utilizan para la síntesis de proteínas, y en cierta medida son catabolizados para la producción de energía.

Los ácidos grasos son transferidos en cantidades limitadas para la síntesis de tejidos, pero los cuerpos cetónicos atraviesan libremente la placenta por difusión, y las enzimas necesarias para la oxidación de la cetona están presentes en el cerebro y el hígado fetales. Las hormonas maternas, como la insulina, glucagón y la hormona de crecimiento, no atraviesan la placenta; por lo tanto, en el feto estas hormonas son propias.

Las alteraciones metabólicas maternas después de la alimentación incluyen hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento de la supresión de glucagón, disminución de la sensibilidad a la insulina e hipertrigliceridemia.

En el embarazo diabético, como resultado de la resistencia periférica a la insulina, los valores de glucosa plasmática después de la administración exógena de glucosado de nutrientes mixtos, están aumentados significativamente. Por lo tanto el embarazo representa un stress diabetogénico severo que puede precipitar diabetes gestacional en la mujer susceptible o aumentar en forma

desproporcionada la cantidad de la insulina exógena requerida por pacientes con función deficiente de las células Beta. Se producen alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos; incluso en diabéticas gestacionales leves. La evolución de la diabetes materna durante el embarazo varía, según el período de gestación.

Los requerimientos de insulina en la paciente que depende de esta hormona, en realidad pueden disminuir durante el comienzo del embarazo y la hipoglicemia puede ser común por flujo secundario de sustrato hacia el feto y por reducción de la ingesta a causa de las náuseas y vómitos provocados por los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (7).

No se ha definido claramente un solo mecanismo patogénico para explicar los diversos problemas observados en los lactantes de madres diabéticas.

De todas maneras, muchos de los efectos se pueden atribuir al control metabólico materno (glucosa). Pedersen, puso de relieve las relaciones entre la concentración materna de glucosa y la hipoglicemia neonatal. Su hipótesis simplificada, reconocía que la hiperglicemia materna era paralela a la hiperglicemia fetal que estimulaba el páncreas fetal y daba por resultado hipertrofia de las células insulares e hiperplasia de las células Beta con aumento de su contenido de insulina. Al separarse el feto de la madre carece del apoyo de la transferencia placentaria de glucosa, y como resultado experimenta hipoglicemia neonatal.

La hiperinsulinemia intrauterina, afecta diversos sistemas orgánicos, incluso la placenta. La insulina actúa como hormona anabólica primaria del crecimiento y el

desarrollo del feto y dá por resultado visceromegalia (en especial, de corazón e hígado) y macrosomía. En presencia de exceso de sustrato (glucosa), ocurre aumento de la síntesis y depósito de grasa durante el tercer trimestre. La macrosomía fetal, se manifiesta como aumento de la masa corporal y la masa muscular, lo mismo que como organomegalia, pero no como aumento de tamaño del cerebro o los riñones (7).

No se conocen por completo los mecanismos patogénicos responsables de la hipocalcemia. En general, se coincide en que la respuesta de la hormona paratiroidea (PTH) a la hipocalcemia está disminuída en los hijos de madres diabéticas, en comparación con los niveles normales, pero se desconoce la etiología del estado hipoparatiroideo neonatal.

Cada vez se resalta más la deficiencia de magnesio, porque se sabe que la hipomagnesemia suprime la función paratiroidea. Esta hipótesis es apoyada por hallazgos de niveles reducidos de magnesio en los embarazos diabéticos y por niveles séricos bajos de magnesio en hijos de madres diabéticas, asociados con disminución de la función paratiroidea (7).

También se incriminaron la hiperfosfatemia, el metabolismo defectuoso de la Vitamina D, la hipoglucagonemia, el hipercalcitonismo y el aumento de la hormona de crecimiento; pero estas hipótesis no fueron sustanciadas.

El hiperinsulinismo fetal endógeno, ha sido considerado como el factor etiológico mas probable, responsable de la enfermedad de membrana hialina. Esta hipótesis se basa en estudio de animales *in vitro*, que demuestran que la insulina antagoniza la acción normal del cortisol en la síntesis de surfactante, bloqueando

o disminuyen el número de receptores pulmonares de los glucocorticoides o inhibiendo enzimas claves en la síntesis de fosfolípidos. También se demostró que la insulina entorpece la maduración pulmonar y retrasa la aparición de los cuerpos laminares en el estrato de pulmón de rata; tal vez, mediante la disminución de la disponibilidad de sustrato, mediante la estimulación de la síntesis de glucógeno o la inhibición de la glucogenólisis.

También se mencionó la remoción rápida de la lecitina pulmonar por el polihidramnios y la mayor respiración fetal a partir de estudios en monos rhesus preñadas con diabetes, inducida por estreptozocina que demuestran concentraciones pulmonares reducidas de lecitina a pesar de la existencia de relaciones elevadas de L/E en el líquido amniótico. Por lo tanto, la evaluación de la maduración pulmonar es esencial para la prevención de la enfermedad de la membrana hialina en los hijos de madres diabéticas.

En las madres diabéticas de clases A, B y C se observa maduración tardía de la síntesis de surfactante, y ésta es acelerada en las madres de las clases D a F. (7)

En los HMD, pueden observarse diversas anomalías hematológicas. Estas incluyen aumento en la masa eritrocitaria, hiperviscosidad, hiperbilirrubinemia, trombosis, aumento de la agregación plaquetaria, niveles elevados de eritropoyetina plasmática y defectos leves de la coagulación. Además, los HMD, tienen niveles elevados de Hb glucosilada y de Hb fetal glucosilada (Hb F1) y una demora en el cambio de la producción de  $\alpha$ -globina fetal a B-globina. La demora puede deberse a la hiperinsulinemia fetal.

Los niveles de bilirrubina son ligeros, pero significativamente más elevados en los HMD, que en los controles normales de edad gestacional y peso similares.

Peevy y Cols. informaron que solo los niños GEG de diabéticas, tienen mayor riesgo de hiperbilirrubinemia y que la concentración de carboxihemoglobina, un indicador de la hemólisis es más elevada en estos niños. También, se demostró disminución de la depuración y aumento de los índices de producción de la bilirrubina, mediante la medición de la excreción del monóxido de carbono pulmonar. (7)

La policitemia en los HMD, se ha atribuido a los niveles aumentados de eritropoyetina secundaria a la hipoxia intrauterina crónica por disminución de la perfusión placentaria, causada por la microangiopatía que afecta a la vasculatura uterina.

La multiplicidad de sistemas orgánicos susceptibles a los efectos teratogénicos de la diabetes, indican que la acción teratogénica de la enfermedad es generalizada, y suele producirse antes de la séptima semana de gestación.

Es poco probable que los factores genéticos sean determinantes porque la incidencia de anomalías en padres diabéticos no difiere de la población normal y no se observa un aumento aparente en las anomalías cromosómicas o haplotipos específicos de histocompatibilidad HLA. Además la variedad de malformaciones, los numerosos sistemas orgánicos afectados y la falta de repetición de malformaciones idénticas en embarazos sucesivos, no sugieren una hipótesis genética.

Se han mencionado algunas drogas, como los hipoglucemiantes orales, los estrógenos y los progestágenos como agentes teratogénicos; pero no se demostró su intervención como mecanismos patogénicos. La insulina materna no atraviesa la placenta y no existen evidencias que indiquen que la insulina fetal esté presente en la embriogénesis temprana (7).

ASPECTOS CLINICOS Y METABOLICOS DE LOS HMD.- La hipoglicemia se define como un nivel de glucosa en sangre, menor de 35mg/dl. en un recién nacido de pretérmino o de término. Está presente en hasta el 40% de los HMD, con mayor frecuencia en los RN macrosómicos. Por lo general, se presenta una a dos horas después del parto. De acuerdo con Pedersen, el flujo transplacentario de glucosa se termina al nacer y dadas las altas concentraciones de insulina plasmática, los niveles de glucosa en sangre, caen. Las madres con niveles de glucosa bien controladas, tienen menos recién nacidos con hipoglicemias. La hipoglicemia en los lactantes PEG, nacidos de madres con enfermedad vascular diabética, es debida a la disminución de los depósitos de glucógeno; éste aparece de seis a 12 horas después del parto.

