

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DIVISION "CIENCIAS DE LA SALUD"
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MEDICAS
AREA DE PEDIATRIA

REGULACION GLUCEMICA Y PANCREAS
ENDOCRINO EN EL RECIEN NACIDO
NORMAL Y EN EL HIJO DE DIABETICA.
ESTUDIO FUNCIONAL Y EVOLUTIVO.

Memoria para optar al Grado de
Doctor en Medicina presentada
por Xavier Pastor Durán.

Barcelona, Abril de 1987

"El Hombre no sería capaz de verse a sí mismo, de una forma completa, fuera de la Humanidad, ni la Humanidad fuera de la Vida, ni la Vida fuera del Universo, ni el Universo fuera de Dios."

Pierre Teilhard de Chardin

"Pienso mil veces al día que mi vida externa e interna se basa en el trabajo de otros hombres, vivos o muertos. Siento que debo esforzarme por dar en la misma medida en que he recibido y sigo recibiendo."

Albert Einstein

A mis padres José-Luis y Montserrat, primeros maestros en todo, y también a aquellos que lo han sido a lo largo de mi vida. Esta Tesis es su fruto.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Manuel Cruz Hernández, Catedrático y Director de la Escuela de Pediatría de la Universidad de Barcelona. Por cuanto de él he aprendido en el Arte y Ciencia de curar las enfermedades de los niños, por su confianza, por inculcarme el deseo de hacer las cosas lo mejor posible y especialmente por enseñarme que Docencia va aparejada con renuncia y sacrificio.

Al Profesor Rafael Jiménez González, Catedrático de Pediatría de la Universidad de Barcelona y Jefe de Servicio del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Como Director de esta Tesis y responsable de la línea de investigación sobre el hijo de diabética ha sido un continuo estímulo y acicate en las disyuntivas, ofreciendo su consejo y su ayuda en todo momento.

A los Profesores Jesús González-Merlo y Xavier Iglesias Guiu, Catedráticos de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Barcelona por permitir mi acceso a toda la información necesaria y relativa a las madres de los niños estudiados.

Al Profesor Didac Ribas Mujal, Catedrático de Histología, Embriología General y Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona, en cuyo Departamento me inicié en tareas de disección e investigación biológica.

Al Dr. Rossend Obach Vidal, Profesor de Biofarmacia de la Universidad de Barcelona. De él he aprendido muchas cosas, difícilmente explicables aquí, pero sobre todo me ha enseñado la objetividad del razonamiento científico y de su mano di los primeros pasos para vencer el desafío generacional que me representaba la informática.

A las Doctoras Francisca Rivera Fillat y Roser Casamitjana Abella, Jefe de Servicio y Bióloga Adjunta del Laboratorio de Hormonal del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. En todo momento han resuelto los diversos problemas metodológicos que se han ido presentando a lo largo del desarrollo de este trabajo y sus apreciaciones de expertos en la materia han sido de gran utilidad.

A los Doctores Joan Lluís Vives Corrons y Josep Lluís Aguilar Bascompte, Jefe de Servicio y Médico Adjunto respectivamente del Laboratorio de Hematología, por ofrecerme su tecnología para las determinaciones de hemoglobinas glucosiladas.

A los Doctores Daniel Figuerola Pino y Teresa Micaló Durán, Jefe de Sección y Médico Colaborador respectivamente del Servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. El primero por sus consejos y a Teresa porque juntos hemos formado parte de ese equipo interdisciplinario necesario para una correcta asistencia a la madre diabética y a su hijo.

Al Doctor Alberto Leyva Hidalgo, Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, por comprender el esfuerzo que representa este trabajo, darle su valor y estimularme continuamente a progresar a pesar de las dificultades.

A cuatro Médicos Internos Residentes del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona : Pere Doménech Terricabras, Andrés Martínez Gutiérrez, Ofelia Cruz Martínez y Josep M^a Jorba Cremades. Ellos han confiado también en mi persona y en las posibilidades de investigación que abría esta Tesis Doctoral, me ayudaron en la recogida de muestras y ahora profundizan en este mismo terreno. Sus resultados servirán para aclarar muchas de las incógnitas que aun persisten aquí.

A la Srta. Ana Sáez Ortuño, Secretaria del Departamento de Pediatría, por ayudarme en la construcción de la infraestructura informática imprescindible hoy en día para realizar Investigación, por sus consejos y por tantas y tantas horas que juntos hemos pasado introduciendo texto y datos en el ordenador.

A todos los Médicos del Departamento de Pediatría por su afecto hacia mi persona y este trabajo. Quizá por una relación más próxima desearía citar especialmente los Profesores Santiago Ferrer-Pí, Francisco Rodríguez-Hierro, Francesc Botet Mussons, Antonio Palomeque Rico, y Josep Figueras Aloy, que fijó mi atención sobre los problemas aun no resueltos en el hijo de diabética. A todos ellos mi agradecimiento.

A las enfermeras, comadronas y auxiliares de Neonatología, Sala de Partos y Laboratorios del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Nunca han rechazado una petición de colaboración y han procurado facilitar en todo momento mi actuación. La lista sería interminable, pero desearía citar expresamente por su mayor dedicación a las Srtas. Ana Ciurana Cots, Montserrat Guillén Porta, Juana del Olmo Tronc, y a todos los turnos del Laboratorio de Urgencias. Me han ayudado, por el mismo orden que están citados, a realizar las extracciones, determinar los RIAS

hormonales, las hemoglobinas glucosiladas y las glucemias urgentes a cualquier hora del día o de la noche.

Quiero citar cinco amigos cuyas enseñanzas y ejemplo han sido muy importantes para mí. Adrià Gibert Perotti estimuló en mi infancia el interés por saber; Julio Pineda Blasco me hizo amigo de la Ciencia Matemática; el Pd. Pau Martí Vila, Sch. me describió el mundo de la Física y de la Química; el Dr. Joan Serratosa Sardà me enseñó el método experimental y el Dr. Ramón Rami Porta me mostró lo que vale la voluntad. Citaría a muchos más profesores y maestros, pero su extensión me lo impide. Creo que el mejor agradecimiento está en la dedicatoria de esta Tesis.

No puedo olvidar la colaboración de una serie de entidades que han ofrecido su soporte económico, en forma diversa, para sufragar parte de los gastos de esta Tesis. En primer lugar el Hospital Clínico y Provincial con una Beca R5 de Investigación durante el año 1985 y la Fundación Heinz Koch con otra ayuda económica en 1986. La Universidad de Barcelona otorgó una Beca AIUB para material, y los Laboratorios NOVO colaboraron ofreciendo desinteresadamente insulina porcina y abundante material bibliográfico.

Debo agradecer también la confianza que las madres y padres de los niños estudiados han depositado en mi trabajo al permitir su estudio tras ser informados de ello. Sin duda los resultados actuales y los que más adelante puedan ir apareciendo con motivo de otros trabajos de investigación en esta línea revertirán, en un mejor conocimiento y tratamiento de los recién nacidos.

Por último quisiera hacer una mención especial a los micrordenadores y a todos aquellos hombres que los han hecho posibles. Estoy seguro que de haber podido hablar, el ordenador con el que he realizado los gráficos, impresión y cálculos de esta Tesis (casi 7000 líneas de programación), hubiera respondido al igual que *HAL* : "*Tengo plena confianza en el éxito de la misión*". Indudablemente con su ayuda se nos ha abierto una nueva dimensión en la Investigación Científica. ; Ojalá sepamos aprovecharla para bien !.

Barcelona, 2 de Abril de 1987

INDICE

1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	1
1.1. JUSTIFICACION	2
1.1.1. MOTIVACION COMO TRABAJO DE TESIS DOCTORAL . .	2
1.1.2. EL RECIEN NACIDO DE MADRE CON DIABETES MELLITUS : UN PROBLEMA SANITARIO CRECIENTE . .	4
1.1.3. ESTADISTICAS ASISTENCIALES PROPIAS	6
1.1.4.- MORBI-MORTALIDAD DEL R.N. HIJO DE MADRE DIABETICA	12
1.1.5.- ASPECTOS AUN NO ACLARADOS	21
1.2. OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO	23
2. ADAPTACION METABOLICA MATERNO-FETAL Y DEL PERIODO NEONATAL INMEDIATO EN LA GESTACION NORMAL Y DIABETICA	25
2.1. NUTRICION Y CRECIMIENTO FETAL NORMAL	26
2.1.1. FASES DE LA GESTACION	27
2.1.2. CRECIMIENTO EMBRIONARIO Y FETAL	29
2.1.3. LA PLACENTA COMO ORGANO ACTIVO	31
2.2. ADAPTACION METABOLICA DURANTE EL EMBARAZO NORMAL	41
2.2.1. ADAPTACION METABOLICA MATERNA	41
2.2.2. ADAPTACION METABOLICA FETAL	48
2.2.3. LA INSULINA COMO FACTOR DE CRECIMIENTO . . .	66
2.3. REGULACION GLUCEMICA Y PANCREAS ENDOCRINO NEONATAL	74
2.3.1. CRISIS METABOLICA NEONATAL TRAS EL PARTO. . .	74
2.3.2. ADAPTACION METABOLICA	75
2.4. GESTACION DIABETICA.	82
2.4.1. TRASTORNOS ADAPTATIVOS DURANTE EL EMBARAZO EN LA GESTACION DIABETICA.	82
2.4.1.1. Clasificaciones propuestas.	82
2.4.1.2. Cambios metabólicos en la gestación diabética	86
2.4.2. REPERCUSION FETAL EN LA GESTACION DIABETICA .	87

2.4.2.1. Excesivo aporte de nutrientes al feto . . .	88
2.4.2.2. Efectos del hiperinsulinismo fetal. . . .	94
2.4.2.3. Efecto de los cuerpos cetónicos sobre el feto	96
2.4.2.4. Efecto de la hipoglucemia en el feto. . .	97
3. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS	99
3.1. GRUPOS NEONATALES SOMETIDOS A ESTUDIO	100
3.1.1. PREMISAS BASICAS. CRITERIOS DE EXCLUSION. . .	100
3.1.2. RECIEN NACIDOS NORMALES (GRUPO CONTROL) . . .	105
3.1.3. RECIEN NACIDOS HIJOS DE DIABETICA (HMD) . . .	106
3.1.4. RECIEN NACIDOS MACROSOMAS DE MADRE NO DIABETICA	113
3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL	114
3.2.1. CONSIDERACIONES GENERALES	114
3.2.2. DESCENSO GLUCEMICO EN LA PRIMERA HORA DE VIDA	116
3.2.3. SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA AL 2º. 4º. Y 7º DIAS DE VIDA	122
3.3. METODOLOGIA	129
3.3.1. VALORACION SOMATOMETRICA.	129
3.3.2. METODOLOGIA ANALITICA	132
3.3.2.1. Determinación de la glucemia.	132
3.3.2.2. Determinación por RIA del título de anticuerpos anti-insulina..	138
3.3.2.3. Determinación del C-peptido	144
3.3.2.4. Determinación del glucagón.	146
3.3.2.5. Determinación de la HbA1 materna.	149
3.3.2.6. Determinación de la HbF Neonatal.	153
3.4. TRANSFORMACIONES Y CALCULOS MATEMATICOS	155
3.4.1. INDICES SOMATOMETRICOS	155
3.4.1.1. Superficie corporal	155
3.4.1.2. Indice masa corporal (IMC).	156
3.4.1.3. Desviación porcentual respecto al P-50. . .	156
3.4.1.4. Desviación porcentual respecto al peso teórico.	157

