El recién nacido hijo de madre diabética (RNHMD). II- Fibronectina y morbilidad perinatal

G. Martín Carballo¹, R. Codoceo Alquila², G. Fernández Cano¹, F. Hawkins Carranza³, C. Grande Aragón²,
A. Velasco Hernando¹, R. Gracia Bouthelier¹

Resumen. *Objetivo:* Determinar los niveles de fibronectina en sangre de cordón umbilical de recién nacidos hijos de madre diabética (RNHMD), con el fin de valorar su posible correlación con la existencia de patología perinatal.

Diseño: Estudio de cohortes prospectivo en 58 RNHMD (33 niños y 25 niñas) y 58 recién nacidos (RN) controles.

Resultados: No existieron diferencias en los valores de fibronectina entre ambos grupos de estudio, ni tampoco entre sexos. La morbilidad perinatal fue mayor ($P < 0,01$) en los RNHMD, pero no existió correlación entre los niveles de fibronectina y la existencia de patología perinatal.

Conclusiones: Los niveles de fibronectina no son un parámetro útil en la valoración perinatal del RNHMD.

An Esp Pediatr 1997;47:302-310.

Palabras clave: Fibronectina; Morbilidad perinatal; Patología perinatal; Recién nacido hijo de madre diabética.

THE INFANT OF THE DIABETIC MOTHER (II). FIBRONECTIN AND PERINATAL MORBIDITY.

Abstract. *Objective:* The objective of this study was to determine fibronectin levels in umbilical cord blood of infants of diabetic mothers (IDM) and evaluate a possible correlation with perinatal pathology.

Patients and methods: A prospective study of 58 IDM (33 males and 25 females) and 58 control newborns (NB) (33 males and 25 females) was carried out.

Results: There were no differences in fibronectin levels between the two groups nor between the sexes. Perinatal morbidity was higher in the IDM group, but there was no correlation between fibronectin levels and the presence of perinatal pathology.

Conclusions: Fibronectin levels are not useful in the perinatal evaluation of infants of diabetic mothers.

Key words: Fibronectin. Perinatal morbidity. Perinatal pathology. Infant of the diabetic mother.

Introducción

El recién nacido hijo de madre diabética (RNHMD) está expuesto al desarrollo de una serie de complicaciones entre las que destacan la hipoglucemia neonatal por hiperinsulinismo, la macrosomía y la embriopatía diabética, las cuales pueden condicionar el desarrollo de importantes secuelas en estos pacientes⁽¹⁻⁵⁾.

La fibronectina (FN) es una glicoproteína que está presente en forma insoluble en las superficies celulares, membranas basales y tejido conectivo, y en forma soluble en los líquidos extracelulares. Promueve la migración celular en los cultivos y se encuentra en varias áreas de migración celular en el embrión. Participa en los procesos de adhesión célula-célula y célula-sustrato. Interviene en la curación de heridas, coagulación, opsonización y fagocitosis. Los niveles de fibronectina se han encontrado disminuidos en los traumatismos graves, quemaduras, cirugía, insuficiencias hepática y renal, y en las sepsis; y están aumentados en ciertas clases de tumores y enfermedades vasculares⁽⁶⁻¹⁴⁾.

Existen variaciones en los niveles plasmáticos de fibronectina con la edad. En el neonato estos niveles son un 35% de los hallados en el adulto, no observándose diferencias entre niños y niñas^(10,15-17). Se ha descrito un aumento de los niveles de fibronectina en pacientes obesos con hiperinsulinismo, disminuyendo estos niveles correlativamente a los de insulina, con la normalización del peso⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Ante estos datos, nos ha parecido interesante realizar un estudio de los niveles de fibronectina en sangre de cordón umbilical de RNHMD, con el fin de valorar su posible correlación con la presencia de hipoglucemia, macrosomía y/o embriopatía diabética, y comprobar si existe o no relación entre los niveles de fibronectina y el resto de variables del estudio.

Material y métodos^(21,22)

Ver en parte I: "El recién nacido hijo de madre diabética. Macrosomía y factores de crecimiento".

La fibronectina se determinó por nefelometría en un autoanalizador marca Behring Nephelometer 100 Analyzer (Behringwerke AG; Marburg Germany). El coeficiente de variación interensayo era del 6,2% y el intraensayo del 2,7%.

Resultados

Grupo control versus grupo RNHMD (Tablas I, II y III)

No hubo diferencias en la forma de presentación, el tipo de reanimación y la aparición de poli u oligoamnios. Las puntua-

¹Servicio de Endocrinología. ²Servicio de Laboratorio. ³Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid

Correspondencia: Guillermo Martín Carballo. Avda. Moratalaz 176 2ºD. Madrid 28030

Recibido: Noviembre 1996

Aceptado: Abril 1997

Tabla I Niveles de fibronectina (mg/dl) en los distintos grupos del estudio

Grupos de estudio	Número de sujetos	Fibronectina
Controles	58	17,79±5,71
RNHMD	58	18,67±5,87
RNHMDG	28	19,12±5,14
RNHMDGID	17	19,59±7,19
RNHMDID	13	16,49±5,35
Niños controles	33	18,32±6,20
Niños RNHMD	33	17,83±6,20
Niños RNHMDG	13	19,69±6,17
Niños RNHMDGID	10	17,32±6,74
Niños RNHMDID	10	15,92±5,57
Niñas controles	25	17,09±5,02
Niñas RNHMD	25	19,77±5,33
Niñas RNHMDG	15	18,62±4,22
Niñas RNHMDGID	7	22,82±6,48
Niñas RNHMDID	3	18,40±4,97
Global niños	66	18,08±3,23
Global niñas	50	18,43±2,94
RN pretérmino	8	15,46±1,19
RN término	104	18,57±0,57
RN postérmino	4	14,75±1,62

ciones de Apgar fueron menores, tanto al minuto como a los 5 minutos en el grupo de RNHMD. La aparición de líquido meconial fue más frecuente en el grupo control ($p < 0,05$), mientras que el parto inducido y por cesárea lo fueron en el grupo de RNHMD ($p < 0,05$).