La hipocalcemia se define cuando existen niveles séricos de calcio menor de 8 mg/dl. asociadas con síntomas o menores de 6 mg/dl, sin síntomas; o a un nivel de calcio ionizado menor de 3 mg/dl. La incidencia es de hasta un 50% de los HMD. La magnitud de la hipocalcemia está relacionada con la gravedad de la diabetes materna e involucra una función disminuída de las glándulas paratiroides. Los niveles de calcio sérico, son más bajos a las 24-72 horas de edad.

Se han mencionado algunas drogas, como los hipoglucemiantes orales, los estrógenos y los progestágenos como agentes teratogénicos; pero no se demostró su intervención como mecanismos patogénicos. La insulina materna no atraviesa la placenta y no existen evidencias que indiquen que la insulina fetal esté presente en la embriogénesis temprana (7).

ASPECTOS CLINICOS Y METABOLICOS DE LOS HMD.- La hipoglicemia se define como un nivel de glucosa en sangre, menor de 35mg/dl. en un recién nacido de pretérmino o de término. Está presente en hasta el 40% de los HMD, con mayor frecuencia en los RN macrosómicos. Por lo general, se presenta una a dos horas después del parto. De acuerdo con Pedersen, el flujo transplacentario de glucosa se termina al nacer y dadas las altas concentraciones de insulina plasmática, los niveles de glucosa en sangre, caen. Las madres con niveles de glucosa bien controladas, tienen menos recién nacidos con hipoglicemias. La hipoglicemia en los lactantes PEG, nacidos de madres con enfermedad vascular diabética, es debida a la disminución de los depósitos de glucógeno; éste aparece de seis a 12 horas después del parto.

La hipocalcemia se define cuando existen niveles séricos de calcio menor de 8 mg/dl. asociadas con síntomas o menores de 6 mg/dl, sin síntomas; o a un nivel de calcio ionizado menor de 3 mg/dl. La incidencia es de hasta un 50% de los HMD. La magnitud de la hipocalcemia está relacionada con la gravedad de la diabetes materna e involucra una función disminuída de las glándulas paratiroides. Los niveles de calcio sérico, son más bajos a las 24-72 horas de edad.

Un nivel de magnesio sérico menor de 1.52 mg/dl en cualquier recién nacido, es una indicación de hipomagnesemia. Está relacionada con la hipomagnesemia materna y a la gravedad de la diabetes materna.

La taquipnea transitoria del recién nacido ocurre especialmente luego de una cesárea electiva. Esta alteración puede requerir o no tratamiento con oxígeno y por lo general, responde a las 72 horas de edad.

La miocardiopatía aparece en hasta el 29% de los HMD. Se produce en forma secundaria a los depósitos aumentados de grasa y glucógeno en el miocardio y puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva.

La trombosis de la vena renal es una complicación rara, probablemente debida a hiperviscosidad, hipotensión o coagulación intravascular diseminada.

Por lo común se diagnostica por ultrasonido y puede presentarse por hematuria y una masa abdominal. (16)

## OBJETIVOS

### General.-

Conocer la epidemiología e incidencia de las alteraciones clínicas y metabólicas de los recién nacidos, hijos de madre diabéticas (HMD), en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el período comprendido del 1 de mayo de 1996 al 30 de abril de 1998.

### Particulares.-

- Conocer las malformaciones congénitas mayores y menores más frecuentes en los HMD de nuestra población.
- Conocer la morbimortalidad de los HMD en el HIES.
- Determinar promedio de estancia hospitalaria de los HMD en el HIES.

## MATERIAL Y METODOS

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, se revisaron los expedientes de recién nacidos, hijos de madres diabéticas, correspondientes al período comprendido entre el 1 de mayo de 1996 al 30 de abril de 1998.

Se analizaron las variables de todos los recién nacidos, hijos de madre diabética, que incluyeron antecedentes perinatales, maternos y patológicos, relacionados con la diabetes y no otros antecedentes no patológicos. Estas variables incluyen:

- Tipo de diabetes
  - Antecedentes familiares de diabetes
  - Procedencia
  - Edad de la madre
  - Medio socioeconómico
  - Escolaridad
  - Estado civil
  - Gestas
  - Evolución de la diabetes
  - Historia de macrosomía
  - Patologías asociadas a la madre.
  - Control prenatal
  - Amenaza de parto pretérmino
  - Amenaza de aborto
- Sexo del recién nacido
  - Apgar
  - Silverman
  - Peso y talla
  - Complicaciones en el recién nacido
  - Malformaciones asociadas
  - Exámenes de laboratorio (BHC, electrolitos séricos, glicemia)
  - Rx. de tórax
  - Tx. de complicaciones
  - Estancia hospitalaria
  - Toxicomanías
  - Alta.

- Infecciones
- Antecedente de toxemia
- Vía de nacimiento
- Edad gestacional (Capurro)
- Período intergenésico

## GRUPO DE ESTUDIO

Todos los recién nacidos hijos de madres diabéticas, que fueron atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el período comprendido del 1 de mayo de 1996 al 30 de abril de 1998.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

Todos los recién nacidos que fueron atendidos en el HIES, y que no son hijos de madres con diabetes mellitus en el período de estudio.

## CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los recién nacidos hijos de madres diabéticas, que fueron atendidos en el HIES, en el período comprendido del 1 de mayo de 1996 al 30 de abril de 1998

## CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Observacional

Descriptivo

Retrospectivo

Transversal

## RESULTADOS

En el período comprendido del 1 de mayo de 1996 al 30 de abril de 1998, se registraron en el HIES, en el Servicio de Neonatología, 33 recién nacidos hijos de madres diabéticas, lo cual representa una tasa de morbilidad de 308: 1 (un HMD, por cada 308 nacimientos).

De los 33 recién nacidos estudiados, se registraron 20 pacientes del sexo femenino (60.6%) y 13 (39.4%) pacientes del sexo masculino; con una relación de 1.7:1, a favor del sexo femenino.

28 recién nacidos (84.8%), fueron evaluados como de término, según la valoración de la edad gestacional por Capurro, y sólo cinco pacientes (15.2%), fueron pretérminos.

Se evaluó el peso de todos los recién nacidos en relación con la edad gestacional con las gráficas de la Dra. Lubchencko; obteniéndose 20 niños (60.6%), con peso adecuado para su edad gestacional y 13 niños (39.4%) con peso grande para su edad gestacional (macrosómicos).

El peso que predominó fue el de 3501-4000 grs. en 11 pacientes (33.3%); seguido de 10 pacientes con peso entre los límites de 4001-4500 grs., lo que representa 30.3%.

El tipo de diabetes encontrado en la madre, según la clasificación de White más frecuente, fue la diabetes gestacional con 14 casos (42.4%), seguida de la diabetes Clase B en 12 casos (36.3%); luego la diabetes Clase C, con cinco casos (15.3%) y, finalmente la diabetes Clase A, con dos casos (6%).

Según la Clasificación DATA GROUP, el tipo de diabetes en estas madres más frecuente encontrada, correspondió también a la diabetes gestacional con 14 casos (42.4%); seguida de la diabetes Tipo II con 13 casos (39.3%) y finalmente la diabetes Tipo I con seis casos (18.3%). Cabe mencionar además, que de las pacientes diabéticas Tipo II, siete fueron obesas (IIa).

Dentro de los antecedentes ginecoobstétricos, la edad materna osciló mayormente entre adultos jóvenes de 20 a 24 años de edad, siendo ocho pacientes (24.2%); tres pacientes oscilaron entre los 15-19 años de edad (9%); seis pacientes entre las edades de 25-29 años (18.1%); ocho pacientes entre las edades de 30-34 años (24.2%); siete pacientes entre los 35-39 años (21.2%), y solamente una paciente (3%) de 40 años de edad.