3.4.2. ANALISIS DEL TRANSPORTE PLACENTARIO DE LA GLUCOSA.	158
3.4.3. ANALISIS DE LA CINETICA DEL DESCENSO GLUCEMICO.	161
3.4.3.1. Proceso de orden cero	162
3.4.3.2. Proceso de orden 1.	164
3.4.4. ANALISIS DE SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA.	168
3.4.5. CALCULO DE LAS RATIOS MOLARES	170
3.4.6. VARIACIONES HORMONALES.	175
3.4.7. VARIACIONES DE LAS RATIOS MOLARES	176
3.4.8. COMPARACION DE SOBRECARGAS.	176
3.5. LISTADO ESPECIFICADO DE VARIABLES	178
3.6. TRATAMIENTO ESTADISTICO	202
3.6.1. ESTRATEGIA GENERAL DEL ANALISIS ESTADISTICO.	202
3.6.2. ESTADISTICA BASICA.	204
3.7. INFORMATIZACION DEL ANALISIS.	209
3.7.1. MATERIAL.	209
3.7.2. PROGRAMAS DE BIBLIOTECA	210
3.7.3. PROGRAMAS DE DISEÑO PROPIO.	212
4. RESULTADOS	215
4.1. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA	215
4.1.1. DISTRIBUCION DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS.	218
4.1.2. DISTRIBUCION DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS	229
4.1.2.1. Variables maternas.	229
4.1.2.2. Variables neonatales.	236
4.1.2.3. Pruebas de normalidad	249
4.1.3.- ESTUDIO PARCIAL DE LAS GESTANTES DIABETICAS.	253
4.2. ESTUDIO DIFERENCIAL DE LOS RESULTADOS EN LA PRIMERA HORA DE VIDA	256
4.3. PREDICTIVIDAD DEL DESCENSO GLUCEMICO.	302
4.3.1.- REGRESION MULTIPLE EN EL CONJUNTO DE RECIEN NACIDOS HIJOS DE DIABETICA.	306
4.3.2.- REGRESION MULTIPLE EN LOS HIJOS DE DIABETICA TIPO A	314

4.3.3.- REGRESION MULTIPLE EN LOS HIJOS DE DIABETICA TIPOS B,C, Y D DE WHITE.	321
4.3.4.- REGRESION MULTIPLE EN LOS HIJOS DE DIABETICA CON HBA1 ≤ 8.2 %	329
4.3.5.- REGRESION MULTIPLE EN LOS HIJOS DE DIABETICA CON HBA1 > 8.2 %	335
4.3.6.- REGRESION MULTIPLE EN LOS RECIEN NACIDOS CON DESCENSO GLUCEMICO SUPERIOR A LOS 50 MG/DL . .	340
4.3.7.- REGRESION MULTIPLE EN RECIEN NACIDOS CON DESCENSO DE LA GLUCEMIA SUPERIOR A 2 DESVIACIONES ESTANDAR.	346
4.4.- IMPLICACION DE LAS VARIACIONES HORMONALES EN EL DESCENSO GLUCEMICO DE LA PRIMERA HORA DE VIDA . .	350
4.4.1.- VARIABLE DEPENDIENTE : SEMIVIDA DE LA GLUCOSA	350
4.4.2.- VARIABLE DEPENDIENTE : DESCENSO GLUCEMICO ABSOLUTO	353
4.4.3.- VARIABLE DEPENDIENTE : DESCENSO GLUCEMICO PORCENTUAL	356
4.5. RELACION ENTRE LA GLUCEMIA MATERNA Y LA FETAL DURANTE EL PARTO	359
4.5.2. RECIEN NACIDOS HIJOS DE DIABETICA TIPO A DE WHITE	361
4.5.3. RECIEN NACIDOS HIJOS DE DIABETICA B,C Y D DE WHITE	362
4.5.4. MACROSOMAS DE MADRE NO DIABETICA.	363
4.6. ESTUDIO DE LAS CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS DE LA MUESTRA.	364
4.6.1. CONSTATAION DE LOS ESTADOS MACROSOMICOS. . .	366
4.6.2. PREDICTIVIDAD CLINICA DEL FENOMENO DE LA MACROSOMIA MEDIANTE ANALISIS DISCRIMINANTE	372
4.6.2.1. Gestantes normales.	373
4.6.2.2. Gestantes diabéticas.	375
4.6.3.- PREDICION DE LOS PARAMETROS SOMATOMETRICOS EN EL RECIEN NACIDO MEDIANTE REGRESION MULTIPLE. .	376
4.6.3.1. Gestantes normales.	377
4.6.3.2. Diabéticas gestacionales.	379
4.6.3.3. Gestantes diabéticas tipos B,C y D White.	381

4.6.4. IMPLICACIONES HORMONALES EN EL FENOMENO MACROSOMICO.	382
4.6.4.1. Recién nacidos normales	383
4.6.4.2. Hijos de diabética tipo A de White.	383
4.6.4.3. Hijos de madre diabética tipos B,C y D de White.	386
4.6.4.4. Macrosomas de madre no diabética.	388
4.6.5. COMPORTAMIENTO METABOLICO DE LOS MACROSOMAS HIJOS DE MADRE NO DIABETICA.	388
4.7. EVOLUCION DE LA FUNCION PANCREATICA NEONATAL A LO LARGO DE LA PRIMERA SEMANA DE VIDA.	395
4.7.1. EVOLUCION DE LA FUNCION PANCREATICA SEGUN CONTROL.	396
4.7.2. INFLUENCIA DEL TIPO DE ALIMENTACION Y LA PERFUSION CON SUERO GLUCOSADO.	423
5. DISCUSION	432
5.1. REGULACION GLUCEMICA EN LA PRIMERA HORA DE VIDA .	433
5.1.1. ESTADO MATERNO EN EL PARTO.	433
5.1.1.1. Características de la edad y la paridad .	433
5.1.1.2. Estado metabólico materno en el parto . .	434
5.1.2. ESTADO NEONATAL INICIAL	440
5.1.2.1. Características de sexo, edad gestacional, pH y equilibrio ácido-base.	440
5.1.2.2. Estado metabólico inicial neonatal. . . .	441
5.1.3. ESTADO NEONATAL A LOS 60 MINUTOS DE VIDA. . .	449
5.1.3.1. Descenso glucémico y situación puntual. .	449
5.1.3.3. Explicación del descenso glucémico. . . .	452
5.1.4. PREDICTIVIDAD CLINICA DEL DESCENSO GLUCEMICO EN LA PRIMERA HORA DE VIDA	461
5.2. CRECIMIENTO FETAL Y MACROSOMIA.	467
5.2.1. CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS MATERNAS . . .	467
5.2.1.1. Gestantes diabéticas.	467
5.2.1.2. Madres de macrosomas sin evidencia de diabetes.	469

5.2.2. CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS NEONATALES	473
5.2.2.1. Hijos de madre diabética.	473
5.2.2.2. Macrosomas de madre no diabética.	476
5.2.3. CARACTERISTICAS METABOLICAS DE LOS MACROSOMAS CUYA MADRE NO ES DIABETICA	478
5.2.4. PREDICTIVIDAD DEL PESO NEONATAL	480
5.2.4.1. Predictividad clínica del estado macrosómico	480
5.2.4.2. Predicitividad e inferencias causales de los parámetros somatométricos neonatales	484
5.3. EVOLUCION METABOLICA EN LA PRIMERA SEMANA DE VIDA	492
5.3.1. SITUACION BASAL	492
5.3.2. AREA DE SOBRECARGA Y SITUACION POSTCARGA.	500
5.4. PROPUESTAS SOBRE EL FUTURO DE LOS HIJOS DE MADRE DIABETICA.	504
6. CONCLUSIONES	507
7. BIBLIOGRAFIA	513

VOLUMEN II

1. ANEXO 0 : Hojas de recogida de datos
2. ANEXO 1 : Listado de los programas utilizados
3. ANEXO 2 : Correlaciones y regresiones bivariadas

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.1.	7
Tabla 1.2.	19
Tabla 2.1.	68
Tabla 2.2	91
Tabla 3.1112
Tabla 4.1215
Tabla 4.2	217
Tabla 4.3	220
Tabla 4.4	221
Tabla 4.5	222
Tabla 4.6	223
Tabla 4.7	224
Tabla 4.8	226
Tabla 4.9	228
Tabla 4.10	229
Tabla 4.11	230
Tabla 4.12	231
Tabla 4.13	232
Tabla 4.14	235
Tabla 4.15	236
Tabla 4.16	237
Tabla 4.17	238
Tabla 4.18	239
Tabla 4.19	240
Tabla 4.20	241
Tabla 4.21	242
Tabla 4.22	243
Tabla 4.23	244
Tabla 4.24	245
Tabla 4.25	246
Tabla 4.26	247
Tabla 4.27	248
Tabla 4.28	256
Tabla 4.29	257
Tabla 4.30	258

Tabla 4.31	259
Tabla 4.32	260
Tabla 4.33	261
Tabla 4.34	262
Tabla 4.35	263
Tabla 4.36	264
Tabla 4.37	265
Tabla 4.38	266
Tabla 4.39	267
Tabla 4.40	268
Tabla 4.41	269
Tabla 4.42	270
Tabla 4.43	271
Tabla 4.44	272
Tabla 4.45	273
Tabla 4.46	274
Tabla 4.47	275
Tabla 4.48	276
Tabla 4.49	277
Tabla 4.50	278
Tabla 4.51	280
Tabla 4.52	282
Tabla 4.53	283
Tabla 4.54	284
Tabla 4.55	285
Tabla 4.56	286
Tabla 4.57	287
Tabla 4.58	288
Tabla 4.59	289
Tabla 4.60	290
Tabla 4.61	291
Tabla 4.62	292
Tabla 4.63	293
Tabla 4.64	294
Tabla 4.65	295
Tabla 4.66	296
Tabla 4.67	297

Tabla 4.68	298
Tabla 4.69	299
Tabla 4.70	300
Tabla 4.71	301
Tabla 4.72	365
Tabla 4.73	367
Tabla 4.74	368
Tabla 4.75	369
Tabla 4.76	370
Tabla 4.77	371
Tabla 4.78	389
Tabla 4.79	390
Tabla 4.80	391
Tabla 4.81	392
Tabla 4.82	394
Tabla 4.83	397
Tabla 4.84	398
Tabla 4.85	399
Tabla 4.86	401
Tabla 4.87	402
Tabla 4.88	403
Tabla 4.89	404
Tabla 4.90	405
Tabla 4.91	406
Tabla 4.92	408
Tabla 4.93	409
Tabla 4.94	410
Tabla 4.95	411
Tabla 4.96	412
Tabla 4.97	414
Tabla 4.98	415
Tabla 4.99	416
Tabla 4.100	417
Tabla 4.101	418
Tabla 4.102	419
Tabla 4.103	421
Tabla 4.104	422

Tabla 4.105	424
Tabla 4.106	425
Tabla 4.107	426
Tabla 4.108	427
Tabla 4.109	428
Tabla 4.110	429
Tabla 4.111	430
Tabla 4.112	431

Figura 4.9	270
Figura 4.10.	271
Figura 4.11.	272
Figura 4.12.	273
Figura 4.13.	274
Figura 4.14.	275
Figura 4.15.	276
Figura 4.16.	277
Figura 4.17.	279
Figura 4.18.	281
Figura 4.19.	286
Figura 4.20.	287
Figura 4.21.	288
Figura 4.22.	289
Figura 4.23.	290
Figura 4.24.	291
Figura 4.25.	292
Figura 4.26.	293
Figura 4.27.	294
Figura 4.28.	295
Figura 4.29.	296
Figura 4.30.	297
Figura 4.31.	305
Figura 4.32.	307
Figura 4.33.	311
Figura 4.34.	313
Figura 4.35.	315
Figura 4.36.	318
Figura 4.37.	320
Figura 4.38.	322
Figura 4.39.	325
Figura 4.40.	328
Figura 4.41.	331
Figura 4.42.	334
Figura 4.43.	337
Figura 4.44.	339
Figura 4.45.	341