La edad media en las madres del grupo control era menor ($p < 0,05$) que en las madres diabéticas. La edad gestacional fue mayor ($p < 0,01$) en el grupo control. No hubo diferencias en la gravedad, paridad y horas de bolsa rota antes del parto.

La insulinemia y el péptido C ($p < 0,01$) fueron mayores en el grupo de RNHMD, no existiendo diferencias en los niveles de glucemia de cordón y fibronectina.

La morbilidad perinatal fue más frecuente ($p < 0,01$) en los RNHMD. En este grupo fue mayor la frecuencia de prematuridad, peso elevado para la edad gestacional, hipoglucemia, hiperinsulinismo (insulina/glucemia $> 0,3$), patología de cadera, hiperbilirrubinemia ($p < 0,01$) y maladaptación pulmonar ($p < 0,05$). La presencia de recién nacidos postérmino fue más frecuente en el grupo control ($p < 0,01$). La necesidad de administrar glucosa i.v. fue mayor en los RNHMD ($p < 0,01$). En la administración de glucagón y corticoides no hubo diferencias.

Grupo control versus RNHMDG (Tablas III y IV)

La edad materna y la insulinemia ($p < 0,05$) fueron menores en el grupo control. La glucemia de cordón ($p < 0,01$) y la edad gestacional ($p < 0,05$) fueron menores en los RNHMDG. En éstos, también fueron más frecuentes la hipoglucemia, la patología de cadera, la necesidad de administrar glucosa i.v. ($p < 0,01$), y la hiperbilirrubinemia ($p < 0,05$).

Tabla II Variables cuantitativas del grupo control y grupo de RNHMD

	Controles n=58	RNHMD n=58
Edad madre (Años)	28,7±5,06 (17-41)	30,75±4,99* (19-49)
Gravidad	1,65±0,72 (1-4)	1,93±1,01 (1-5)
Paridad	1,63±0,72 (1-4)	1,57±0,68 (1-4)
Edad gestacional (Semanas)	39,53±1,56 (34-42)	38,38±1,31** (35-41)
Horas bolsa rota	6±4,39 (1-28)	8,06±7,97 (1-48)
Peso RN (Gramos)	3.137±390 (1.950-4.250)	3.194±497 (2.200-4.350)
Talla RN (Centímetros)	49,27±1,19 (47-53,2)	49,47±1,82 (44-53,5)
Glucemia cordón (mg/dl)	91,1±24,1 (52-168)	82,5±30,06 (21-180)
Insulinemia (µu/ml)	4,84±3,66 (1-22)	19,71±24,93** (1-124)
Péptido C (ng/ml)	1,1±0,48 (0,2-1,7)	2,41±2,12** (0,3-11,8)
Fibronectina (mg/dl)	17,79±5,71 (8-38)	18,67±5,87 (8-37,2)
Hg A1c 3T (%)		5,38±0,78 (4-8,5)
Glucemia previa (mg/dl)		104,29±34,85 (47-228)

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. Hg A1c 3T = Hemoglobina A1c materna en el tercer trimestre de gestación.

Grupo control versus RNHMDGID (Tablas III y IV)

La edad gestacional fue mayor ($p < 0,05$) en el grupo control, mientras que la edad materna ($p < 0,05$) y la insulinemia ($p < 0,01$) lo fueron en los RNHMDGID.

La necesidad de administrar glucosa i.v., la hipoglucemia ($p < 0,01$) y la patología de cadera ($p < 0,05$) fueron más frecuentes en los RNHMDGID.

Grupo control versus RNHMDID (Tablas III y IV)

La edad gestacional fue significativamente menor en el grupo de los RNHMDID ($p < 0,01$), mientras que en este grupo fueron mayores el peso de recién nacido ($p < 0,05$), la insulinemia ($p < 0,01$) y el péptido C ($p < 0,01$).

En lo que respecta a la morbilidad perinatal, existieron diferencias en la presencia de prematuridad, hipoglucemia, hiperinsulinismo, patología de cadera, hiperbilirrubinemia, peso elevado para la edad gestacional y maladaptación pulmonar ($p < 0,01$), siendo también necesarias con mayor frecuencia la administración de glucosa i.v. y la reanimación neonatal tipo III ($p < 0,01$).

Tabla III Patología observada en los distintos grupos de estudio. La patología de cadera consistió en 7 clicks y 2 displasias

Patología	Controles n= 58	RNHMD n= 58	RNHMDG n= 28	RNHMDGID n= 17	RNHMDID n= 13
RNT	53	51	26	17	8
RNPT	1	7**	2		5**
RNPOST	4				
PEEG	3	15**	5	2	8**
PBEG	1	2	1	1	
Hipoglucemia	2	30**	11**	7**	12**
I / G > 0,3		12**	2	1	9**
PAT. cadera		9**	4**	2*	3**
Anti-A		1	1		
MAP		5*	2		3**
Neumotórax		1			1
Hiperbilirrubinemia		10**	3*		7**
Policitemia		3	2		1
Malf. renal		3	1	1	1
SFA		2	2		
Sepsis		1	1		
Cefalohematoma		2	1	1	
Fractura clavícula	1	1			1
Lesiones faciales		1		1	
Pies zambos	1				
Hipovolemia		1	1		
Hipocalcemia		1			1
HipoPTH		1			1

* $p < 0,05$ entre grupo control y los distintos grupos de RNHMD. ** $p < 0,01$ entre grupo control y los distintos grupos de RNHMD.

RNT: recién nacido a término. RNPT: recién nacido pretérmino. RNPOST: recién nacido postérmino. PEEG: peso elevado para la edad de gestación. PBEG: peso bajo para la edad de gestación. I/G > 0,3: índice insulina/glucemia > 0,3 (hiperinsulinismo). Anti-A: Isoinmunización anti-A. MAP: maladaptación pulmonar. HipoPTH: Hipoparatiroidismo. SFA: sufrimiento fetal agudo.