Cabe mencionar que de las 33 madres de los pacientes, 18 (54.5%) fueron multigestas; nueve, fueron secundigestas (27.2%) y seis pacientes primigestas (18.1%).

Observando además que del total de las madres, 29 (87.8%) llevaron un control prenatal adecuado; tres pacientes llevaron un control irregular (9%), con menos de seis consultas de control y, sólo una paciente (3%), no llevó control prenatal, prevaleciendo que el 45.4% de las madres tuvieron educación primaria. El 48.4%, tuvieron educación secundaria y sólo el 6% fueron profesionistas.

25 pacientes (75.7%) pertenecieron a un nivel socioeconómico bajo, y ocho pertenecieron a un nivel medio (24.3%). Siendo el estado civil casada en 19 madres (57.5%); la unión libre en 10 casos (30.5%); dos solteras (6%); una viuda

(3%); y una divorciada (3%). Es importante mencionar que de las 33 pacientes en 20 casos (60%), se reportó el antecedente familiar de diabetes mellitus.

En cuatro pacientes de las 33 madres, se reportó tabaquismo positivo (12.1%); alcoholismo positivo en una madre (3%); y, un caso (3%) se reportó adicción a la marihuana, cocaína y otras toxicomanías.

Encontramos que 31 pacientes (93.9%), cursaron con patología durante el embarazo, prevaleciendo infección de vías urinarias en nueve de los casos (27.2%); presentando ocho de las pacientes toxemia (24.2%); tres pacientes presentaron cervicovaginitis (9%); cinco pacientes presentaron hipertensión arterial esencial (15.1%) y, tres pacientes presentaron amenaza de parto pretérmino (9%), así como también una paciente presentó hipertiroidismo primario.

En la mayoría de los niños, la vía de nacimiento fue por cesárea en 30 casos (90.9%), y sólo tres niños (9.1%) nacieron por vía vaginal. Cabe mencionar que sólo se reportó un caso con historia de macrosomía en el embarazo previo.

Encontramos que de los 33 niños, cinco (15.1%), presentaron un Apgar menor de 7 al minuto. El 100% presentó un Apgar mayor de 7 a los cinco minutos. Sólo cinco niños, presentaron un Silverman Andersen de 1-2 a los 10 minutos de nacido.

Dentro de las complicaciones asociadas, registradas en los recién nacidos, se encontraron en primer lugar la hiperbilirrubinemia en ocho casos (24.0%); policitemia en siete casos (21.0%); taquipnea transitoria en cinco casos (15%); enterocolitis en cinco casos (15%); asfixia moderada en cuatro casos (12%);

sepsis neonatal temprana en dos casos (6%); enfermedad de membrana hialina en un caso (3%); endocarditis infecciosa en un caso; neumonía intrauterina y asfixia severa un caso, cada uno, respectivamente. Siendo importante también mencionar, que de los 33 pacientitos, sólo siete (21%) no presentaron ninguna complicación.

Dentro de las malformaciones mayores registradas, sólo encontramos que un pacientito presentó miocardiopatía hipertrófica asociada a persistencia del conducto arterioso, y otro pacientito presentó PCA, asociada a CIA.

Las malformaciones menores reportadas fueron: un niño con displasia acetabular, y otro niño con apéndices preauriculares en forma bilateral.

La estancia hospitalaria registrada fué en un 51.5% (17 casos) de uno a tres días; siendo ésta la más predominante; seguida de nueve casos (27.2%), que estuvieron de cuatro a siete días de estancia; y en siete casos (21.3%), más de siete días de estancia.

Los trastornos metabólicos y bioquímicos con los que cursaron los pacientes, fueron los siguientes: 20 de los 33 niños presentaron hipoglicemia (glucosa menor de 35 mg/dl); lo cual representa el 60.6%, cabiendo mencionar que de éstos, cinco (15%) casos fueron sintomáticos y los otros 15 casos, fueron asintomáticos.

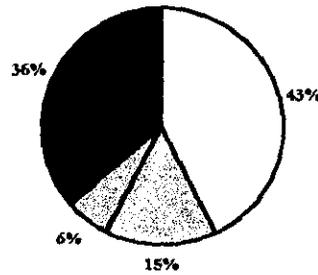
Se presentó hiponatremia (Na menor 135 Meq/l) en sólo un pacientito (3%) de los 33 niños. Hipocalcemia en tres niños (9%) (Calcio menor de 8.9 Meq/l).

Debido a que no existía reactivo para los niveles séricos de magnesio en la mayoría de los casos, sólo se reportó en dos niños los niveles de éstos dos, dentro de parámetros normales (1.5-2 Meq/l).

No se reportaron alteraciones de Potasio., la leucocitosis se reportó en dos casos (6%). No se reportaron alteraciones en los valores de plaquetas.

En siete casos se reportó policitemia (21%) (Hto. mayor de 65%), y en ocho casos, hiperbilirrubinemia (24%). No se reportaron casos de anemia.

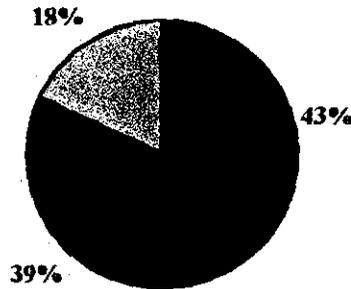
## Datos Generales Clasificación de White



|   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> D. Gestaciona 14 casos<br><input type="checkbox"/> Clase A 2 casos | <input type="checkbox"/> Clase C 5 casos<br><input type="checkbox"/> Diabetes Clase B 12 casos |
|---|--|

**Gráfica 1**  
*Hijo de madre diabética según el tipo de diabetes materna (white)*

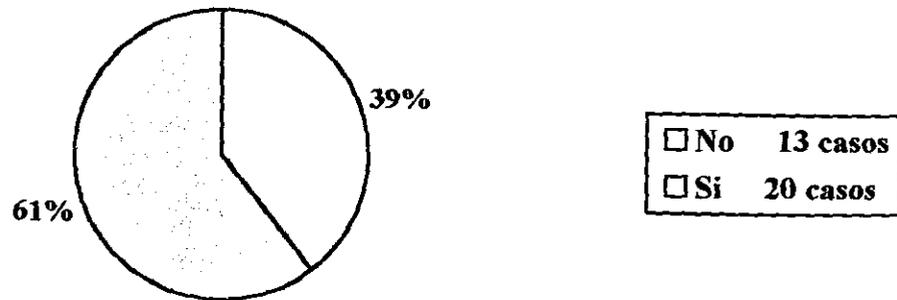
## Clasificación de Data Group



|  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> D. Gestacional 14 casos | <input type="checkbox"/> Diabetes Tipo II 13 casos | <input type="checkbox"/> Diabetes tipo I 6 casos |
|--|--|--|

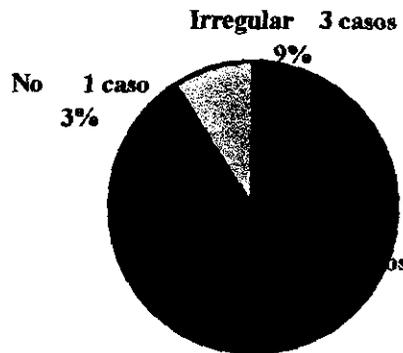
**Gráfica 2**  
*Hijo de Madre Diabetes según el tipo de Diabetes Materna (Data Group)*