Figura 4.46.	344
Figura 4.47.	346
Figura 4.48.	348
Figura 4.49.	352
Figura 4.50.	355
Figura 4.51.	358
Figura 4.52.	359
Figura 4.53.	360
Figura 4.54.	361
Figura 4.55.	362
Figura 4.56.	363
Figura 4.57.	373
Figura 4.58.	375
Figura 4.59.	378
Figura 4.60.	380
Figura 4.61.	382
Figura 4.62.	384
Figura 4.63.	385
Figura 4.64.	387
Figura 4.65.	393
Figura 4.66.	393
Figura 4.67.	400
Figura 4.68.	407
Figura 4.69.	413
Figura 4.70.	420
Figura 4.71.	423
Figura 5.1	437
Figura 5.2	443

INDICE DE ECUACIONES

Ecuación número 1.	233
Ecuación número 2.	234
Ecuación número 3.	254
Ecuación número 4.	255
Ecuación número 5.	307
Ecuación número 6.	308
Ecuación número 7.	309
Ecuación número 8.	310
Ecuación número 9.	312
Ecuación número 10	313
Ecuación número 11	314
Ecuación número 12	316
Ecuación número 13	317
Ecuación número 14	319
Ecuación número 15	321
Ecuación número 16	323
Ecuación número 17	324
Ecuación número 18	326
Ecuación número 19	327
Ecuación número 20	329
Ecuación número 21	330
Ecuación número 22	332
Ecuación número 23	333
Ecuación número 24	335
Ecuación número 25	336
Ecuación número 26	338
Ecuación número 27	340
Ecuación número 29	342
Ecuación número 30	343
Ecuación número 31	344
Ecuación número 32	345
Ecuación número 33	347
Ecuación número 34	348
Ecuación número 35	351

Ecuación número 36	353
Ecuación número 37	354
Ecuación número 38	356
Ecuación número 39	356
Ecuación número 40	357
Ecuación número 41	360
Ecuación número 42	360
Ecuación número 43	361
Ecuación número 44	361
Ecuación número 45	362
Ecuación número 46	362
Ecuación número 47	363
Ecuación número 48	363
Ecuación número 49	377
Ecuación número 50	379
Ecuación número 51	381
Ecuación número 52	384
Ecuación número 53	386
Ecuación número 54	388

1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

1.1. JUSTIFICACION

1.1.1. MOTIVACION COMO TRABAJO DE TESIS DOCTORAL.

La tesis doctoral constituye la culminación de una larga etapa universitaria que se caracteriza por su aspecto discente. Sin embargo este proceso sigue una evolución en la que se pasa de una fase donde todo es adquisición de conocimientos (pregrado) hasta un periodo en el que sin dejar de aprender, -de hecho éste es un proceso ilimitado- se llega a una situación en la que se puede ofrecer algo nuevo.

Esta aportación es el fruto de una experiencia rigurosa basada en el método científico y aplicada a una pequeña parcela del conocimiento humano que por diversos motivos nos ha interesado. Esta situación bivalente bajo un punto de vista formal, se presenta de manera especialmente manifiesta cuando el postgraduado es doctorando. El doctorando aprende, el doctorando investiga y me atrevería a decir que el doctorando puede empezar una tarea docente al exponer, defender y difundir los hallazgos derivados de sus estudios e investigaciones.

Coinciden también en esta época los estudios de formación postgraduada como especialista y por lo tanto es lógico que en la mayoría de los casos la investigación se inscriba dentro del marco de la especialización, aunque no necesariamente esto deba ser así en todos los casos.

La Pediatría es en este aspecto un terreno de vasta extensión a pesar de que cronologicamente se encuentra limitada entre la concepción del nuevo ser y la adolescencia⁽¹⁾. Toda ella se caracteriza por el fenómeno del crecimiento y desarrollo; en consecuencia su dinamismo es enorme lo cual explica el amplio abanico de temas que se ofrecen a consideración y estudio. Pero así mismo, al tratarse de una disciplina clínica que estudia el ser humano en directo, adquiere una nueva dimensión en relación con otras materias, ya que en ella pueden converger todas las ciencias interdisciplinarias cuyo campo de actuación común es ese fenómeno que no precisa de calificativos para resaltar su importancia y que se denomina Vida.

Precisamente es el inicio de la Vida Humana donde gravita hoy en día la Investigación Pediátrica. La Neonatología es actualmente una auténtica subespecialidad Pediátrica, y gracias a ser terreno de investigación ha sido -junto al gran avance tecnológico de estas tres últimas décadas- responsable en parte de la drástica reducción de la morbilidad y mortalidad infantiles.

Por todas esas razones, amparadas en una vocación personal por esta materia, se ha escogido un tema neonatológico como hipótesis de trabajo de esta memoria de tesis doctoral.

1.1.2. EL RECIEN NACIDO DE MADRE CON DIABETES MELLITUS : UN PROBLEMA SANITARIO CRECIENTE.

A grandes rasgos pueden diferenciarse dos grupos de diabetes mellitus : la diabetes tipo I, insulinopénica, con elevada tendencia a la cetosis y de inicio por lo general en la época juvenil y la diabetes tipo II que suele responder a una resistencia periférica a la acción insulínica, no tiende a la cetosis y acostumbra a presentarse en adultos de edad más avanzada⁽²⁾. Durante mucho tiempo, la gran diferencia entre los dos grupos consistía en la evolución clínica, que en los enfermos afectados de diabetes tipo I abocaba a un desenlace fatal. El advenimiento de la insulina exógena como recurso terapéutico en 1921 constituyó un auténtico cambio en el pronóstico de esta enfermedad. A partir de este momento la esperanza de vida de los enfermos diabéticos "juveniles" se ha ido incrementando con lo cual han aparecido mujeres diabéticas tipo I en plena edad fértil con capacidad procreadora. A este grupo de relativa reciente aparición se agrega un segundo constituido por aquellas diabéticas tipo II de inicio temprano y un tipo especial que se manifiesta

durante el embarazo, la diabetes gestacional, sin duda la más frecuente de todas ellas.

Es bien conocido que en cualquiera de las situaciones anteriores el recién nacido tiene un elevado riesgo de morbi-mortalidad. Se ha llegado incluso a decir que el recién nacido hijo de diabética considerado en su conjunto puede constituir un completo tratado de Neonatología.

Existen diversos estudios sobre la prevalencia de la enfermedad diabética y comparativamente ofrecen resultados muy dispares, debido probablemente a factores tales como la raza, edad, sexo, criterios diagnósticos, desarrollo sanitario, etc.⁽³⁾.

Para la diabetes mellitus tipo II se acepta una prevalencia del 1 al 4 por ciento en las sociedades occidentales en las cuales nos consideramos inmersos⁽⁴⁾. Es posible especular sobre esta tasa en el sentido de predecir un incremento a causa de su estrecha relación con los hábitos dietéticos y el estado nutritivo de la población. La obesidad (tanto en el niño como en el adulto) se está convirtiendo en un problema sanitario prioritario de las sociedades industrializadas y conocemos su asociación con la diabetes tipo II⁽⁵⁾. En la diabetes tipo I los estudios epidemiológicos son más fiables ya que se delimita mucho mejor la edad y los criterios diagnósticos. Las estadísti-

cas oscilan entre 3.7 y 19.6 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Como promedio, se aceptan 13 casos por cada 100.000, lo cual significa una cuarta parte de todos los casos de diabetes mellitus de nuevo diagnóstico a lo largo de un año⁽⁵⁾.

La frecuencia pues de la enfermedad es elevada por lo tanto su estudio constituye una segunda motivación por la repercusión cuantitativa que pudiera tener.

1.1.3. ESTADISTICAS ASISTENCIALES PROPIAS.

Previamente a establecer una hipótesis de trabajo y diseñar un protocolo experimental era preciso conocer las dimensiones del problema en nuestro ambiente y más concretamente en el centro donde se ha llevado a cabo el estudio, el Hospital Clínico y Provincial de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

Con este motivo se ha realizado una revisión retrospectiva que comprende el periodo 1980-1985. Como puede observarse en la tabla 1.1, a pesar de experimentarse un ligero descenso en la tasa de natalidad, el porcentaje de recién nacidos hijos de diabética se mantiene. La distribución por años puede considerarse uniforme y así la prevalencia de la gestación diabética en este

centro se sitúa sobre el 2.85%, cifra que entra plenamente dentro del intervalo aceptado universalmente que generalmente oscila entre 1 y 3%^(6,7,8,9). Esta cifra no es extrapolable a la población general ya que al tratarse de un hospital de nivel III existe una selección de la muestra. Probablemente la cifra real es más baja.

Además de conocer la epidemiología propia de la enfermedad, estos mismos datos pueden utilizarse para comprobar si el número es suficiente para asegurar un volumen de individuos en vistas a poder obtener resultados estadísticos dentro de un razonable intervalo de confianza (Ver apartado 3.6.1).

Año	1980	1981	1982	1983	1984	1985
RN vivos	2656	2501	2695	2575	2480	2247
RN patológicos	879	901	1006	1100	1063	955
RN HMD	37	50	51	38	58	53
Macrosomas no HMD	99	115	146	126	105	95

Tabla 1.1.- Estadística asistencial de la Unidad de Neonatología del Dep. de Pediatría (HCPB).

Según se muestra en la figura 1.1, la distribución anual de la muestra se mantiene con ligeras oscilaciones. La edad gestacional (E.G.) de los 287 recién nacidos osciló alrededor de una media de 38.67 semanas con una desviación estándar (D.E.) de 1.85. La prueba de Kolmogorov-Smirnov resultó con un valor Z de 2.17 lo cual permite rechazar la hipótesis de que la distribución es normal con una $p < 0.0001$. El coeficiente de asimetría (sesgo) es de -0.636 , indicando una desviación de la

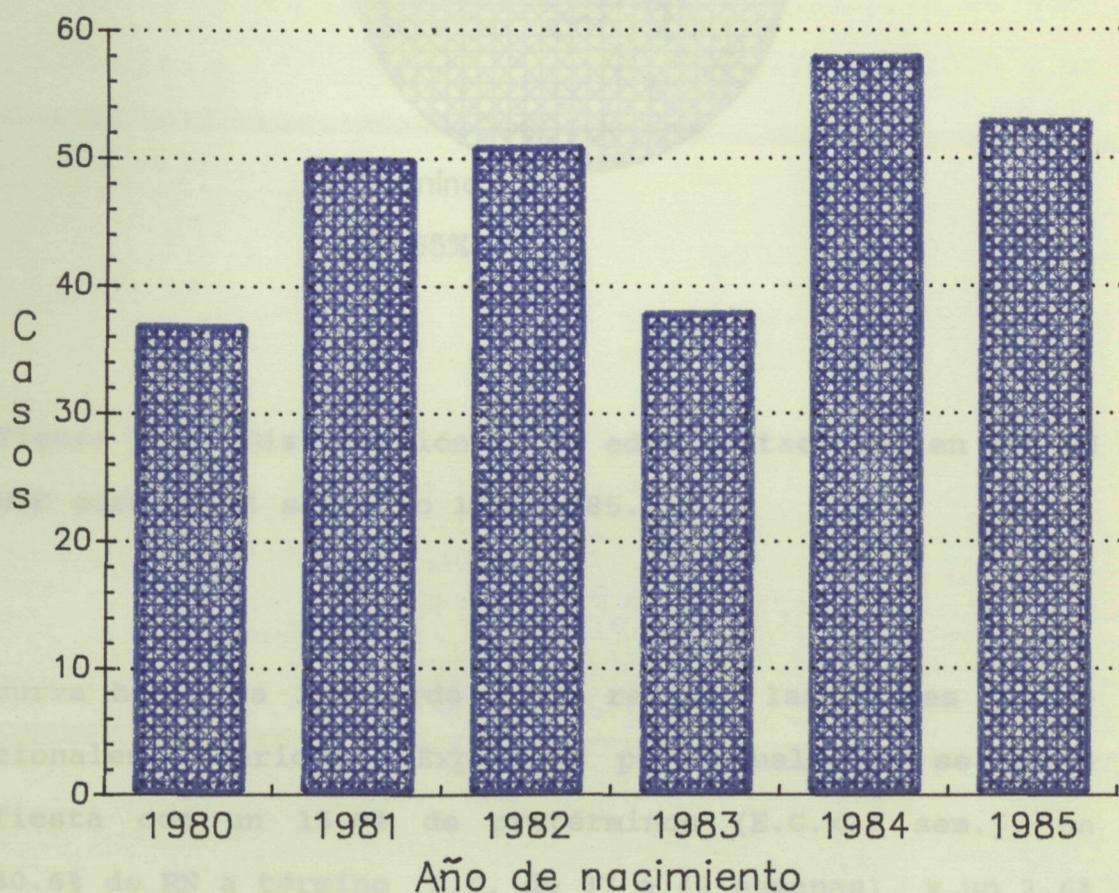


Figura 1.1.- Distribución anual del porcentaje de RN HMD durante el sexenio 1980-1985.