Comparación de los distintos grupos de RNHMD

La edad materna ($27 \pm 4,76$ vs $30,96 \pm 3,28$ en RNHMDG y $33,44 \pm 5,81$ en RNHMDGID) y la edad gestacional ($36,85 \pm 1,07$ vs $38,82 \pm 1,16$ en RNHMDG y $38,82 \pm 0,73$ en RNHMDGID) fueron menores en el grupo de RNHMDID ($p < 0,05$), mientras que los niveles de insulina ($53,08 \pm 32,62$ vs $8,82 \pm 8,34$ en RNHMDG y $12,12 \pm 11,23$ en RNHMDGID) y péptido C ($5,22 \pm 2,48$ vs $1,55 \pm 1,12$ en RNHMDG y $1,66 \pm 1,01$ en RNHMDGID) fueron mayores en este grupo ($p < 0,05$).

Comparación entre los niños del grupo control y los niños de los distintos grupos de RNHMD (Tabla V)

Al comparar los niños RNHMDG con los del grupo control se observaron diferencias en la edad materna ($p < 0,01$), la glucemia de cordón ($p < 0,01$) y la administración de glucosa i.v. ($p < 0,05$).

Los niños RNHMDGID presentaron mayor edad materna ($p < 0,01$) y niveles de insulina ($p < 0,05$) que los del grupo control. También fueron más frecuentes en este grupo la hipoglucemia y la administración de glucosa i.v. ($p < 0,01$).

El peso de recién nacido ($p < 0,05$), la insulinemia ($p < 0,01$)

y el péptido C ($p < 0,01$) fueron más elevados en los niños RNHMDID que en los del grupo control, siendo menor su edad gestacional ($p < 0,01$). Además, los RNHMDID mostraron más frecuentemente hipoglucemia, hiperinsulinismo, prematuridad, peso elevado para la edad gestacional, maladaptación pulmonar, hiperbilirrubinemia, necesidad de administrar glucosa i.v. ($p < 0,01$) y reanimación tipo III ($p < 0,05$).

Comparación entre las niñas del grupo control y las niñas de los distintos grupos de RNHMD (Tabla VI)

Las niñas RNHMDG presentaron niveles más elevados de insulina y péptido C ($p < 0,05$) y mayor frecuencia de patología de cadera ($p < 0,05$), hipoglucemia y administración de glucosa i.v. ($P < 0,01$), que las niñas del grupo control.

Los niveles de insulina, péptido C y fibronectina fueron más elevados ($p < 0,05$) en las niñas RNHMDGID. También fueron más frecuentes la hipoglucemia y la administración de glucosa i.v. ($p < 0,05$).

En el grupo de niñas RNHMDID se objetivaron mayores niveles de insulina y péptido C ($p < 0,01$) y menor edad gestacional ($p < 0,01$) que en el grupo control. Además, presentaron con

Tabla IV Variables cuantitativas en el grupo control y los distintos grupos de RNHMD

	Controles n=58	RNHMDG n=28	RNHMDGID n=17	RNHMDID n=13
Edad madre (Años)	28,7±5,06 (17-41)	30,96±3,28 (23-36)*	33,44±5,81 (25-49)**	27±4,76 (19-33)
Gravidad	1,65±0,72 (1-4)	2±1,02 (1-5)	1,94±0,9 (1-4)	1,77±1,17 (1-5)
Paridad	1,63±0,72 (1-4)	1,62±0,75 (1-4)	1,76±0,66 (1-3)	1,23±0,44 (1-2)
Semanas de gestación	39,53±1,56 (34-42)	38,82±1,16 (36-41)*	38,82±0,73 (38-40)*	36,85±1,07 (35-39)**
Horas bolsa rota	6±4,39 (1-28)	7,89±6,54 (1-24)	6,64±3,72 (3-15)	10,1±13,63 (1-48)
Peso RN (Gramos)	3.137±390 (1.950-4.250)	3.106±466 (2.200-4.100)	3.150±519 (2.400-4.200)	3.441±485* (2.750-4.350)
Talla RN (Centímetros)	49,27±1,19 (47-53)	49,02±1,89 (44-52,5)	50,09±1,74 (47-53,5)	49,65±1,59 (47-52)
Glucemia de cordón (mg/dl)	91,1±24,1 (52-168)	72,29±26,03 (21-138)**	89,35±31,6 (53-162)	95,54±30,71 (61-180)
Insulinemia (µu/ml)	4,84±3,66 (1-22)	8,82±8,34 (1-34)*	12,12±11,23 (1-41)**	53,08±32,62 (9-124)**
Péptido C (ng/ml)	1,1±0,48 (0,2-2,7)	1,55±1,12 (0,3-4,5)	1,66±1,01 (0,6-3,8)	5,22±2,48 (1,8-11,8)**
FN (mg/dl)	17,79±5,71 (8-38)	19,12±5,14 (9-31,2)	19,59±7,19 (11-37,2)	16,49±5,35 (8-24,9)
Hg A1c 3T (%)		5,12±0,59 (4-6,1)	5,24±0,47 (4,5-6,1)	6,05±1,03 (4,7-8,5)
Glucemia previa (mg/dl)		100,36±35,02 (47-187)	96,65±25,72 (70-159)	122,77±40,48 (73-228)

*p < 0,05 **p < 0,01. FN: Fibronectina. HGB A1C 3T: Hemoglobina A1C materna en el tercer trimestre.

mayor frecuencia hipoglucemia, hiperinsulinismo, patología de cadera y necesidad de administrar glucosa i.v. (p<0,01).

Comparación entre niños y niñas del grupo control

La glucemia de cordón (84,32 ± 17,41 vs 96,24 ± 27,27) y la talla (48,84 ± 0,92 vs 49,59 ± 1,27) fueron menores (p<0,05) en las niñas que en los niños.

Comparación entre niños y niñas RNHMD

La patología de cadera fue más frecuente en las niñas (p<0,05). No existieron diferencias en el resto de las variables.

Comparación entre los niños controles y RNHMD

Los niveles de insulina (20,06 ± 27,1 vs 4,72 ± 4,14) y péptido C (2,46 ± 2,49 vs 1,12 ± 0,47) eran significativamente mayores en los niños RNHMD (p<0,01), mientras que la edad gestacional (38,30 ± 1,30 vs 39,48 ± 1,62) (p <0,01) y la glucemia de cordón (81,18 ± 31,56 vs 96,24 ± 27,27) (p<0,05) eran menores en este grupo.