## Antecedentes Familiares de Diabetes



Gráfica 3

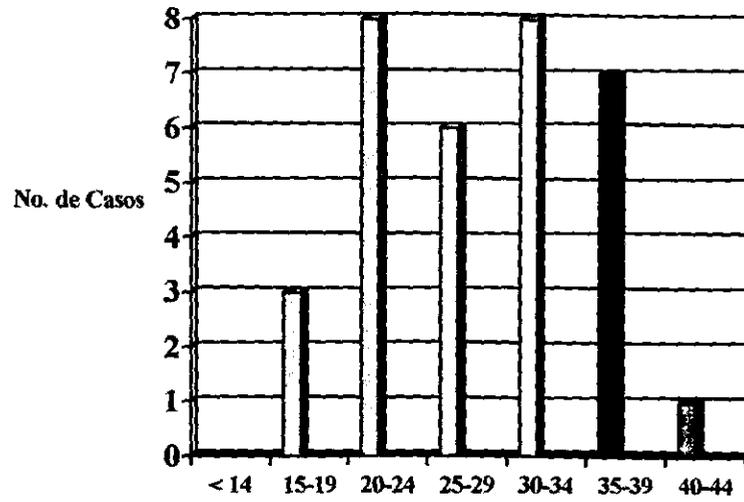
## Según el Control Prenatal



■ Si (adecuada) 29 casos ■ No 1 caso ■ Irregular 3 casos

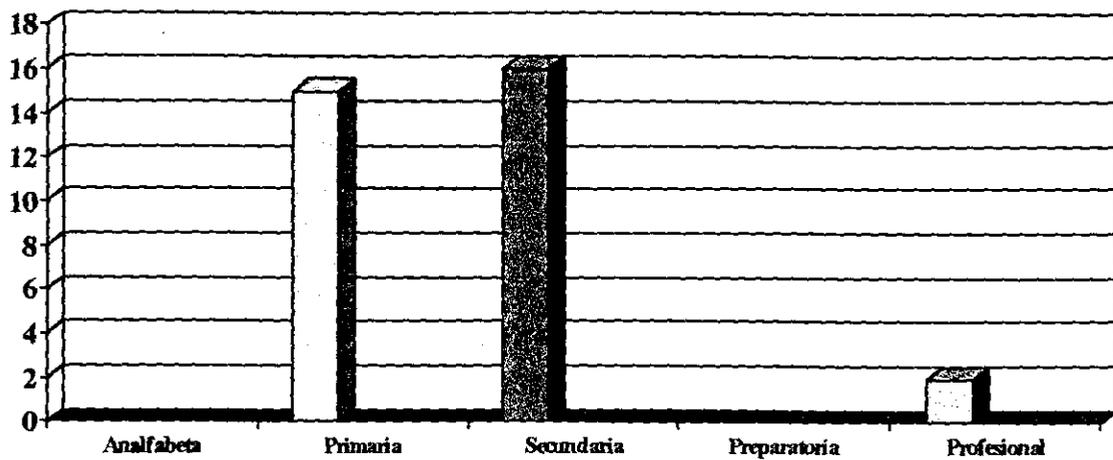
Gráfica 4

## Según la Edad de la Madre



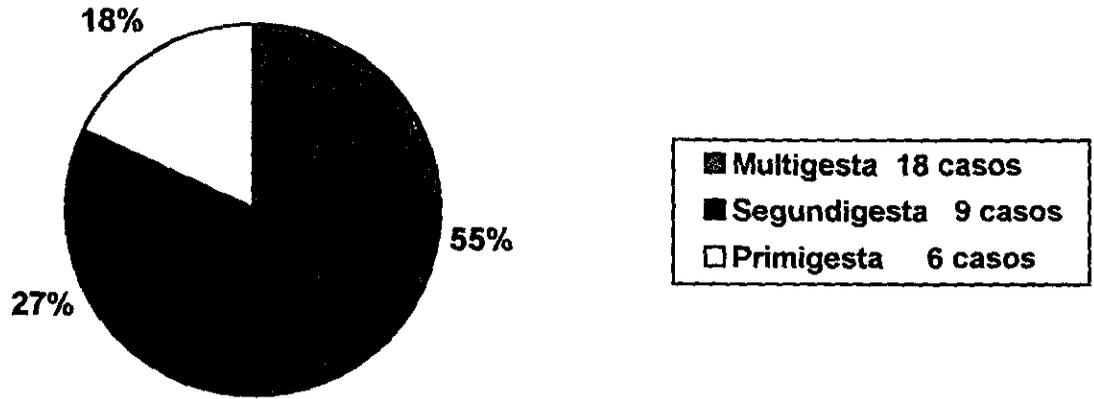
Gráfica 5

## ESCOLARIDAD



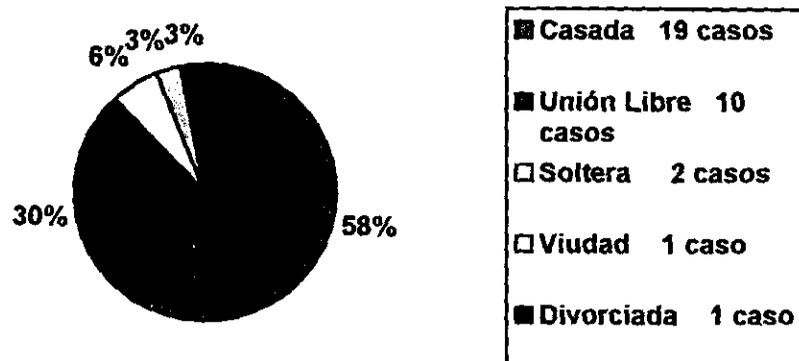
Gráfica 6

## Según Número de Gesta



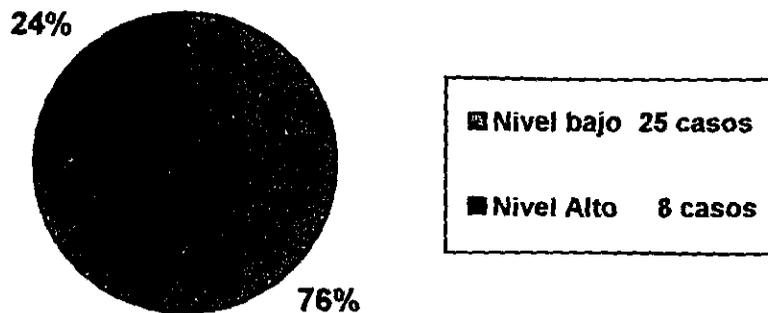
Gráfica 7

## Según el Estado Civil



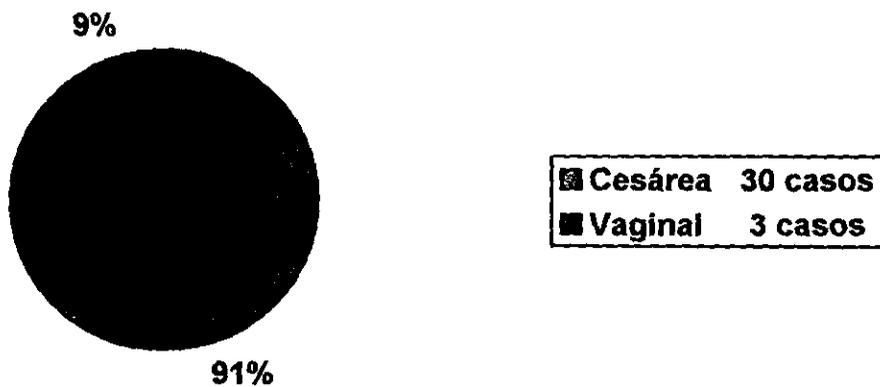
Gráfica 8

## Medio Socioeconómico



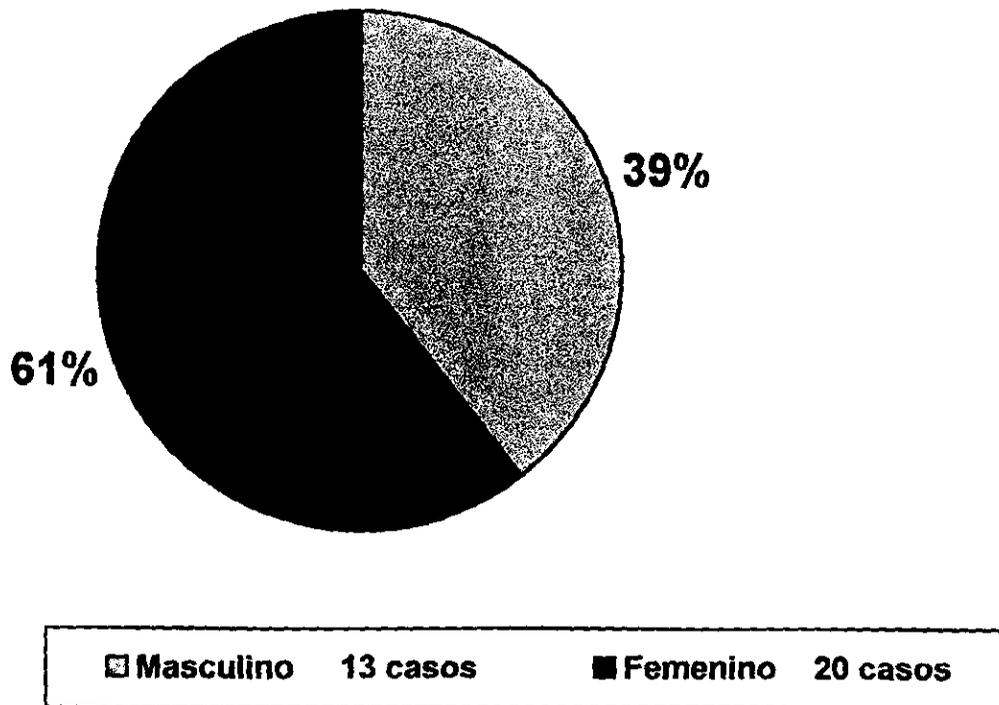
Gráfica 9

## Vía de Nacimiento



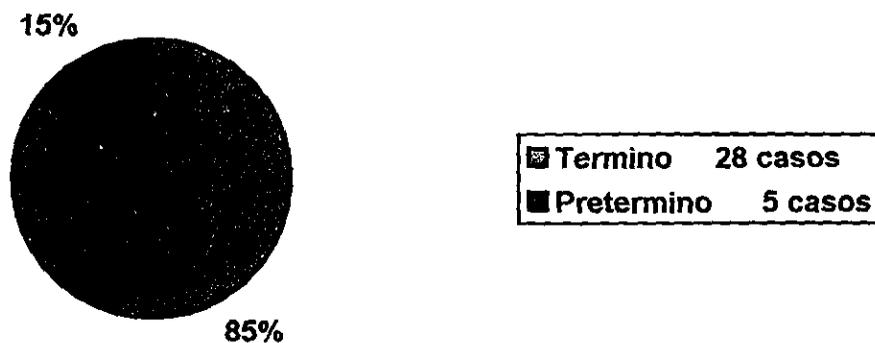
Gráfica 10

## Distribución por Sexo



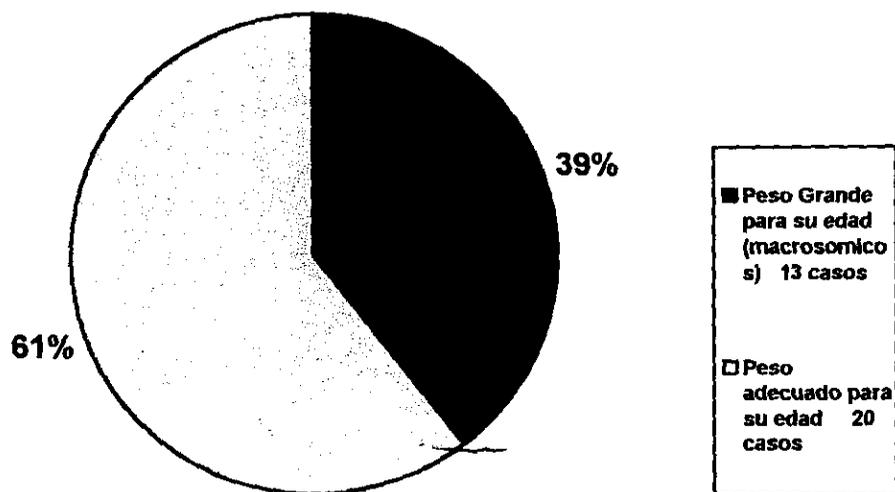
*Gráfica 11*

## Edad Gestacional por Capurro



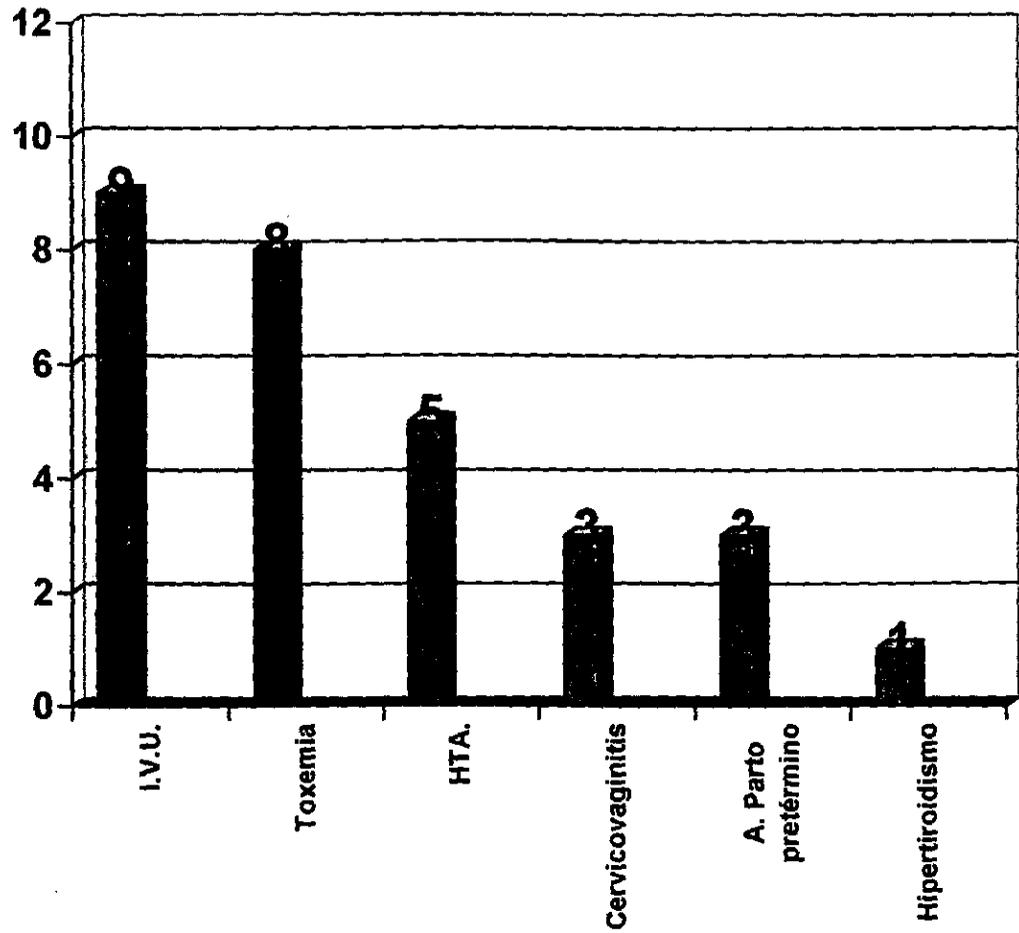
Gráfica 12

## Relación de Edad Gestacional con el Peso



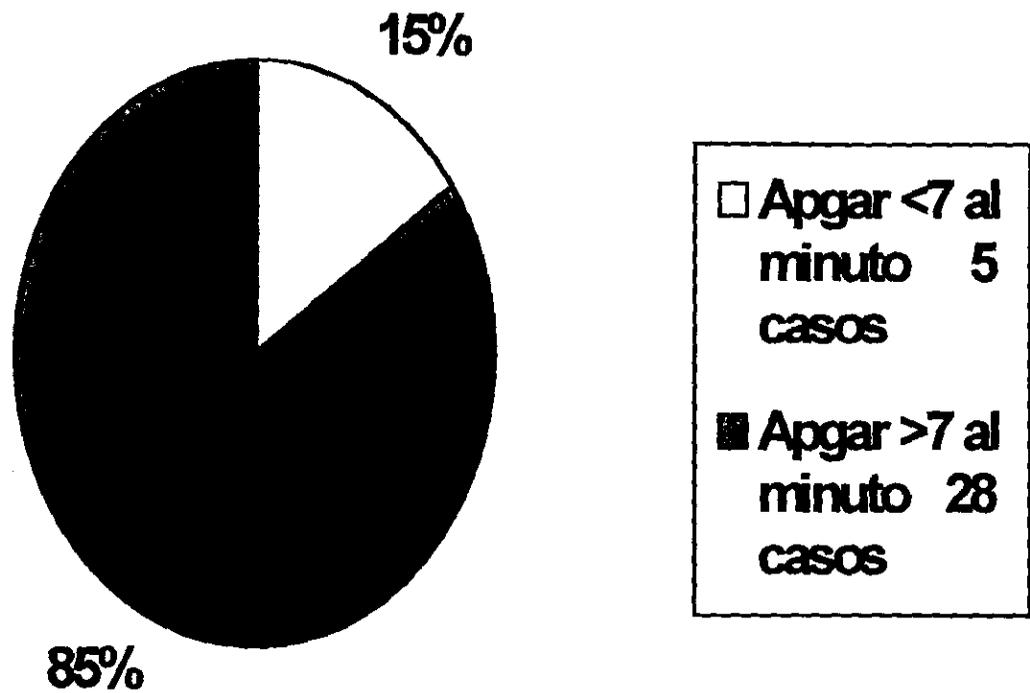
Gráfica 13

## Problemas durante el Embarazo



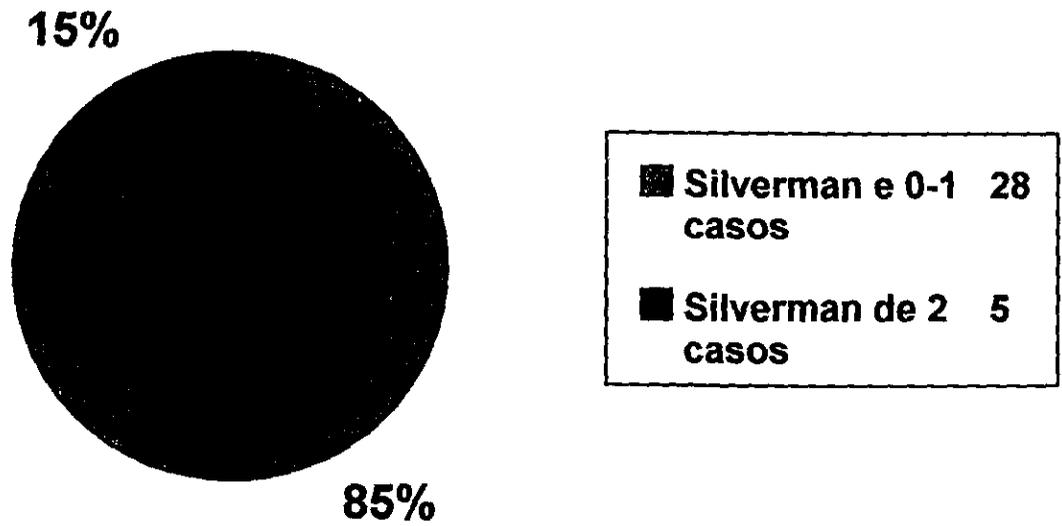
Gráfica 14

## Apgar de nacimiento



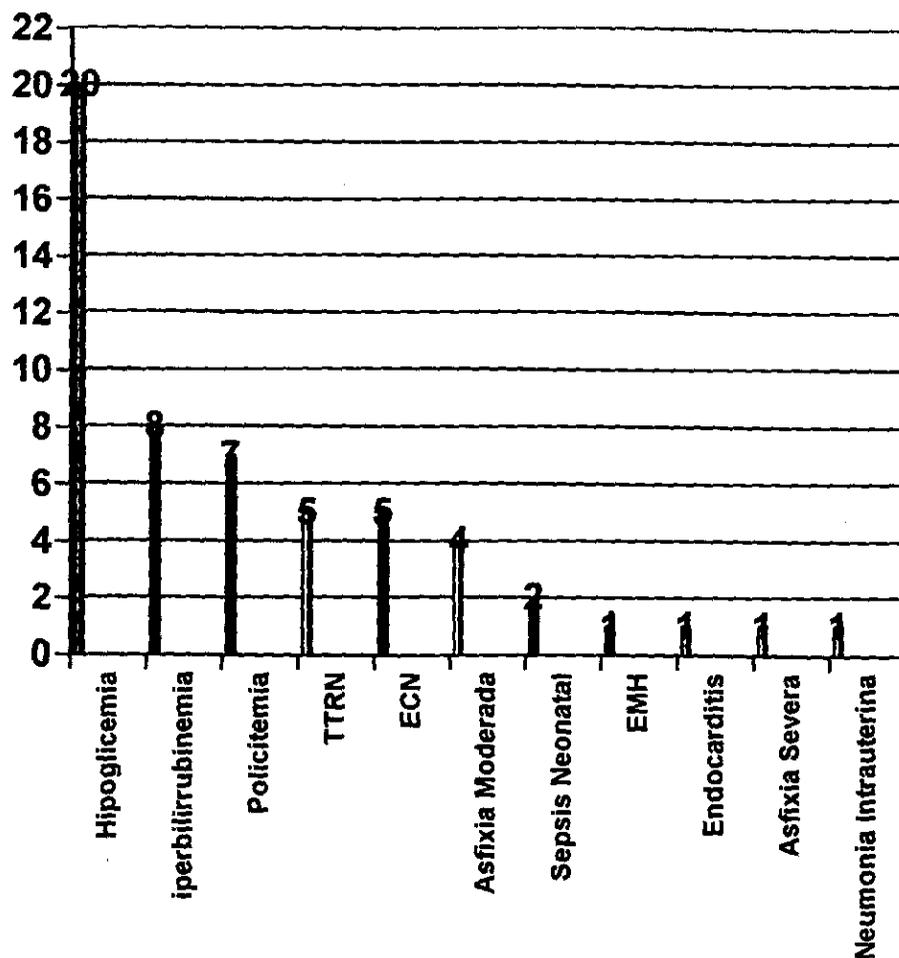