Edad Gestacional

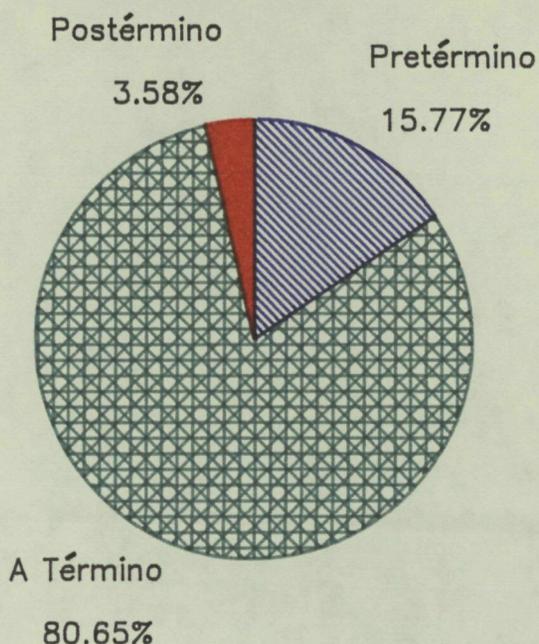


Figura 1.2.- Distribución de la edad gestacional en los RN HMD durante el sexenio 1980-1985.

curva hacia la izquierda donde residen las edades gestacionales inferiores. Expresado porcentualmente se manifiesta con un 15.8% de pretérminos (E.G.<37 sem.), un 80.6% de RN a término (E.G. de 37 a 42 semanas), y un 3.6% de postérminos (E.G.>42 sem.) (Figura 1.2). Es conocido este predominio relativo de pretérminos respecto a una población normal^(10,11) y es importante tenerlo en cuenta

pues la prematuridad de *per se* introduce nuevos factores de variabilidad. El peso siguió una distribución normal (K-S $Z=0.957$, $p=0.319$), con una media de 3450 gr y una D.E. de 637 gr.

No obstante estos dos datos previos se relacionan entre sí para decidir si individualizando cada caso el peso es adecuado a la E.G.. Esta adecuación se decide según tablas EG/peso propias de cada centro. Destaca el elevado porcentaje de R.N. con peso elevado para su edad gestacional, 29%, frente a un 65.8% de peso adecuado y un 5.4% de bajo peso (Figura 1.3).

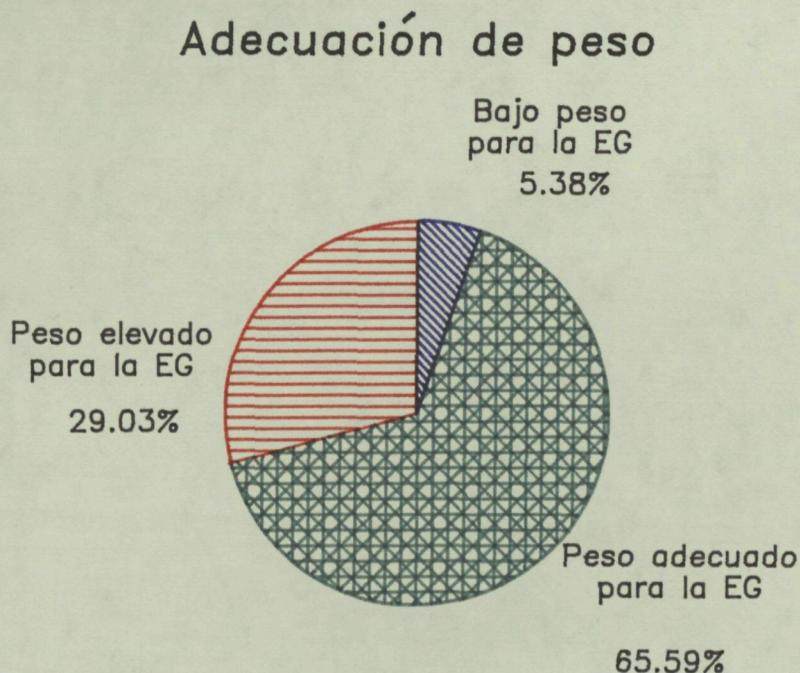


Figura 1.3.- Distribución de la adecuación de peso en los RN HMD durante el sexenio 1980-1985.

Respecto al tipo de diabetes se ha utilizado la clasificación de White^(12,13) con un claro predominio del tipo A (76%) seguido consecutivamente por el tipo B (13.9%), C (5.2%), D (4.2%) y otros (0.7%) (Figura 1.4).

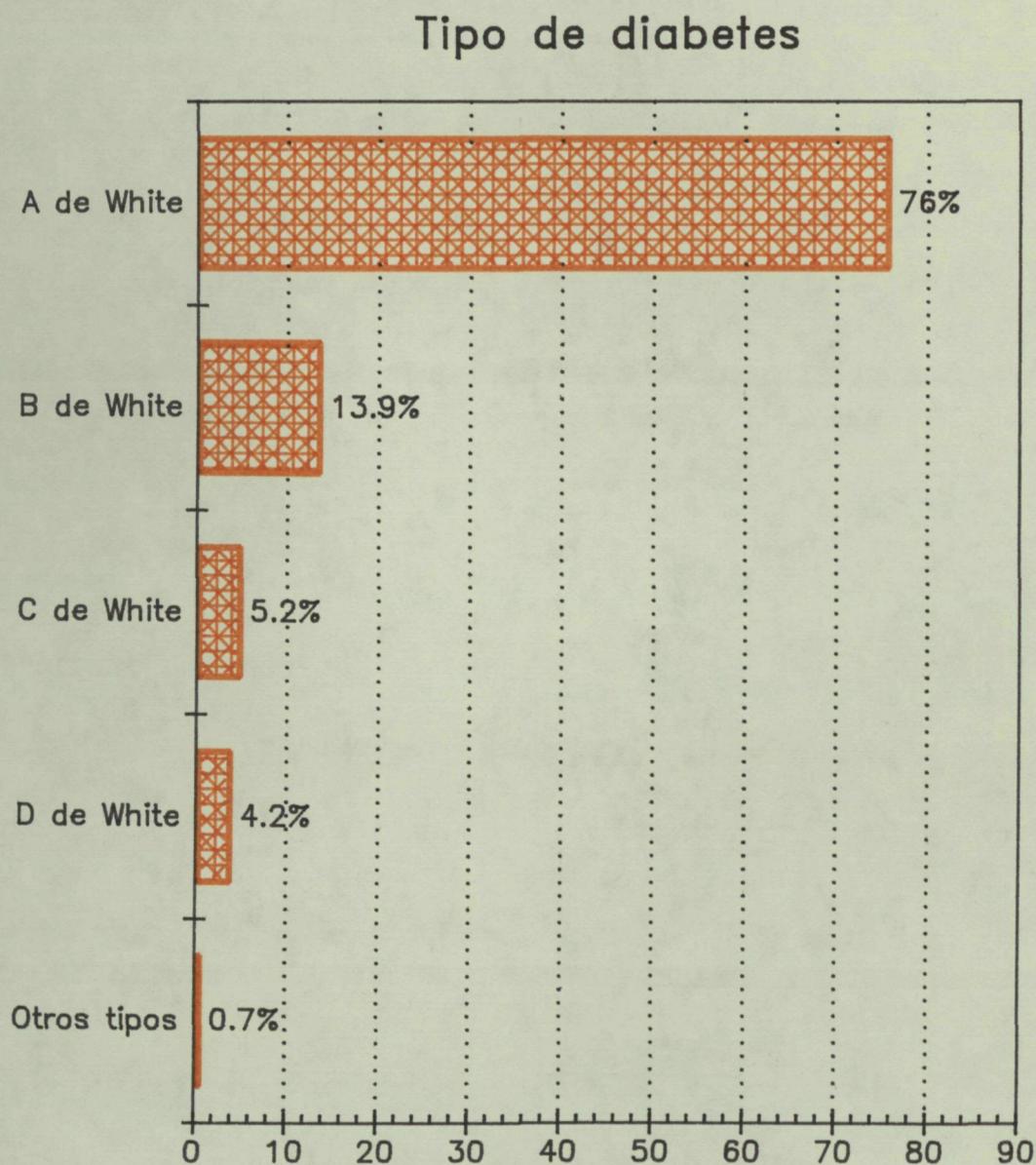


Figura 1.4.- Distribución de los RN HMD según la clasificación de White durante el sexenio 1980-1985.

La distribución en función del sexo neonatal, si bien muestra un ligero predominio de los varones (56.1%) respecto a las hembras (43.9%) no tiene significación.

A finales de 1983 (fecha del inicio experimental de esta memoria) se podía realizar con estos datos una previsión de 46 ± 9 R.N. hijos de diabética y no pretérminos por año lo cual aseguraba una muestra más que suficiente para realizar un estudio prospectivo con una duración aproximada de 2 años.

Este dato cuantitativo contribuye pues como otra motivación más para iniciar la investigación prospectiva con un mínimo de garantía.

1.1.4.- MORBI-MORTALIDAD DEL R.N. HIJO DE DIABETICA.

En este mismo estudio retrospectivo se ha recogido la morbilidad propia de estos recién nacidos así como su mortalidad.

Los resultados (Figura 1.5) demuestran que sigue siendo la hipoglucemia la complicación más frecuente en un 22.3% de los casos, seguida de cerca por la ictericia con un 20.3%. En tercer lugar se sitúa la poliglobulia con un

Morbilidad neonatal en el HMD

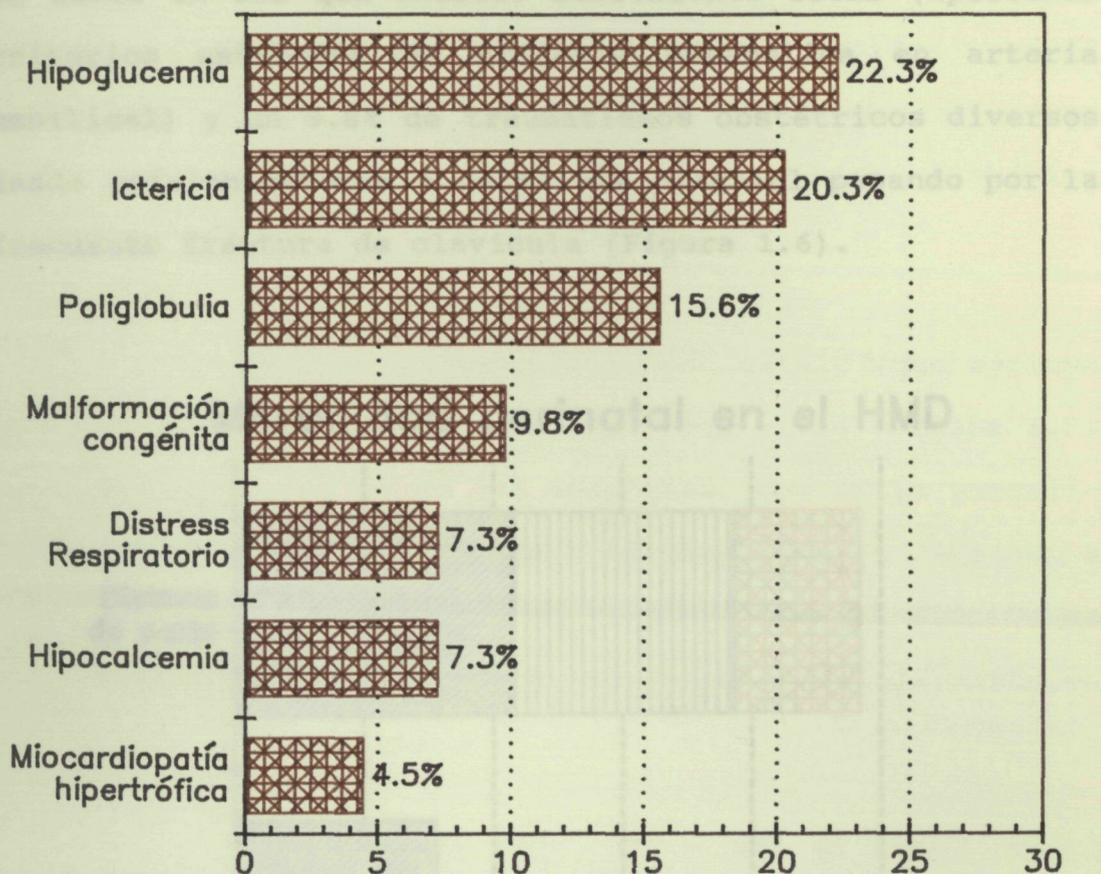


Figura 1.5.- Morbilidad neonatal global del RN HMD durante el sexenio 1980-1985.