Además, en este grupo se observaron con mayor frecuencia peso elevado para la edad gestacional, hiperbilirrubinemia, hi-

poglucemia, hiperinsulinismo, y la necesidad de administrar glucosa i.v. (p<0,01).

Comparación entre las niñas controles y RNHMD

Los niveles de insulina (19,24 ± 22,29 vs 5 ± 2,93) y péptido C (2,32 ± 1,55 vs 1,075 ± 0,49) (p<0,01) fueron más elevados en las niñas RNHMD, mientras que la edad gestacional (38,48 ± 1,2 vs 39,6 ± 1,5) era mayor en el grupo control (p<0,01).

Por otro lado, la hipoglucemia, la administración de glucosa i.v. (p< 0,01), la patología de cadera y el hiperinsulinismo (p<0,05) fueron más frecuentes en las niñas RNHMD.

Comparación entre ambos sexos en los distintos grupos de RNHMD

Entre los niños y niñas RNHMDG únicamente existieron diferencias significativas (p<0,05) en la administración de glucosa i.v. (4 niños vs 12 niñas).

La edad materna era menor en las niñas RNHMDGID (p<0,05) (29,66 ± 4,63 vs 35,7 ± 5,3) que en los niños de su mismo grupo.

La patología de cadera fue significativamente más frecuen-

Tabla V Variables cuantitativas en los niños del grupo control y los distintos grupos de RNHMD

Niños	Controles n= 33	RNHMDG n= 13	RNHMDGID n= 10	RNHMDID n= 10
Edad madre (Años)	29,3±5,14	31,6±2,38**	35,7±5,39**	26,5±4,9
Semanas de gestación	39,48±1,62	38,92±1,03	38,9±0,73	36,9±1,19**
Peso RN (Gramos)	3.209±381	3.087±466	3.161±491	3.549±487*
Talla RN (Centímetros)	49,59±1,27	49,23±2,1	50±1,26	49,8±1,33
Glucemia de cordón (mg/dl)	96,24±27,27	65,76±23,7**	86,2±31,47	96,2±34,31
Insulinemia (µu/ml)	4,72±4,14	6,07±7,21	8,8±6,26*	49,5±33,4**
Péptido C (ng/ml)	1,12±0,47	1,22±1,05	1,33±0,73	5,22±2,82**
FN (mg/dl)	18,32±6,2	19,69±6,17	17,32±6,74	15,92±5,57

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. FN: Fibronectina.

Tabla VI Variables cuantitativas en las niñas del grupo control y los distintos grupos de RNHMD

Niñas	Controles n= 25	RNHMDG n= 15	RNHMDGID n= 7	RNHMDID n= 3
Edad madre (Años)	27,8±4,92	30,35±3,87	29,66±4,63	28,66±4,5
Semanas de gestación	39,6±1,5	38,73±1,28	38,71±1,5	36,66±0,57**
Peso RN (Gramos)	3.043±389	3.122±498	3.135±598	3.083±301
Talla RN (Centímetros)	48,84±0,92	48,83±1,73	50,21±2,37	49,16±2,56
Glucemia de cordón (mg/dl)	84,32±17,41	77,93±27,37	93,85±33,71	93,33±18,77
Insulinemia (µu/ml)	5±2,94	11,2±7,44*	16,85±15,25*	65±32,92 **
Peptido C (ng/ml)	1,07±0,49	1,83±1,12*	2,14±1,21*	5,23±0,98**
FN (mg/dl)	17,09±5,02	18,62±4,22	22,82±6,98*	18,4±4,97

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. FN: Fibronectina.

te ($p < 0,01$) en las niñas que en los niños del grupo RNHMDID (3 niñas vs 0 niños).

Fibronectina en relación con la edad gestacional y el sexo (Tabla VIIa)

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de fibronectina al compararlos según la edad gestacional y el sexo.

Fibronectina y patología (Tabla VIIb)

Al comparar los niveles de fibronectina de los casos con determinadas patologías con los de los restantes sujetos del estudio, únicamente se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el grupo de niños que desarrollaron maladaptación pulmonar, en los cuales los niveles de fibronectina eran menores. La morbilidad perinatal, considerada en su conjunto, fue significativamente más frecuente en los RNHMD que en el grupo control ($p < 0,01$).

Correlaciones observadas entre variables en los distintos grupos de estudio

La fibronectina mostró correlación positiva con la edad ges-

tacional en el grupo de RNHMD (0,2717 con $p < 0,05$) y en el grupo de RNHMDG (0,3823 con $p < 0,05$), y correlación negativa con la glucemia de cordón en el grupo de RNHMD (-0,2398 con $p < 0,05$). El resto de correlaciones entre las variables del estudio pueden observarse en la parte I de este trabajo: "El recién nacido hijo de madre diabética. Macrosomía y factores de crecimiento".

Discusión

Como es bien sabido, antes del descubrimiento de la insulina, la mortalidad materna en las embarazadas diabéticas era del 25-40%, y la mortalidad perinatal superaba el 60%⁽¹⁾. En la actualidad, la mortalidad materna es prácticamente inexistente y la mortalidad perinatal se sitúa en torno al 3%⁽¹⁻⁴⁾, aproximándose a la observada en recién nacidos de madres no diabéticas (excluyendo la atribuible a las malformaciones congénitas)⁽⁵⁾. Nuestros datos concuerdan con los de estos autores, ya que no hemos observado ningún caso de mortalidad perinatal en nuestro estudio.

Por otra parte, con los avances en el manejo de la embarazada diabética y del RNHMD, también se ha conseguido una disminución de la morbilidad perinatal, si bien ésta continúa

Tabla VIIa Niveles de fibronectina según la edad gestacional y el sexo

	Niños + Niñas n= 116	Niños	Niñas
RN pretérmino (< 37 sem. EG)	n= 8 15,46±1,49 (8-21)	n= 5 14,64	n= 3 18,63
RN término (37-41 sem. EG)	n= 104 18,57±0,57 (8-38,3)	n= 59 18,48	n= 45 18,71
RN postérmino (> 41 sem. EG)	n= 4 14,75±1,62 (11,3-38,3)	n= 2 14,8	n= 2 14,7
Global niños	–	n= 66 18,08±3,23	–
Global niñas	–	–	n= 50 18,43±2,94

Sem. EG: Semanas de edad gestacional.