Gráfica 15

## Calificación de Silverman



Gráfica 16

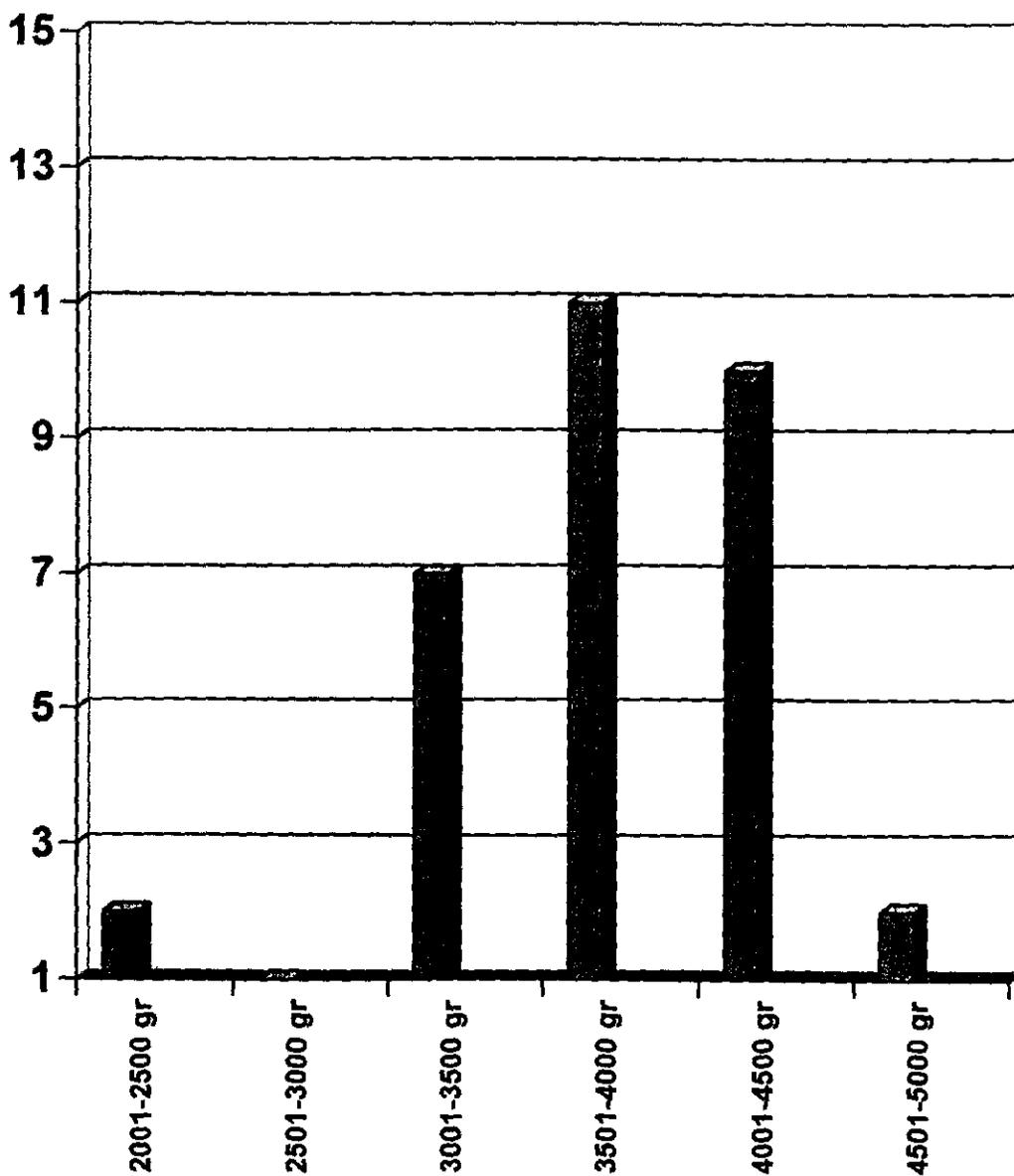
## Complicaciones Asociadas en el Recién Nacido



|                      |                            |                        |
|----------------------|----------------------------|------------------------|
| ■ Hipoglicemia 60.6% | ■ Hiperbilirrubinemia 24%  | □ Policitemia 21%      |
| □ TTRN 15%           | ■ ECN 15%                  | □ Asfixia moderada 12% |
| ■ Sepsis Neonatal 6% | □ E M H 3%                 | ■ Endocarditis 3%      |
| ■ Asfixia severa 3%  | □ Neumonía Intrauterina 3% |                        |

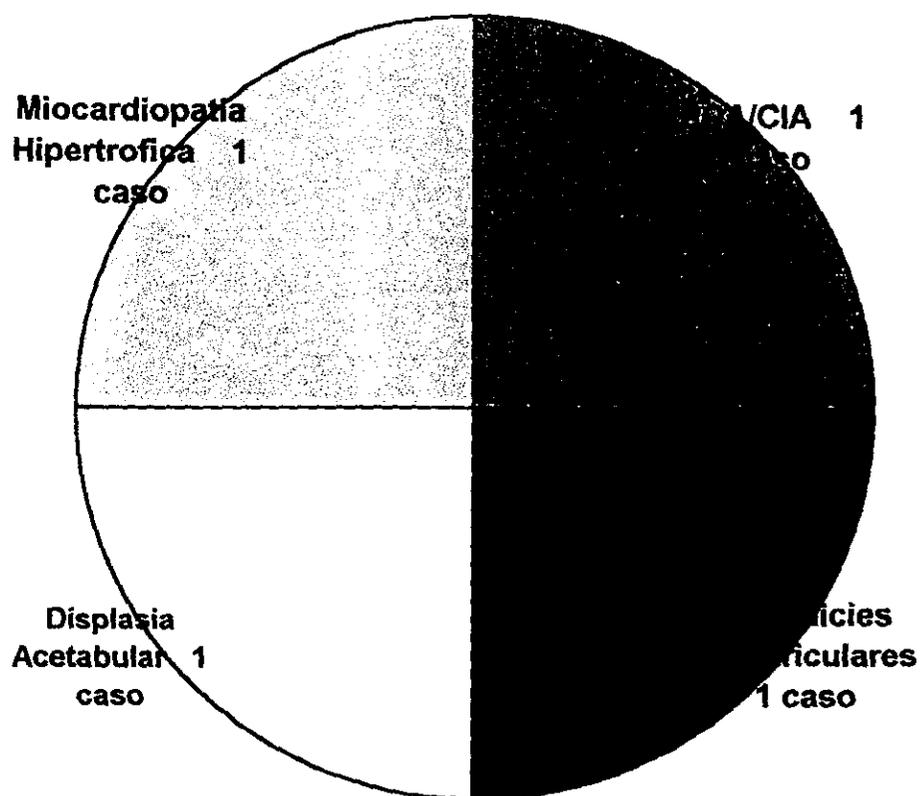
Gráfica 17

## Peso del Recién Nacido



Gráfica 18

## Malformaciones Asociadas en 4 casos



Gráfica 19

## DISCUSION

El análisis de la población que presentamos, son productos de madres en las que no se llevó control metabólico pregestacional, solo parte del gestacional. Dicho control se llevó en la mayoría de los casos en esta Institución, tomando en cuenta de que el mejor pronóstico de los HMD está relacionado con el control metabólico de las madres, tres meses antes de la gestación y durante todo el embarazo.