9.8% de casos seguido del síndrome de dificultad respiratoria y la hipocalcemia ambos con un 7.3% y por último la miocardiopatía hipertrófica con un 4.5% de casos.

Respecto a las complicaciones perinatales se aprecia un gran número de partos distócicos (49.5%) de los cuales 34.5% corresponden a cesáreas electivas y 21.8% a

cesáreas urgentes. La repercusión fetal muestra un 15.7% de casos en los que existió sufrimiento fetal (aplicando criterios estrictos de acidosis metabólica en arteria umbilical) y un 9.8% de traumatismos obstétricos diversos desde cefalohematomas a parálisis braquial pasando por la frecuente fractura de clavícula (Figura 1.6).

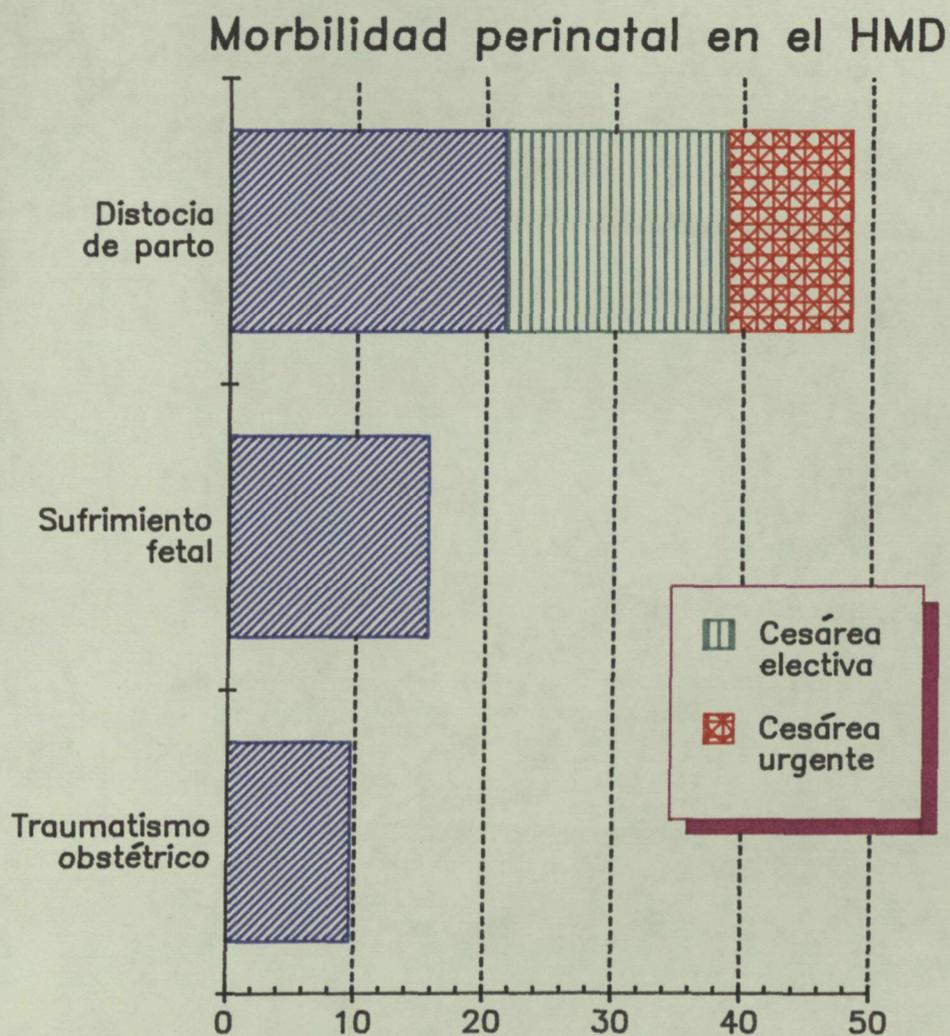


Figura 1.6.- Morbilidad perinatal en el RN HMD durante el sextenio 1980-1985.

Si se limita la morbilidad en este grupo, resulta ser de 75.54%, cifra francamente elevada, constituyendo respecto a la población general de recién nacidos un 5.8% de toda la morbilidad neonatal. No es de extrañar por tanto, que se haya calificado al hijo de madre diabética como compendio de patología neonatal.

Respecto a la mortalidad perinatal, (que excluye los abortos), se sitúa en un total del 2.43% (Figura 1.7) pero debe desglosarse en dos apartados, uno es la mortalidad intraútero (de 26 semanas a término) que corresponde a 1.43% y otra es la mortalidad postparto que ha sido de un 1%. Por lo tanto si bien no es una mortalidad alarmante, en absoluto es despreciable.

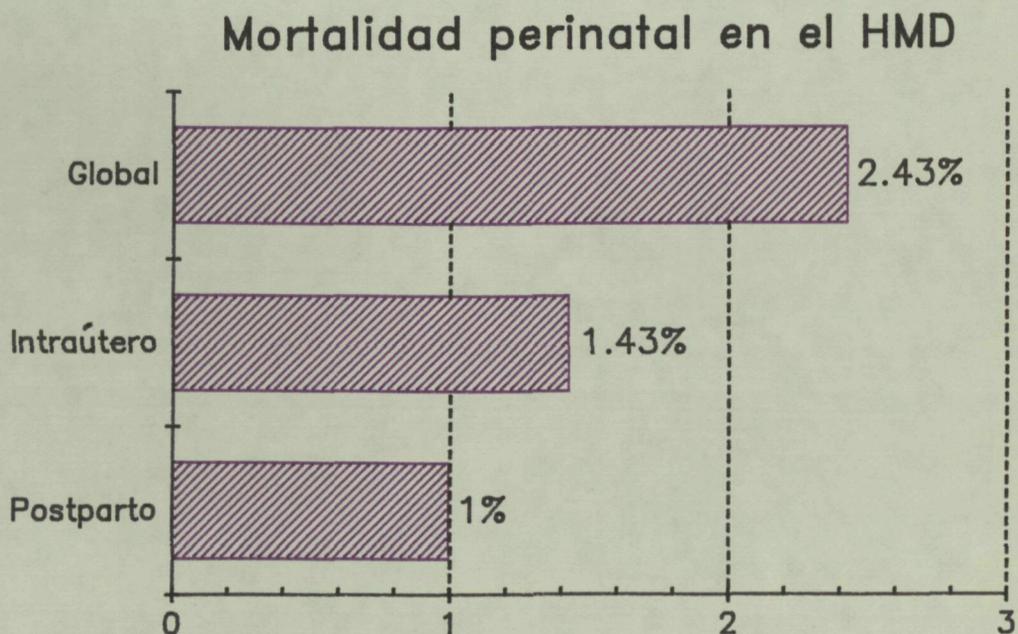


Figura 1.7.- Mortalidad perinatal en el RN HMD durante el sexenio 1980-1985.

Destino del RN HMD

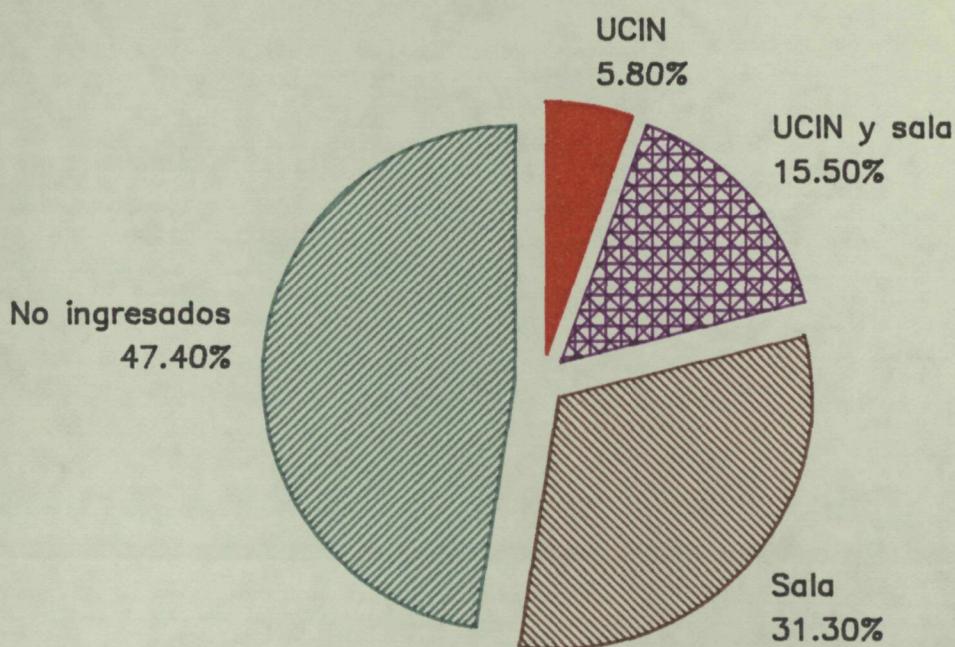


Figura 1.8.- Destino intrahospitalario de los RN HMD durante el sexenio 1980-1985.

Estos problemas se reflejan a la hora de decidir el destino de estos niños. Según el protocolo adoptado en muchos centros, los hijos de madre diabética insulino-dependiente son ingresados por definición. Esto se refleja en un porcentaje de ingresos en nuestra muestra del 51.2% y que incluye prácticamente todos los R.N. hijos de diabética tipos B, C, D, etc. de White y a los R.N. hijos de

diabética gestacional que hayan presentado problemas o son auténticos macrosomas (siempre y cuando sobrepasen los 4.250 gr. en caso de que sea éste el único criterio de ingreso) (Figura 1.8).

Al estudiar la ocupación de las Unidades Neonatales podemos ver que en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ingresó un 20.56% de los niños, con una estancia media de 8.57 días, aunque la distribución no era normal (K-S $Z=6.91$, $p<0.0001$) y se expresa mejor utilizando la mediana como medida de tendencia central resultando ésta de 4 días. Por lo tanto la mitad de los niños ingresados en la UCIN consumieron más de 4 días. Por lo que respecta a la sala de hospitalización de R.N. patológicos no críticos, también se constató una distribución no normal (K-S $Z=6.18$, $p<0.0001$) con un total de 130 R.N. HMD ingresados (45.3%) y una mediana de 5 días.

Es fácil comprender con estas cifras la importancia cualitativa y cuantitativa del problema y efectuando simples operaciones matemáticas puede calcularse el costo sanitario en función del precio por unidad asistencial y día.