Tabla VIIb Fibronectina en las distintas patologías observadas en el periodo neonatal

	Patología sí	Patología no
PEEG	n= 18 18,05±5,53	n= 98 18,26±5,85
Hipoglucemia	n= 32 18,23±5,36	n= 84 18,23±5,96
Hiperbilirrubinemia	n= 10 16,51±4,9	n= 106 18,49±5,7
Policitemia	n= 3 17,66±5,08	n= 113 18,33±5,76
Patología cadera	n= 9 19,72±5,06	n= 107 18,2±5,78
Malformación renal	n= 3 20,33±1,76	n= 113 18,26±5,79
MAP	n= 5 13,5±2,96*	n= 111 18,54±5,73

* $p < 0,05$

siendo más frecuente que en los recién nacidos de madres no diabéticas. Nosotros hemos observado la existencia de morbilidad perinatal en el 70% de los RNHMD, siendo especialmente más frecuente en los RNHMDID. Sin embargo, es obligado decir que, la patología presentada es de menor gravedad que la observada en décadas anteriores.

Desarrollaron hipoglucemia en las primeras horas de vida (glucemia menor de 25 mg/dl en recién nacidos de menos de 2.500 g de peso y de 35 mg/dl en los mayores de este peso)⁽²³⁾ el 51,7% de los RNHMD de nuestro estudio, coincidiendo con los resultados obtenidos por Mountain⁽²⁴⁾. También ha sido ya apuntado el hecho de la mayor incidencia en los RNHMDID, y en especial si ha existido un mal control durante el embarazo o si la glucemia materna se mantuvo elevada durante el parto^(25,26). En nuestro estudio los RNHMDID presentaron hipoglucemia en el 92% de los casos (12 de 13 casos).

Para Mimouni⁽²⁷⁾ el desarrollo de hipoglucemia neonatal y macrosomía parece relacionarse con el mal control glicémico durante el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, Steninger y cols⁽²⁸⁾ no encontraron correlación entre hipoglucemia neonatal y la glucemia materna durante el parto y los niveles de péptido C en sangre de cordón. Nosotros encontramos correlación entre las concentraciones de insulina y péptido C con la Hg A1c materna durante el tercer trimestre, la glucemia materna previa al parto y la glucemia de cordón en los RNHMD. Estos datos nos hacen pensar que el grado de control metabólico materno durante el tercer trimestre del embarazo, puede jugar un papel importante en el desarrollo del hiperinsulinismo-hipoglucemia de estos pacientes.

En todos los grupos de RNHMD existió una alta correlación entre los niveles de insulina y péptido C, los cuales eran significativamente mayores en los diversos grupos de RNHMD. Estos

datos concuerdan con lo expuesto previamente por Sozenko⁽²⁹⁾. Se observó hiperinsulinismo (índice insulina/glucemia > 0,3) en el momento del nacimiento en el 20,6% de los RNHMD, siendo porcentaje hasta el 69,2% en los RNHMDID. Como consecuencia de todo ello, fue necesario administrar glucosa i.v. al 65% de los RNHMD en su conjunto, y al 100% en los RNHMDID. Solamente un 3,4% de los casos precisaron la administración de corticoides o glucagón.

La incidencia de hipocalcemia e hipomagnesemia en nuestra serie fue del 1,7%, frente a la incidencia del 30-50% y 70-80% respectivamente relatada por diversos autores^(24,30-32). El único caso de nuestra serie pertenecía al grupo de RNHMDID, y las presentó en el contexto de un hipoparatiroidismo transitorio. Esta gran diferencia podría explicarse por la no determinación sistemática de calcio y magnesio en todos los RNHMD de nuestro estudio.

Se ha descrito una incidencia mayor de hiperbilirrubinemia (bilirrubina sérica mayor de 13 mg% en las primeras 72 horas de vida) y policitemia (hematócrito venoso mayor del 65% a las 2-4 horas de vida) en los RNHMD que en los recién nacidos normales, siendo además más frecuente en los RNHMD macrosómicos^(24,33-35). En nuestro estudio presentaron hiperbilirrubinemia el 17,2% y policitemia el 5,1% de los RNHMD. En el grupo de RNHMDID la incidencia de hiperbilirrubinemia se situó en el 53%, lo que refleja una clara diferencia frente a los RNHMDG y RNHMDGID.

Pese a que en épocas pasadas el SDR era 5-6 veces más frecuente en los RNHMD que en los recién nacidos de madres no diabéticas, en la actualidad, y gracias a las mejoras en el control de la diabetes durante el embarazo y a la menor incidencia de prematuridad extrema, los RNHMD no presentan un riesgo aumentado de padecer SDR respecto de recién nacidos contro-

les^(34,35). En nuestro grupo de RNHMD la incidencia de SDR fue del 8,6%, correspondiéndose clínicamente con el síndrome del pulmón húmedo o la taquipnea transitoria. Nosotros hemos englobado estas dos entidades bajo la denominación de maladaptación pulmonar (MAP). No existió ningún caso de enfermedad de membrana hialina en nuestro estudio. Todo ello puede ser explicado por el mejor seguimiento de la maduración pulmonar mediante el índice lecitina/esfingomielina y los niveles de fosfatidil-glicerol, y a la rareza de los partos por cesárea y por debajo de las 36 semanas de edad de gestación.

Nosotros encontramos prematuridad (edad gestacional menor de 37 semanas) en un 12% de los RNHMD frente al 1,7% en el grupo control. En los RNHMDID la incidencia llegó al 38%. Esto, en cierto modo podría explicarse por la puesta en marcha de los programas de vigilancia anteparto para evitar la muerte intrauterina, la cual es más frecuente a partir de las 36 semanas de edad gestacional⁽³⁶⁾.

Berk⁽³⁵⁾ describió una incidencia de macrosomía, definida como un peso al nacimiento mayor del percentil 90 para la edad gestacional, del 43% en RNHMDID frente al 11,4% de la población normal. Además, encontró correlación entre la existencia de macrosomía y el mal control metabólico en los dos últimos meses del embarazo. Por otro lado, Steninger⁽²⁸⁾ observó una correlación entre la presencia de macrosomía y los niveles de péptido C en sangre de cordón, pero no con las cifras de Hg A1c. Los RNHMD de nuestro estudio mostraron una incidencia de macrosomía del 25,8%, llegando a ser del 61,5% en los RNHMDID, frente a un 5% en el grupo control.