Está demostrado que la aplicación de alta tecnología logra reducir en esta patología la morbimortalidad perinatal a índices similares a los observados en la población general, por lo que está plenamente justificado que la diabética embarazada y su neonato sean referidos a centros perinatales de tercer nivel de atención.

Se conoce que las madres con diabetes gestacional, tienen productos de mayor peso, en comparación con las de diabetes mellitus tipo I o con diabetes mellitus tipo II y, las embarazadas diabéticas con complicaciones vasculares, tienen a productos pequeños para la edad gestacional.

Respecto al tipo de diabetes, en cerca de la mitad fué: gestacional (14 casos), seguida de la diabetes tipo II, llamándonos la atención que siete de las 13 pacientes tipo II fueron obesas. Las diabéticas tipo I, fue el tipo del que se reportaron menos casos. Estas cifras son similares a las reportadas por la literatura.

Los neonatos GEG y con PEG, hijos de madres diabéticas, son recién nacidos que por sus características se han asociado a mayores tasas de morbilidad y mortalidad. A ambos grupos se le han relacionado con mayor incidencia de asfixia al nacer. En nuestro estudio, observamos calificaciones de Apgar al primer minuto menor de siete en el 15% de los pacientes; siendo estadísticamente significativo para los recién nacidos con PEGEG.

Los problemas metabólicos más frecuentemente encontrados en nuestro estudio, fueron: hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, policitemia e hipocalcemia. Siendo la hipoglicemia estadísticamente significativa para los niños con PEGEG, en comparación con los recién nacidos por PAEG, resultado que coincide con lo reportado en la literatura.

Al HMD, se le ha asociado frecuentemente inmadurez pulmonar, debido a que el hiperinsulinismo altera y retarda el metabolismo del surfactante pulmonar. En este estudio observamos que solamente un niño presentó enfermedad de membrana hialina estadio I/II, presentándose en un recién nacido con PAEG, considerando que esta baja incidencia, es debido a la poca incidencia de niños con PBEG en este estudio.