No acaba aquí el problema, puesto que conocemos cómo algunas de las afecciones que estos niños presentan pueden dejar secuelas que incluso son silentes en la

primera infancia y se manifiestan más tardíamente. De todas las citadas, conviene destacar dos cuyas consecuencias repercuten especialmente en la esfera neuropsíquica con la posibilidad de producir un retraso psicomotor más o menos profundo.

Se trata del sufrimiento fetal y de la hipoglucemia, relacionados ambos con el aporte de oxígeno y de glucosa a los tejidos. Cuando falla el suministro de estas dos sustancias se pueden lesionar aquellas estructuras más sensibles y que sin lugar a dudas en el recién nacido es el cerebro por su inmadurez y su gran actividad. De hecho ya han sido publicados trabajos en los que se revisan las consecuencias a largo plazo de las hipoglucemias en estos recién nacidos^(14,15).

Ante estos datos está justificado escoger la hipoglucemia como fenómeno a estudiar en profundidad en estos R.N. tanto por su importancia cuantitativa como por las consecuencias que de ella puedan derivarse. Analizando esta complicación algo más en detalle nos encontramos con que no tiene relación con el tipo de diabetes materna (Tabla 1.2) ($X^2=2.74456$, $gl=4$, N.S.). Esto indica que un número importante de HMD tipo A de White⁽¹⁶⁾ requieren ingreso tras comprobarse una hipoglucemia.

Tipo de White	A	B	C	D	otros
Hipoglucemia No	173	29	12	8	1
Hipoglucemia Sí	45	11	3	4	1

Tabla 1.2.- Hipoglucemia según tipo de diabetes materna durante el sexenio 1980-1985.

El anverso de la moneda lo constituyen los ingresos innecesarios, que se ven sobre todo en los RN HMD insulín dependiente que por los criterios antes expuestos son ingresados indiscriminadamente produciendo una ocupación no justificada de la Unidad Neonatal que llega a un 3.8% (Figura 1.9).

La preocupación por este tema no es exclusivamente propia ya que desde los primeros artículos publicados por White en la década de los años cuarenta han sido múltiples las casuísticas comunicadas en diversos países.

Sólo con una revisión bibliográfica reciente (de diez años como máximo hacia atrás) podemos encontrar estudios similares al que aquí hemos expuesto en países como Francia^(17,18,19), Italia⁽²⁰⁾, Inglaterra^(21,22), los Estados Unidos de Norteamérica^(6,23,24,25,26,27,28,29),

Justificación de ingreso en el HMD

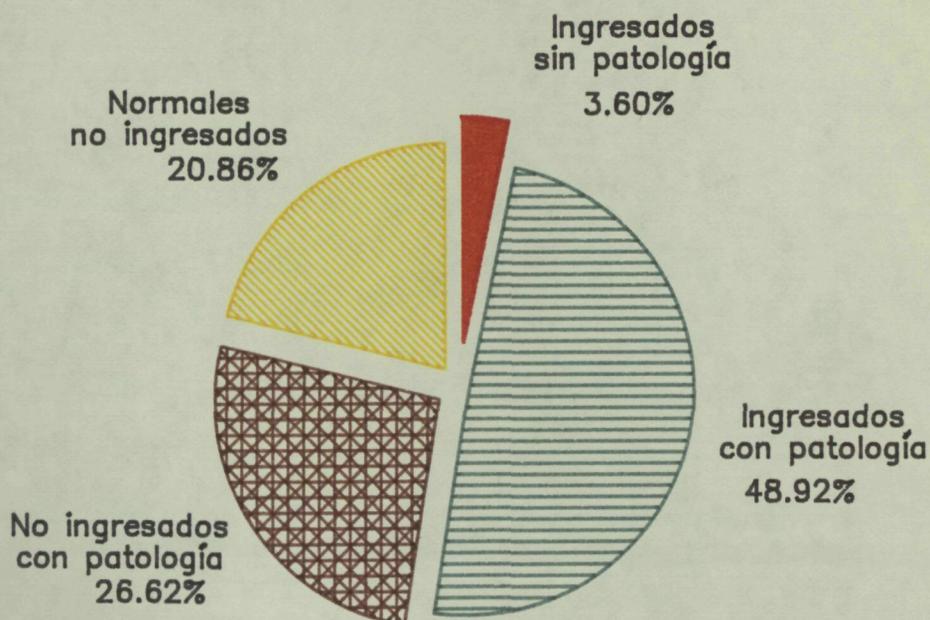


Figura 1.9.- Ingresos hospitalarios y su justificación en los RN HMD durante el sexenio 1980-1985.

Países Nórdicos^(11,30,31), República Democrática Alemana⁽³²⁾ y República Federal de Alemania⁽³³⁾. En nuestro país también existen revisiones sobre el tema siendo quizá las más recientes, las publicadas en 1983 con motivo de la V Reunión Nacional de Medicina Perinatal, uno de cuyos temas fue la endocrinología neonatal⁽³⁴⁾ o posteriores⁽³⁵⁾.

Aunque los resultados pueden diferir, lo cierto es que se mantienen proporcionados. El porcentaje de mortalidad perinatal es muy similar al igual que el de las malformaciones congénitas, y la hipoglucemia sigue siendo la causa principal de las complicaciones postparto.

1.1.5.- ASPECTOS AUN NO ACLARADOS.

A pesar de la existencia de un interés importante en toda la patología que rodea a la diabetes mellitus y el embarazo existen algunas lagunas aún no bien conocidas.

Si nos adentramos algo más en la hipoglucemia encontramos que la gran mayoría de trabajos prospectivos se centran en los acontecimientos que tienen lugar en las primeras horas de la vida. La mayoría de resultados ofrecen valores puntuales sin interpretaciones dinámicas, y suelen individualizar el problema al binomio glucosa-insulina, sin tener en cuenta al mismo tiempo otros factores como pueden ser el glucagón, los receptores de la insulina, otras hormonas de contrarregulación, etc.. Sin duda son éstos muy importantes, pero ¿cómo evolucionan estos fenómenos?; ¿se mantiene la causa o bien se atenúa con el paso de los días?; ¿cuándo puede considerarse que existe una normalización?. Otro aspecto desconocido en parte es el estudio del aporte glucídico. ¿Cómo se transfiere la

glucosa de la madre al feto?; ¿cuál es la cinética que sigue espontáneamente, sin manipulaciones?. Por último quedan las respuestas para las preguntas pragmáticas ¿realmente la optimización del control metabólico es capaz de mejorar los resultados?. Pero obviamente y también bajo un punto de vista práctico hemos de plantearnos ¿qué consideramos como marcadores de un control metabólico óptimo?. ¿Es posible conocerlo *a priori* con un alto índice de fiabilidad dado que la hipoglucemia se manifiesta ya inmediatamente?. Si profundizamos en el significado de la macrosomía y sus consecuencias, veremos que se halla en la génesis de múltiples complicaciones derivadas (sufrimiento fetal, traumatismo obstétrico, etc). Sus causas suelen achacarse al mal control metabólico materno, pero ¿cuánto pesan los factores constitucionales propios de la madre?, ¿qué influencia real tiene la optimización del control metabólico materno?. Y así podríamos ir desgranando estas preguntas para justificar algo más si cabe la realización e interés de esta memoria.

1.2. OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

A) Objetivo de interés científico : pretende profundizar, mejorar y aclarar ciertos aspectos del funcionalismo pancreático endocrino neonatal evaluado simultáneamente en sus dos principales efectores, la secreción de insulina (y su equivalente el C-péptido) y del glucagón como principal agente de contrarregulación. Este aspecto dinámico se desea conocer en dos situaciones funcionales opuestas:

- a) el descenso espontáneo de glucemia en la primera hora de vida y
- b) la respuesta frente a una sobrecarga oral de glucosa en el segundo, cuarto y séptimo días de vida, lo cual confiere al estudio una dimensión evolutiva.

De esta manera se pretende completar los conocimientos de fisiología y fisiopatología neonatal. Sólo así se pueden posteriormente extraer conclusiones que permitan establecer otro tipo de aproximaciones terapéuticas diferentes a las hasta ahora utilizadas.

B) Objetivo de interés asistencial : obtener unos criterios prácticos capaces de discriminar los auténticos recién nacidos de alto riesgo partiendo de datos mater-

nos o neonatales de fácil adquisición o disponibles antes del parto.

De esta manera se lograría de una parte adelantar el ingreso o tratamiento adecuado de los R.N. de alto riesgo y por otra evitar los ingresos innecesarios descongestionando las Unidades Neonatales a menudo saturadas y normalizando la situación madre-hijo tan importante desde los primeros momentos de la vida.

Con esta conducta sería previsible el alejamiento de las sombras que representan las secuelas neurológicas y la posible yatrogenia indeseable (riesgo de infecciones hospitalarias, etc.).

C) Objetivo de interés preventivo: Este objetivo es doble. En primer lugar, el conocimiento de ciertos factores pronósticos en la génesis de la hipoglucemia y de la macrosomía, podría conllevar una conducta de evitación de los mismos bien durante el embarazo o bien en el periodo del parto. En segundo lugar, la identificación dentro de esta población de recién nacidos, de los hiperinsulinémicos permite establecer un seguimiento selectivo de estos pacientes.

**2. ADAPTACION METABOLICA MATERNOFETAL
Y DEL PERIODO NEONATAL INMEDIATO EN
LA GESTACION NORMAL Y DIABETICA**

2.1. NUTRICION Y CRECIMIENTO FETAL NORMAL

El embarazo constituye la culminación del ciclo sexual de la mujer cuyo resultado final es el nacimiento de un nuevo ser. Este fenómeno tan natural, imprescindible para la conservación de la especie y que suele durar de 38 a 41 semanas conlleva enormes y complejos cambios en la fisiología materna para permitir el crecimiento adecuado de un óvulo fecundado -cuyo tamaño es de unas 100 μ de diámetro- hasta un feto que a término puede pesar entre tres y cuatro kilogramos.

Con buen criterio se ha considerado el producto de la concepción como el tumor con mayor velocidad de crecimiento, y de hecho esto es así puesto que las cotas alcanzadas en este periodo no vuelven a repetirse ni en la época puberal^(1,36).

El embrión y posteriormente el feto se encuentran desprovistos de autonomía para obtener la energía necesaria, por lo tanto, este fenómeno no sería posible sin contar con un suministro de nutrientes continuo y adaptado en cada momento cuyo origen es la madre y la placenta su nexos de relación.

La madre al disponer de independencia respecto a la ingesta de nutrientes debe desarrollar una serie de mecanismos válidos en todas las situaciones posibles (de ayuno o tras la ingesta) para ofrecer en todo momento un medio de "incubación" o de "cultivo" estable. Cuando esta adaptación materna falla, repercute sobre la composición de la oferta de metabolitos al embrión o al feto, con lo cual su desarrollo puede verse modificado⁽³⁷⁾. La diabetes mellitus representa una de estas situaciones de fallo adaptativo en el curso del embarazo, por los motivos que se revisan a continuación.

2.1.1. FASES DE LA GESTACION

La gestación es un proceso de duración variable según la especie animal, que en el ser humano se inicia con la fecundación del óvulo por parte del espermatozoide y finaliza al cabo de unas cuarenta semanas con el parto y el alumbramiento de la placenta.

En líneas generales conviene destacar tres periodos delimitados por hechos muy concretos :

- a) Periodo de blástula: se extiende desde la fecundación, que suele ocurrir a nivel de la trompa de Falopio, hasta la placentación, es decir el anclaje del pro-

ducto de la concepción al endometrio uterino. La duración de esta fase es de unas 3 semanas y durante la misma se inicia el proceso de segmentación del cigoto y la diferenciación de las tres hojas blastodérmicas (endodermo, mesodermo y ectodermo). Obviamente, es uno de los periodos más desconocidos de la vida prenatal. Se supone que la nutrición se produce por imbibición y difusión pasiva de los nutrientes contenidos en las secreciones glandulares de las mucosas tubárica y endometrial.