Coincidiendo con los hallazgos de Berk⁽³⁵⁾, en nuestro estudio se apreció una correlación positiva entre los niveles de Hg A1c materna durante el tercer trimestre del embarazo y el peso del recién nacido en los RNHMD, y especialmente en el grupo de RNHMDID, lo que induce a pensar que el grado de control metabólico materno puede influir en el desarrollo de la macrosomía.

La insulina ha sido considerada como la hormona más importante para el crecimiento fetal⁽³⁷⁾, aunque algunos autores piensan que ésta juega solamente un papel permisivo. Nosotros hemos encontrado en los RNHMD una correlación positiva entre el peso del recién nacido y las concentraciones de péptido C e insulina en sangre de cordón, así como con las cifras de Hg A1c materna en el tercer trimestre del embarazo. Curiosamente, se observó una correlación negativa entre los niveles de insulina y péptido C en sangre de cordón y la edad gestacional en los RNHMD, y especialmente en el grupo RNHMDID.

Si la macrosomía fetal pasa desapercibida, puede contribuir a aumentar la cifra de partos prolongados, asfisia fetal, lesiones obstétricas y cesáreas^(5,38). En nuestra serie se produjeron lesiones obstétricas en el 6,9% de los RNHMD y el 1,7% de los controles. La mayoría de los autores⁽⁵⁾ refieren una incidencia de cesárea en los RNHMD alrededor del 50%. En nuestra serie, se realizó parto por cesárea en 32% de los RNHMD, frente a un 17,2% en el grupo control. Pese a que la puntuación de Apgar al minu-

to y a los cinco minutos fue inferior en los RNHMD al compararlos con el grupo control, únicamente presentaron asfisia perinatal el 3,4%, lo que está bastante por debajo del 26% descrito en otras series⁽³⁹⁾.

El retraso del crecimiento intraútero, definido por un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, es poco frecuente en diabéticas embarazadas⁽⁴⁰⁾. Nuestros datos coinciden con esta afirmación, ya que en nuestra serie la incidencia fue del 3,4% en los RNHMD frente a un 1,7% en el grupo control.

Con la mejora en el control metabólico materno, la disminución de los partos prematuros y de la morbilidad perinatal, lo que supone una menor necesidad de la utilización de medios diagnósticos y/o terapéuticos invasivos, la incidencia de infección en los RNHMD ha disminuido notablemente, siendo del 1,7% en nuestro estudio.

Las anomalías congénitas son de 2 a 5 veces más frecuentes en el RNHMD que en los controles normales, y en la actualidad son la causa del 30-50% de la mortalidad perinatal de los RNHMDID⁽⁴¹⁾. La incidencia de malformaciones congénitas en los RNHMD del estudio se situó en el 8,6% (2 displasias de cadera y 3 malformaciones renales), coincidiendo con las cifras publicadas por Cousins (7,5 al 12,9%)⁽⁴¹⁾. Si se toma aisladamente el grupo de RNHMDID la frecuencia aumenta hasta el 23%.

Es de destacar el hecho de no haberse producido ninguna muerte perinatal en ninguno de los grupos del estudio, lo cual coincide con la disminución de la mortalidad perinatal en los RNHMD descrita por otros autores^(1-5,42).

Coincidiendo con lo descrito previamente por otros autores^(10,43-47), observamos que los niveles medios de fibronectina plasmática en sangre de cordón se encontraban por debajo del rango considerado normal para adultos y niños mayores (25-40 mg/dl), tanto en el grupo control como en los RNHMD, significando aproximadamente el 50-60% de esos valores de referencia.

De acuerdo con los hallazgos de otros autores^(47,48), nosotros no encontramos diferencias significativas entre los niveles de fibronectina en los recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad de gestación) y los recién nacidos a término, si bien todos nuestros casos eran de 34 o más semanas de edad gestacional. Solís⁽¹⁰⁾ encontró diferencias significativas entre los recién nacidos a término y pretérmino solamente cuando estos últimos eran menores de 33 semanas de edad gestacional.

Solís⁽¹⁰⁾ y Valleta⁽⁴⁸⁾ observaron correlación directa entre la concentración de fibronectina plasmática y la edad de gestación, mientras que Blanco Quirós⁽⁴⁶⁾ no encontró dicha correlación. Ambos autores, no hallaron correlación entre los niveles de fibronectina y el peso al nacimiento. Nosotros encontramos correlación entre los niveles de fibronectina y la edad gestacional solamente en los RNHMD considerados en su conjunto y en el grupo de RNHMDG, pero no encontramos correlación entre la fibronectina y el peso del recién nacido.

Al igual que en otros trabajos^(10,48,49), no hemos encontrado diferencias en los niveles de fibronectina entre niños y niñas, tanto en el grupo control como en el de los RNHMD.

Tampoco existían diferencias al comparar los niños o niñas del grupo control con los niños o niñas RNHMD, salvo en el grupo de niñas RNHMDGID que presentaban valores significativamente más elevados que las niñas del grupo control. No encontramos diferencias en los niveles de fibronectina entre el grupo control y el grupo de RNHMD, ni tampoco al desglosar estos en RNHMDG, RNHMDGID y RNHMDID. Esto concuerda con lo observado previamente por Barnard⁽⁴⁷⁾ en 2 RNHMD que formaban parte de su estudio. Tampoco observamos diferencias al comparar los valores de fibronectina entre los distintos grupos de RNHMD.

En contra de los hallazgos publicados en adultos obesos con hiperinsulinismo^(19,20), no hemos encontrado correlación entre los niveles de fibronectina y las concentraciones de insulina. Tampoco encontramos correlación con los niveles de péptido C, y solamente en el grupo de RNHMD considerado globalmente se encontró correlación entre la fibronectina y la glucemia de cordón.