El síndrome de dificultad respiratoria, conocido como taquipnea transitoria del recién nacido, se presentó en forma muy similar a la reportada en la literatura (15%), tomando en cuenta que el principal factor de riesgo para la aparición de esta patología, como lo es la vía de nacimiento, fue predominantemente por cesárea.

Otros de los aspectos relevantes de los HMD, es la incidencia de malformaciones congénitas. Los fetos que están sometidos a mayor riesgo son definitivamente los hijos de diabéticas insulino dependientes, en particular las madres con lesiones vasculares.

En nuestro estudio no se reportaron casos de madres con antecedentes de lesiones vasculares, es decir, no se reportaron casos de diabetes clases R, F, RF, ni H de la Clasificación de White; de tal manera que solo se reportaron dos casos con cardiopatía congénita (malformaciones mayores) y dos casos con malformaciones menores. En la actualidad, aún no se ha determinado con exactitud cual puede ser la etiología de estas alteraciones, ya que se ha relacionado con las cifras de Hb glucosilada, con los valores de glucosa durante la organogénesis, así como cetonas inhibitoras de somatomedina o hipoglicemia, sin llegar a conclusiones, ya que se piensa que probablemente sea de origen multifactorial. Cabe mencionar que estas malformaciones reportadas en nuestro estudio correspondieron a pacientes con PAEG.

En relación a la ictericia, existen datos que demuestran que en los HMD y en particular en los prematuros, hay aumento en la producción y retardo en la depuración de bilirrubina. Cabe señalar que en nuestro estudio el 15% (cinco casos) de los recién nacidos fueron prematuros, y la frecuencia de ictericia presentada es semejante a la informada por la literatura.

En nuestro estudio, reportamos una morbilidad alta de hasta un 78%, haciendo mención que de los 33 pacientes estudiados, sólo nueve no presentaron ninguna complicación. No se reportaron defunciones.

La estancia hospitalaria del HMD, se prolonga dependiendo del número y severidad de las complicaciones que se presentan. En nuestro estudio la estancia reportada en número de días, fue de 2-3 días en promedio, ya que en la mayoría de los niños, las complicaciones no fueron severas.

## CONCLUSIONES

La elevada morbimortalidad de los HMD, está en relación estrecha con el control pregestacional y gestacional de la madre. La detección temprana de diabetes en gestantes con factores de riesgo para dicha enfermedad implica un gran esfuerzo del personal de salud, con el fin de inducir una mejor educación en la población para que mediante un buen control prenatal, se logre disminuir la incidencia de complicaciones en el HMD. La tasa de morbilidad en nuestro estudio fue de un caso de HMD, por cada 308 nacimientos.

Se considera que es indispensable que la población en general, conozca los factores de riesgo para la diabetes mellitus. Es importante resaltar para los médicos de primer nivel, el buscar en forma intencionada factores de mal pronóstico. El control adecuado de peso en la gestación y el envío oportuno a un tercer nivel de la embarazada con diabetes mellitus, en quién no se deben escatimar esfuerzos para el control del embarazo.

El Pediatra y el Ginecoobstetra, deben estar concientes de que ante un buen control metabólico de la madre diabética se obtendrá un mejor porcentaje de morbimortalidad en estos niños.

Por lo anterior, como no se puede relacionar el incremento en la morbilidad observada en los neonatos con hipoxia detectada, durante el parto, antes del trabajo de parto, sino que más bien se relaciona en gran parte con la mecánica del parto, puede resultar de gran valor considerar una mejor identificación de los fetos macrosómicos antes de que nazcan y de determinar lo mejor que se pueda

las indicaciones para cesáreas en esos casos, con e fin de no prolongar la estancia hospitalaria en estos niños.

En el recién nacido hijo de madre diabética, por el gran riesgo de complicaciones que presenta, se debe de realizar una vigilancia estrecha de su función metabólica y hemodinámica en una UCIN, durante sus primeras 24-48 horas de vida.

En nuestro estudio, la complicación metabólica más frecuente fue la hipoglicemia con 20 casos (60.6%).

El tipo de diabetes en la madre más frecuente encontrada, fue la diabetes gestacional, tanto en la Clasificación de White, como en la Clasificación Data Group.

Sólo se reportaron dos casos con malformaciones mayores y dos casos con malformaciones menores.

La edad materna osciló mayormente entre adultos jóvenes de 20-24 años de edad, siendo ocho casos (24.2%), y en igual forma para las madres con edades Entre 30-34 años con ocho casos (24.2%).

La estancia hospitalaria en promedio fué de tres días, resaltando que el 51% de estos niños hijos de madre diabética permanecieron hospitalizados durante uno a tres días.

La posibilidad de teratogenesis por la insulina es muy remota; ya que se ha visto disminución de la incidencia en pacientes bien controlada con esta, además de que la insulina no atraviesa la barrera placentaria.

Finalmente, podemos concluir que el hijo de madre diabética, presenta peculiaridades; tanto en su fenotipo como en patología propia, una parte derivada de la hiperglucemia materna, pero otra debida a factores aún no plenamente establecidos; que hace que estos pacientes requieran de una vigilancia y atención especial de tipo preventivo y curativo; siendo el objetivo a lograr que la mujer diabética en edad fértil, sea controlada desde antes del embarazo, durante éste para una detección y tratamiento oportuno de las complicaciones; el parto sea decidido por el equipo perinatal con el mejor momento y vía de resolución y que el HMD, sea atendido por un Pediatra entrenado, que permita obtener los índices de morbimortalidad perinatal, similares a los reportados por la literatura.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rivera R; Barranco J; Mas M; Cardona P; Udaeta M: Hijo de madre diabética insulino dependiente. Boll. Med. Hosp. Infant 1993; 50: 321-327
- 2.- Corral V; Gómez G; Ablanado A; Canales P: Recién nacido hijo de madre diabética. Bol Med Hosp Infant 1991; 48: 78-87
- 3.- Plagemann A, Harder T, Kohlkoff R; Rohde W; Dorner G: Overweight and obesity gestational diabetes. Int J Obes 1997; 21: 451-456
- 4.- Stanley CA: Hiperinsulinism in infants and children. Pediatric Clin North Am 1997; 44: 363-374
- 5.- Tanzar F; Yazar H; Icagasioglu D: Blood glucose levels and hipoglicemia in full term neonates during the first 48 hours of life. J Pediatric 43: 58-60
- 6.- Shilynansky J; Fisher S; Cutz E; Perlman K; filler RM; Cheu H; Pena A: Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hiperinsulinemic hipoglycemia of the neonate? J Pediatr Surg 1997; 32: 342-346
- 7.- Avery G: Recién nacido hijo de madre diabética. Neonatología. Ed. Panamericana 3ª. Edición 1990: 351-365.
- 8.- Gaudier F; John C: Recurrence of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1992; 80: 755-758.
- 9.- Giuseppe R; Domenico A: Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type diabetes mothers. Am J Obstet Gynecol.1992; 80: 369-376

- 10.- Hassib N; Naji K: High incidence of down Syndrome in infants of diabetics mothers. Arch Dis Child 1997; 77: 242-244.
- 11.- Mimouni R; Reginald C: Pregnancy outcome in insulin dependent diabetes: Temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. Am. J Perinatol 1998; 5: 334-338
- 12.- Thomas J; Mark B; Phillip S : Prenatal detectin of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1996; 70: 1424-1428.
- 13.- Nimouni F; Loughhead J; Miodounik: Early neonatal predictors of neonatal hypocalcemia in infants of diabetics mothers: An epidemiologic study. Am J Perinatol 1990; 7: 203-206
- 14.- Clark K; Miodovnik M; Skillman C: Review of fetal cardiovascular and metabolics responses to diabetics insults in the pregnant ewe. Am J Perinatol 1998; 4: 312
- 15.- Demarini S; Mimouni F; Tsang C: Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: A randomized study. Am J Obstet Gynecol 1994; 83: 918.
- 16.- Gomella C: Hijo de madre diabética. Neonatología Ed. Panamericana. 2ª. Edición. Edit. Interamericana 1992: 285-290