- b) Periodo embrionario : transcurre desde la placentación hasta la duodécima semana de gestación. Su duración es pues de 9 semanas. En él tienen lugar los procesos de especialización celular formando los esbozos de los futuros órganos o tejidos. Al existir la placenta, los nutrientes se obtienen por intercambio con la sangre materna y se distribuyen merced al árbol vascular primitivo.

- c) Periodo fetal : es el más largo de todos ya que se extiende desde la semana decimotercera hasta el nacimiento, o sea un total de 27 semanas. Se caracteriza por el crecimiento de las estructuras generadas en la época embrionaria. Fundamentalmente consiste en una hipertrofia e hiperplasia celulares con una progresiva maduración funcional que no solamente tiene lugar en

el feto sino también en la placenta⁽³⁸⁾, responsable en buena parte de la adaptación a las nuevas necesidades. Esta estructura tiene un papel crítico en la nutrición fetal junto con la oferta metabólica materna que a su vez viene condicionada por la composición de la sangre y por el flujo sanguíneo uterino^(39,40).

2.1.2. CRECIMIENTO EMBRIONARIO Y FETAL

El estudio de la ganancia de peso a lo largo del embarazo, es bastante sugestivo bajo un punto de vista teleológico, máxime cuando se diferencia en sus componentes principales. Investigaciones realizadas al efecto muestran que durante la primera mitad del embarazo corresponde el mayor incremento a las reservas energéticas maternas, a expensas especialmente de las grasas⁽⁴¹⁾, alcanzando un límite sobre los 3-4 Kg. hacia la mitad de la gestación. En contraposición, la ganancia ponderal durante la segunda mitad se debe al crecimiento de los componentes intrauterinos, el propio feto, líquido amniótico y placenta, mientras que las reservas maternas sufren un ligero descenso⁽⁴²⁾ (Figura 2.1).

Una interpretación ampliamente aceptada de este fenómeno considera la presencia de dos fases a lo largo del embarazo. Durante la primera se asegura la existencia

de reservas metabólicas disponibles; en la segunda, el crecimiento fetal es exponencial y por tanto sus requerimientos energéticos muy elevados, lo suficiente como para evitar el depósito graso materno e incluso disminuirlo en mayor o menor grado.

GANANCIA PONDERAL DURANTE LA GESTACION

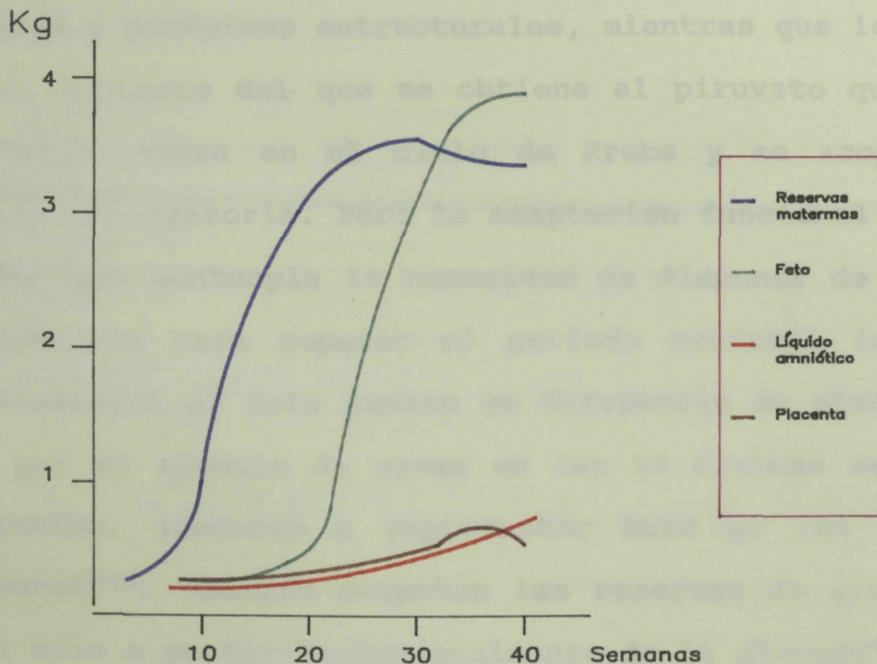


Figura 2.1.- Incremento de peso durante el embarazo.

Estas demandas se concretan en un aporte adecuado de oxígeno y nutrientes. El oxígeno es imprescindible para optimizar la obtención de energía a través del metabolismo aerobio; pero al estar el feto incluido en las

membranas ovulares, la única vía posible de hematosis es el intercambio gaseoso a través de la placenta, facilitado por las especiales características de la hemoglobina fetal⁽⁴³⁾. Los nutrientes más importantes en el nuevo ser son la glucosa y los aminoácidos, cuya principal procedencia es la madre, bien por ingesta directa o por consumo de las reservas acumuladas durante el primer trimestre. Los aminoácidos sirven principalmente para la síntesis de enzimas y proteínas estructurales, mientras que la glucosa es el sustrato del que se obtiene el piruvato que posteriormente entra en el ciclo de Krebs y se acopla a la cadena respiratoria. Pero la adaptación funcional es mayor puesto que contempla la necesidad de disponer de reservas energéticas para superar el periodo neonatal inmediato. Precisamente el feto humano se diferencia de otros animales por el acúmulo de grasa en las 10 últimas semanas de gestación, llegando a representar hasta un 16% del peso corporal⁽⁴⁴⁾. También aumentan las reservas de glucógeno y todo ello a partir fundamentalmente de la glucosa⁽⁴⁵⁾.

2.1.3. LA PLACENTA COMO ORGANNO ACTIVO

La placenta es un órgano que a la luz de recientes experimentos se está demostrando metabólicamente muy activo⁽⁴⁶⁾. Hasta hace relativamente poco tiempo no era posible estudiar funcionalmente los distintos componentes

intrauterinos por separado. Pero recientemente, merced a la introducción de los trazadores radioactivos, es posible seguir la pista metabólica de los principios inmediatos llegando a "disecar" la unidad funcional "madre-placenta-feto"⁽⁴⁷⁾.

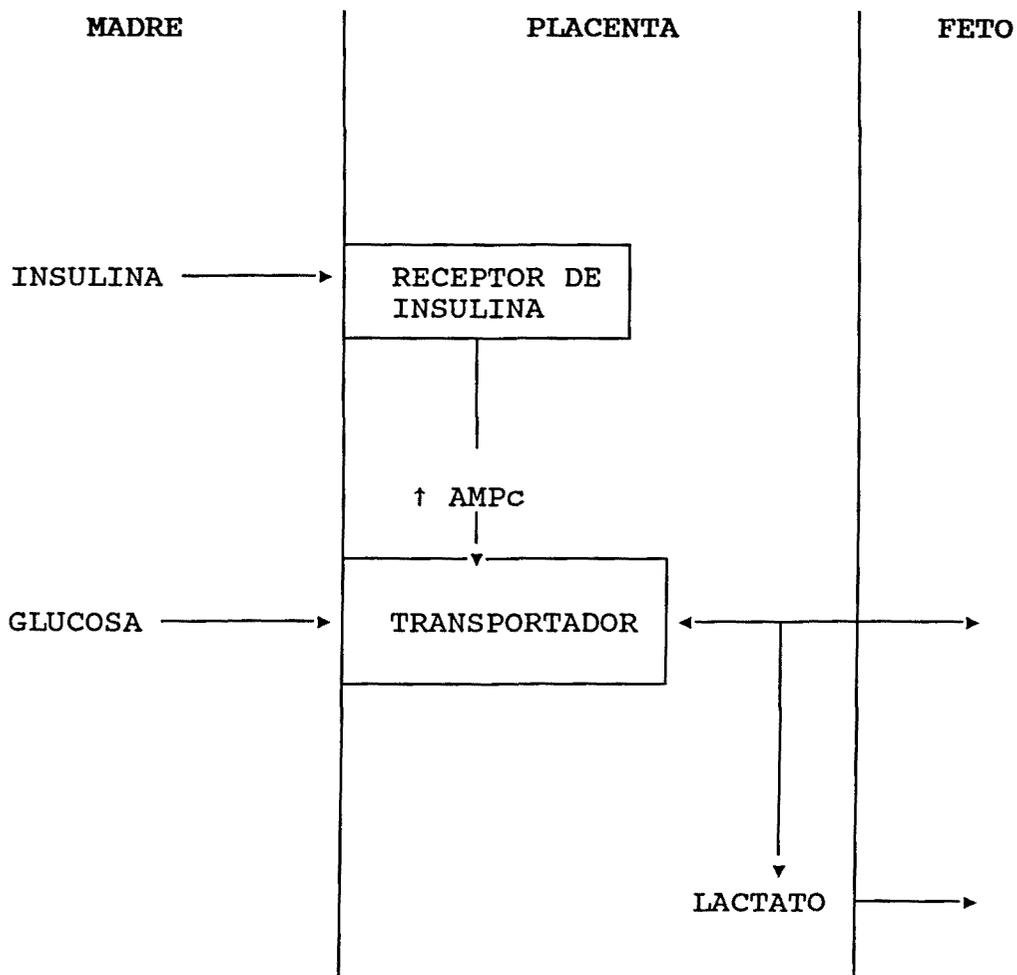


Figura 2.2.- Principales vías metabólicas placentarias relacionadas con la glucosa, conocidas hasta la fecha.

Se conoce, por ejemplo, que el consumo de oxígeno por parte del útero y de la placenta es de 10 ml/Kg/-min, aproximándose al del cerebro adulto y superior al de otros tejidos maternos y fetales. Así mismo, un tercio del consumo materno de glucosa tiene lugar a nivel uterino. De éste, dos terceras partes son utilizadas por el tejido útero-placentario, mientras que el tercio restante es utilizado por el feto⁽⁴⁴⁾. También es sabido que la cara "materna" de la placenta tiene un denso contenido de receptores de insulina^(48,49) funcionantes y capaces de transmitir la señal hormonal al interior del sincitiotrofoblasto, que posee un elevado número de mitocondrias y retículo endoplásmico. Todo ello ofrece una imagen de actividad propia que se concreta en la producción de lactato y amonio (Figura 2.2).

Aparte de su propio metabolismo, la placenta ejerce un papel de membrana selectiva para el intercambio de nutrientes entre los compartimentos materno y fetal (Figura 2.3).

El transporte de proteínas y polipéptidos a través de la placenta está muy restringido; prácticamente se limita al paso de inmunoglobulinas maternas tipo IgG al feto hacia el final de la gestación, por un proceso complejo de picnocitosis. Está bien demostrado que la placenta es totalmente impermeable a la insulina y el glucagón

lo cual permite una regulación diferente^(50,51). Este aislamiento proteico es necesario también habida cuenta que las proteínas fetales pueden ser extrañas para el sistema inmunológico materno y en caso de contacto desencadenan una respuesta, como ocurre en la enfermedad hemolítica neonatal por isoimmunización.

Los aminoácidos atraviesan la placenta por un mecanismo de transporte activo esteroespecífico. Este proceso actúa contragradiante ya que los niveles fetales se encuentran un 30% más elevados que los maternos. Esto obliga a un consumo energético adicional que asegure el aporte fetal independientemente de la concentración materna. Las formas levóginas tienen mayor velocidad de transporte que las dextróginas, al igual que ocurre en los procesos de absorción del tubo digestivo⁽³⁹⁾. Los aminoácidos de carácter ácido (aspártico, glutámico y taurina) parecen no poder atravesar la placenta⁽⁵²⁾. El transportador activo se ubica en las microvellosidades del sincitiotrofoblasto, mientras que el transporte hacia la sangre fetal discurre por difusión simple desde el trofoblasto.