Al comparar los niveles medios de fibronectina en los sujetos que presentaron determinadas patologías, (hiperbilirrubinemia, macrosomía, hipoglucemia, policitemia, patología de cadera, malformación renal, sepsis, y maladaptación pulmonar), con los de los restantes sujetos del estudio, solamente observamos valores significativamente más bajos en aquellos que presentaron MAP, lo que coincide con lo observado previamente por Barnard⁽⁴⁷⁾ y Yoder⁽⁵⁰⁾. Esta misma circunstancia se ha observado en pacientes con sepsis y/o meningitis⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Conclusiones

1. Los niveles de fibronectina en sangre de cordón, tanto en el grupo control como en los RNHMD, eran aproximadamente el 50-60% de los valores considerados normales para adultos y niños mayores.

2. No existieron diferencias entre los valores de fibronectina en los recién nacidos pretérmino y los recién nacidos a término, existiendo únicamente correlación entre los niveles de fibronectina y la edad gestacional en los RNHMD.

3. No había diferencias en las concentraciones de fibronectina entre el grupo control y los RNHMD, y tampoco se observaron diferencias entre niños y niñas.

4. La fibronectina no se correlacionó con los valores de insulina y péptido C.

5. No se observó correlación entre los valores de fibronectina y el peso de recién nacido.

6. La incidencia de malformaciones congénitas fue similar a la descrita por otros autores. No se apreciaron diferencias en las concentraciones de fibronectina entre los niños con malformaciones congénitas y los restantes niños del estudio.

7. Únicamente los RNHMD con maladaptación pulmonar presentaron valores significativamente más bajos de fibronectina que el resto de los niños del estudio.

8. La morbilidad perinatal continúa siendo frecuente en los RNHMD, y en especial en los RNHMDID. Pese a ello, su gravedad ha disminuido notablemente. La hipoglucemia es la com-

plicación perinatal más frecuente en los RNHMD.

9. Los niveles de insulina y péptido C en sangre de cordón fueron significativamente mayores en los RNHMD, y se correlacionaron con la Hg A1c materna durante el tercer trimestre del embarazo, la glucemia previa al parto, y la glucemia de cordón.

10. La macrosomía fue más frecuente en los RNHMD, y sobre todo en los RNHMDID. Existió correlación positiva entre el peso de recién nacido y las cifras de insulina, péptido C y Hg A1c materna durante el tercer trimestre del embarazo.

11. Los RNHMD mostraron una correlación negativa de los niveles de insulina y péptido C con la edad gestacional.

12. Como conclusión final, creemos que la fibronectina no es útil en la valoración del RNHMD.

Bibliografía

- Pedersen J. Problems and management. In Pedersen J (ed): The pregnant diabetic and her newborn. Baltimore. Williams & Wilkins. 1977; 123-134.
- Weingold AB. Diabetes in Pregnancy. In Given JR (ed): Endocrinology of pregnancy. Chicago. Year Book Medical Publishers. 1981.
- Pallardo Sánchez LF. La embarazada diabética. En Del Cañizo Gómez FJ. y Hawkins Carranza F. (eds): Diabetes para educadores. Boehringer Mannheim y Novo Nordisk. Barcelona. 1990;281-303.
- Barss VA. Obstetrical management. In Hare JW (ed.). Diabetes complicating pregnancy. New York. Alan R Liss. 1989;99-124.
- Landon MB; Gabbe SG. Diabetes y embarazo. *Clin. Med. North Am.* (edición española). 1988; **6**:1619-1642.
- Mosseson MW; Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980; **56**:145-158
- Proctor RA. Fibronectin: A brief overview of its structure, function and physiology. *Rev Infect Dis* 1987; **9**:S317-S321.
- Blanco A; Solís P; Ponce A. Importancia de la fibronectina en Pediatría. *Bol Pediatr* 1988; **29**:135-143.
- Dyke MP; Forsyth KD. Decreased plasma fibronectin concentrations in preterm infants with septicemia. *Arch Dis Child* 1993; **68**:557-560.
- Solís Sánchez G; Coto Cotallo GD; Cano Garci-Nuño A; Ramos Aparicio A; López Sastre JB; Crespo Hernández M. Fibronectina plasmática en recién nacidos sanos a término, pretérminos, neonatos con distrés respiratorio y neonatos sépticos. *An Esp Pediatr* 1995; **43**:30-34.
- Koenig JM; Patterson LE; Rench MA; Edwards MS. Role of fibronectin in diagnosing bacterial infection in infancy. *Am J Dis Child* 1988; **142**:884-887.
- Mosher DF: Fibronectin and liver disease. *Hepatology* 1986; **6**:1419-1421.
- Scena FP; Pertosa G: Fibronectin and the kidney. *Nephron* 1988; **48**:177-182.
- Torre D; Zeroli C; Issi M; Fiori GP; Ferraro G; Speranza F. Cerebrospinal fluid concentration of fibronectin in meningitis. *J Clin Pathol* 1991; **44**:783-784.
- Valletta EA; Bonazzi L; Zuanazzi R; Del Col G; Andreoli A; Stoccyero L; Boner AL: Plasma fibronectin concentrations in healthy newborns and children. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:68-70.
- Blanco Quirós A; Bachiller Luque MR; Alvarez Guisasaola FJ; Gonzalez García H; Blanco Quirós C: La deficiencia de fibronectina en recién nacidos normales se corrige muy pronto. *An Esp Pediatr*. 1989; **31**:431-

- 434.
- 17 Muhar V; Graninger W; Schober E; Schuster E: Fibronectin in children with diabetes mellitus. *Arch. Dis Child.* 1984; **59**:992-994.
 - 18 Dejgaard A; Andersen T; Christoffersen P; Clemmensen I; Gluud C: Plasma fibronectin concentrations in morbidly obese patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; **44**:207-210.
 - 19 Andersen T; Dejgaard A; Astrup A; Gluud C: Increased plasma fibronectin concentrations in obesity: Normalization during weight loss. *Acta Med Scand* 1987; **222**:275-279.
 - 20 Dejgaard A; Andersen T; Gluud C: The influence of insulin on the raised plasma fibronectin concentration in human obesity. *Acta Med Scand* 1986; **220**:269-272.
 - 21 White P: "Clasificación de obstetric diabetes". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; **130**:228-230.
 - 22 Pildes RS: Infants of diabetics mothers. In Avery GB (ed): Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. 3th ed. Lippincott Co. 1987;332-357.
 - 23 Pildes RS; Lilien LD: Metabolic and endocrine disorders. In Neonatal-perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant. Fanaroff AA; Martin RJ. (eds). 5th ed. Mosby Year Book Inc. 1992;1152-1180.
 - 24 Mountain KR: The infant of the diabetic mother. In Diabetes in pregnancy. Oats JN (ed). *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 1991; **5**:413-442.
 - 25 Andersen O; Hertel J; Schmolker L; Küll C: Impact of maternal plasma glucose at delivery on the risk of hypoglycaemia of infants of insulin-treated diabetic mothers. *Acta paediatr. Scand.* 1985; **74**:268-73.
 - 26 Kühl C; Andersen GE; Hertel J; Mölsted-Pedersen L: Metabolic events in infants of diabetic mothers during the first 24 hours after birth. *Acta Paediatr Scand* 1982; **71**:19-25.
 - 27 Mimouni F; Tsang RC: Pregnancy outcome in insulin-independent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. *Am. J. Perinatol.* 1988; **5**:334-338.
 - 28 Stenninger E; Schollin J; Aman J: Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**:1014-1018.
 - 29 Sosenko IR; Kitzmiller JL; Loo SW; Blix P; Rubenstein AH; Gabbay KH: The infant of the diabetic mother: correlation of increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia. *N. Engl. J. Med.* 1979; **301**:859-862.
 - 30 Tsang RC; Kleinman LI; Sutherland JM; Light IJ: Hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1972; **80**:384-395.
 - 31 Tsang RC; Strub R; Brown DR; Steichen JJ; Hartman C; Chen IW: Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1976; **89**:115-119.
 - 32 Tsang RC; Brown DR; Steichen JJ: Diabetes and calcium disturbances in infants of diabetic mothers. In Merkatz IR; Adam PAJ (eds): The diabetic pregnancy. A perinatal Perspective. Grune and Stratton. New York. 1979;207-225.
 - 33 Taylor PM; Wolfson JN; Bright NH: Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Biol Neonate* 1963; **5**:289.
 - 34 Mimouni F; Miodovnik M; Siddiqi TA; Butler JB; Holroyde J; Tsang RC: Neonatal polycythemia in infants of insulin-independent diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1986; **68**:370-372.
 - 35 Berk MA; Mimouni F; Miodovnik M; Hertzberg V; Valuck J: Macrosomia in infants of insulin-independent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; **83**:1029-1034.
 - 36 Landon MB; Gabbe SG: Vigilancia fetal en embarazos complicados por diabetes sacarina. En diabetes durante el embarazo. *Clin Obstet Gynecol North Am* (edición española). 1991; **3**:519-526.
 - 37 Laron Z: Somatomedin, insulin, growth hormone and growth. In Cimmello G; Sperling M (eds): Recent progress in Pediatric Endocrinology. New York, Raven Press 1983;67-80.
 - 38 Naeye RL: Infants of diabetic mothers: a quantitative morphologic study. *Pediatrics* 1965; **35**:980-988.
 - 39 Langer O; Levy J; Brustman L; Anyaegbunam A; Merkatz R; Divon M: Glycemic control in gestational diabetes mellitus. How tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age?. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**:646-653.
 - 40 Tamura RK; Dooley SL: Ultrasonografía en el tratamiento de diabéticas embarazadas. En: Diabetes durante el embarazo. *Clin Obstet Gynecol North Am* (ed. española). 1991; **3**:511-518.
 - 41 Cousins L: Etiología y prevención de anomalías congénitas en lactantes de mujeres con diabetes manifiesta. *Clin Obstet Gynecol North Am* (edición española) 1991; **3**:469-480.
 - 42 Pallardo LT; Grande C; Luna R; Megia A; Gonzalez A: Diabetes y embarazo. Nuestra experiencia en diabetes gestacional (1977-1988). *Med Clin (Barc)* 1990; **95**:406-410.
 - 43 Eriksen HO; Clemmensen I; Hansen MS; Ibsen KK: Plasma fibronectin concentration in normal subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; **42**:291-295.
 - 44 Vaheri A; Vartio T; Stenman S; Sakzela O; Hedman K; Alitalo K: Fibronectin and proteinases in tumor invasion. En: Strauli P; Barret AJ; Baici A. eds. Proteinases and tumor invasion. New York, Raven Press, 1980;49-57.
 - 45 Stathakis N; Fountas A; Tsianos E: Plasma fibronectin in normal subjects and in various diseases states. *J Clin Pathol* 1981; **34**:504-508.
 - 46 Blanco Quirós A; Bachiller Luque MR; Alvarez Guisasola FJ; Gonzalez Garcia H; Blanco Quiros C: La deficiencia de fibronectina en recién nacidos normales se corrige muy pronto. *An Esp Pediatr* 1989; **31**:431-434.
 - 47 Barnard DR: Fibronectin (cold insoluble globulin) in the neonate. *J Pediatr* 1983; **102**:453-455.
 - 48 Valleta EA; Bonnazzi L; Zuanazzi R; Del col G; Andreoli A; Stocyero L; Boner AL: Plasma fibronectin concentrations in healthy newborns and children. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:68-70.
 - 49 Muhar V; Graninger W; Schober E; Schuster E: Fibronectin in children with diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1984; **59**:992-994.
 - 50 Yoder MC; Douglas SD; Gerdes J: Plasma fibronectin in healthy newborn infants: respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1983; **102**:777-780.
 - 51 Domula M; Bjkowska K; Wegrzynowicz Z; Lopaciuk S; Weissbach G; Kopec M: Plasma fibronectin concentrations in healthy and septic infants. *Eur J Pediatr* 1985; **144**:49-52.
 - 52 Caliouli C; Liossis G; Bakoleas B; Lautaris N; Costalos C: Fibronectin levels in septicemic neonates before and after the administration of immunoglobulin. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**:1229-1230.
 - 53 Blanco A; Guisasola JA; Solis P; Bachiller R; Gonzalez H: Fibronectin in meningococcal sepsis. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**:73-76.