Entre las hexosas, la glucosa es el principal metabolito por su cantidad y su importancia. El transporte de la misma se realiza a favor de gradiente ya que las

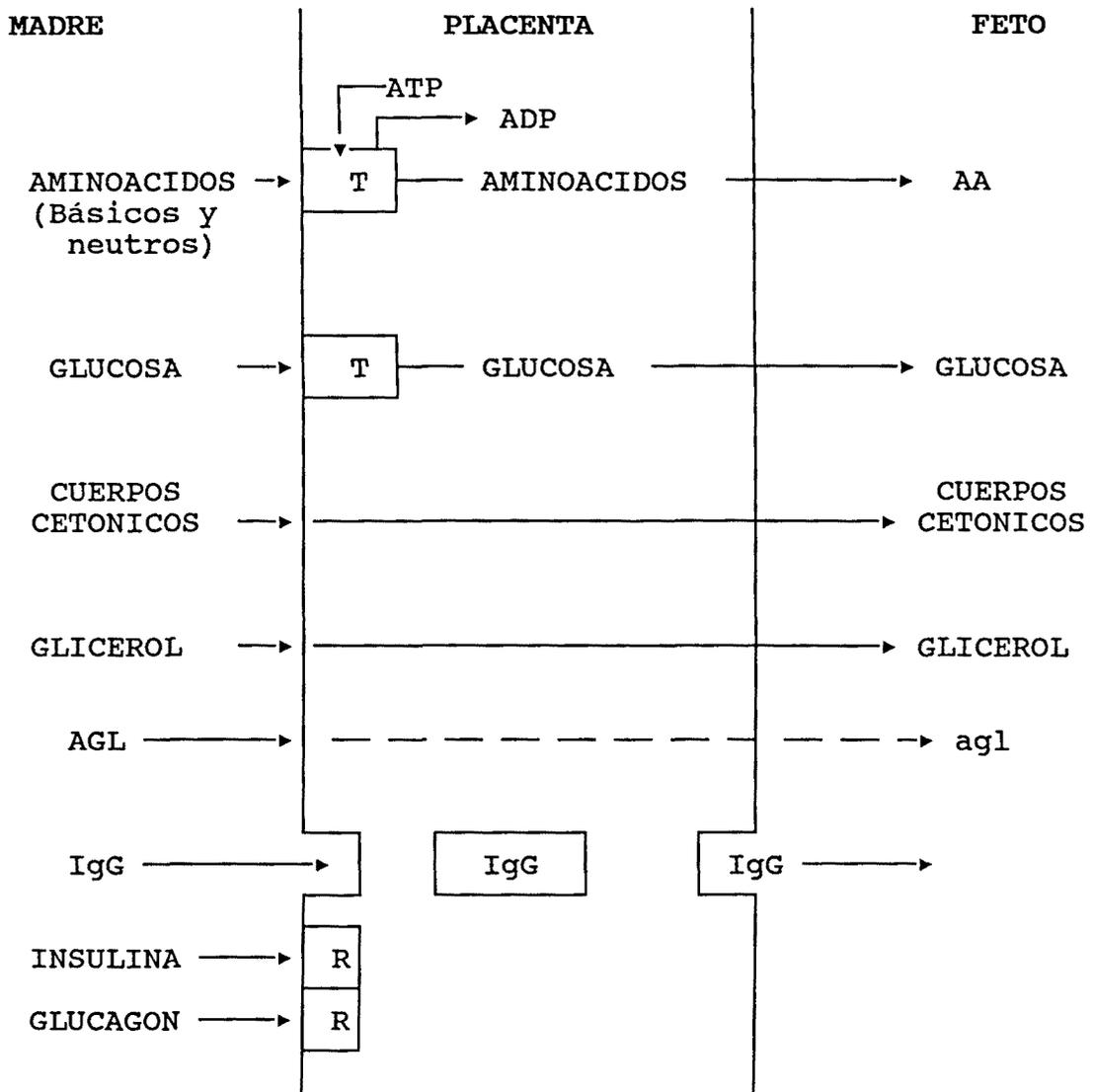


Figura 2.3.- Intercambios metabólicos entre los compartimentos materno y fetal a través de la placenta.

glucemias maternas suelen ser un 10-25% mayores que las fetales. Esto se debe al elevado consumo de la misma en la placenta y el feto, que ejercen un auténtico efecto de "succión"⁽³⁹⁾. Se ha discutido si la difusión de la glu-

cosa se produce por un mecanismo simple o si existe un transportador específico que lo facilite teniendo en cuenta que la membrana del sincitiotrofoblasto es una capa lipídica mientras que la glucosa es una molécula polar⁽⁵³⁾. La segunda hipótesis se considera más factible ya que evitaría el inconveniente de la hidrofilia y explicaría el efecto "protector" frente a las hiperglucemias maternas estableciendo un límite alrededor de los 200 mg/dl por encima del cual la proteína transportadora se mostraría saturada⁽⁵²⁾. De hecho este mecanismo es muy efectivo, puesto que el transporte placentario de glucosa no se reduce, a pesar de limitaciones importantes del flujo sanguíneo uterino⁽⁵⁴⁾. Otras hexosas son la fructosa y la galactosa. Sus niveles suelen ser muy bajos en la sangre materna. Se ha propuesto que la fructosa se transforma en glucosa en el interior de la placenta, merced a una isomerasa⁽⁵²⁾. Gracias a una enfermedad metabólica como la galactosemia sabemos que la galactosa es capaz de atravesar la placenta y pasar a la sangre fetal sin modificarse. En efecto, madres heterocigotas para la enfermedad con un inadecuado control durante la gestación, han dado a luz recién nacidos con cataratas congénitas como exponente del acúmulo de galactosa y que no ha podido ser catabolizado por un hígado fetal aun inmaduro.

Otros nutrientes como el glicerol y los cuerpos cetónicos parece ser que atraviesan con bastante facilidad

la placenta por un mecanismo de difusión simple a favor de gradiente.

Más controversia aun existe sobre la permeabilidad placentaria a los ácidos grasos libres (AGL). Incluso el estudio comparativo entre distintas especies ofrece resultados muy dispares⁽⁴⁴⁾. Se acepta que el transporte de AGL a través de la placenta es posible aunque se produce a un ritmo muy lento⁽⁵⁵⁾.

El calcio también atraviesa la placenta por un mecanismo de transporte activo, y el mismo sistema se ha propuesto para otros iones como el hierro, el magnesio y ciertas vitaminas hidrosolubles.

Pero la placenta también es un órgano endocrino capaz de sintetizar y segregar sus propias hormonas las cuales se vierten al torrente circulatorio materno. Este hecho es de capital importancia ya que la unidad fetoplacentaria predetermina su propio destino metabólico a través de la actividad endocrina de la placenta y la respuesta desencadenada en la madre (Figura 2.4).

Hasta la fecha se conoce la secreción de dos hormonas sintetizadas por completo en el sincitiotrofo-
blasto.

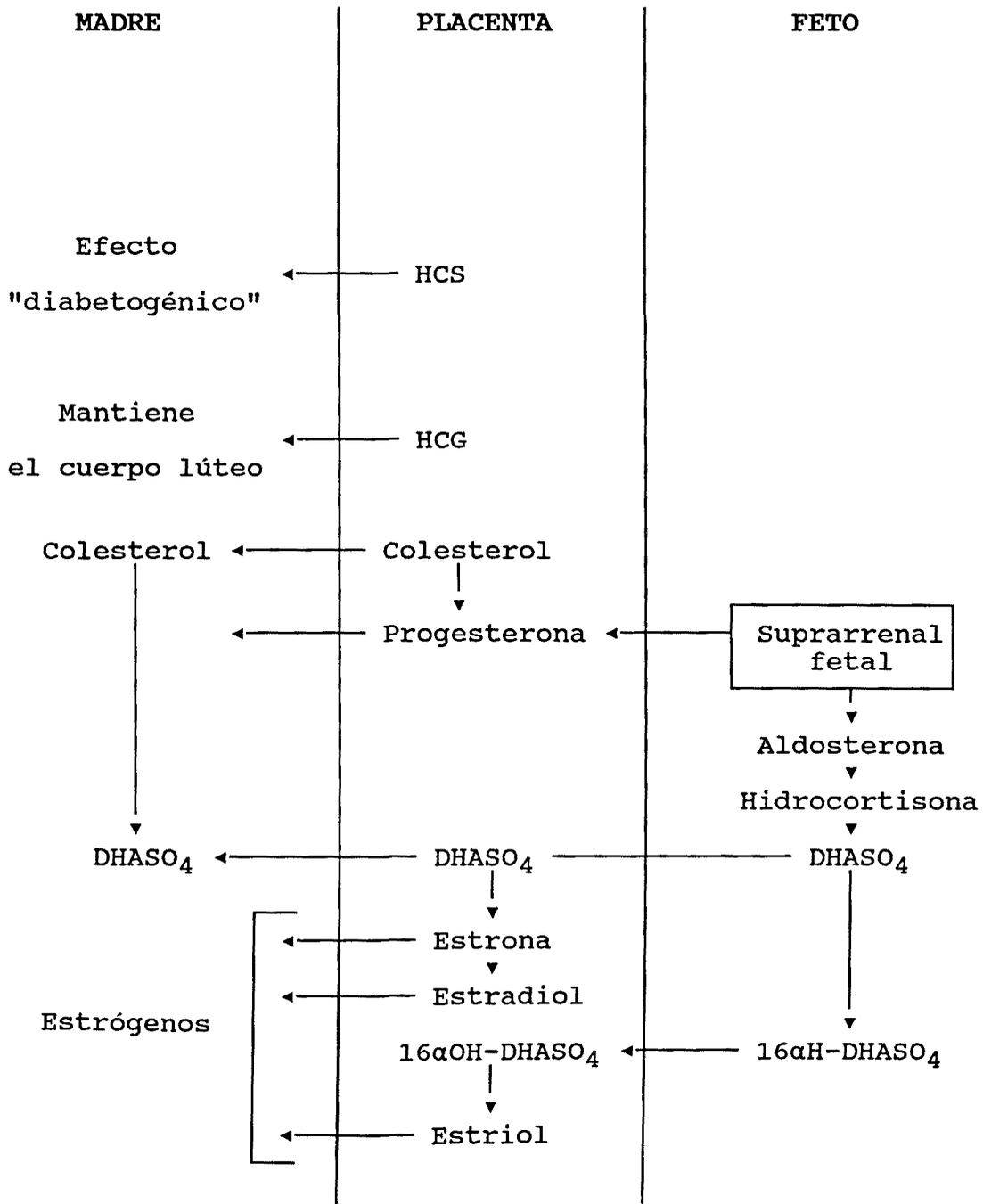


Figura 2.4.- Función endocrina de la placenta.

La hormona coriónica gonadotropa (HCG) aparece precozmente y su estructura y efectos son muy similares a la hormona foliculoestimulante adenohipofisaria (FSH). Su función fundamental es la de mantener activo el cuerpo lúteo ovárico, secretor de progesterona. Se excreta por la orina y se utiliza como indicador diagnóstico precoz de embarazo por su sensibilidad y especificidad.

La hormona coriónica somatomatotropa (HCS) o lactógeno placentario hace su aparición de forma más tardía. Su estructura y acción semejan a la hormona de crecimiento. La similitud llega hasta un 85% en la estructura primaria⁽⁵⁶⁾. Ejerce una serie de efectos moduladores del metabolismo intermediario de la madre⁽⁵⁷⁾.

También la placenta es capaz de sintetizar progesterona a partir del colesterol materno. El feto la utiliza para la síntesis de hormonas suprarrenales.

La producción de estrógenos proviene del metabolismo de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHA-SO₄) y su derivado 16- α -hidroxilado (16- α -OH-DHA-SO₄) los cuales pueden originarse en el feto o en la madre.

Se ha propuesto la síntesis placentaria de compuestos análogos al factor liberador de hormona luteinizante (RF-LH), al ACTH y a la TSH. Pero estos hallazgos están aun por acabar de confirmar.

En resumen puede considerarse que la nutrición fetal viene condicionada por una oferta de metabolitos maternos al feto que deben alcanzar una cantidad y calidad adecuadas en todo momento a sus necesidades y una respuesta anabólica por parte de éste en la que intervendrán fenómenos hormonales y hemodinámicos, los cuales no pueden desligarse nunca de un trasfondo genético⁽⁴²⁾.