

# Incidencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional y su asociación con diabetes mellitus gestacional y obesidad maternas. Estudio de cohorte en un hospital de Buenos Aires

## *Incidence of large-for-gestational-age newborns and its association with maternal gestational diabetes mellitus and obesity. Cohort study in a hospital in Buenos Aires*

Vanina Laura Pagotto<sup>1</sup>, María Lourdes Posadas Martínez<sup>1</sup>, Susana Salzberg<sup>2</sup>, Pablo Andrés Pochettino<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** existen dos términos para describir el crecimiento fetal excesivo: “grande para la edad gestacional” (GEG) y “macrosomía”. GEG generalmente implica un peso al nacer superior al percentil 90 para una edad gestacional determinada.

**Objetivos:** estimar la incidencia de recién nacidos GEG, y evaluar si la obesidad y la diabetes mellitus gestacional (DMG) son factores asociados.

**Materiales y métodos:** estudio de cohorte retrospectivo de embarazadas -con y sin DMG- y sus recién nacidos vivos entre 2015 y 2018, evaluadas en el Hospital Italiano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La incidencia de recién nacidos GEG y de macrosomía se presentó como porcentajes e intervalos de confianza del 95% (IC 95%), así como sus complicaciones. Se utilizó regresión logística múltiple para evaluar si la DMG y la obesidad eran factores asociados a recién nacidos GEG.

**Resultados:** la incidencia de GEG fue del 15,9% (IC 95%; 14,1-17,9) y de macrosomía del 6,7% (IC 95%; 5,5-8,1). La incidencia de recién nacidos GEG fue mayor en las mujeres con DMG y obesidad. La obesidad representó *per se* un mayor riesgo con y sin asociación con DMG. La obesidad, en presencia de DMG, incrementa la *chance* de recién nacidos GEG comparada con las mujeres sin DMG y sin obesidad (OR 2,41;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** la DM y la obesidad materna incrementan el riesgo de GEG. Es importante implementar medidas preventivas e intervenciones en las mujeres en edad fértil con el objetivo de promover la salud de la madre y de su descendencia.

**Palabras clave:** macrosomía fetal; diabetes mellitus gestacional; obesidad; incidencia.

### ABSTRACT

**Introduction:** two terms are used to describe excessive fetal growth: “large for gestational age” (LGA) and “macrosomia”. LGA generally implies a birth weight greater than the 90th percentile for a given gestational age.

**Objectives:** to estimate the incidence of LGA newborns and to assess whether obesity and gestational diabetes mellitus (GDM) are associated factors.

**Materials and methods:** retrospective cohort study of pregnant women with and without GDM and their live newborns between 2015-2018 evaluated at the Italian Hospital in the City of Buenos Aires, Argentina. The incidence of LGA and macrosomia newborns is presented as percentages and 95% confidence intervals (95% CI), as well as their complications. Multiple logistic regression was used to assess whether GDM and obesity are factors associated with LGA newborns.

**Results:** the incidence of LGA was 15.9% (IC 95%; 14.1-17.9) and of macrosomia 6.7% (IC 95%; 5.5-8.1). The incidence of LGA newborns was higher in women with GDM and obesity. Obesity represented a higher risk *per se* with and without association with GDM. Obesity, in the presence of GDM, increases the chance of LGA newborns compared to women with GDM and without obesity (OR 2.41;  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** diabetes and maternal obesity increase the risk of LGA. It is important to implement preventive measures and interventions on women of childbearing age with the aim of promoting the health of the mother and her offspring.

**Key words:** fetal macrosomia; gestational diabetes mellitus; obesity; incidence.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (101-107)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (101-107)

<sup>1</sup> Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Directora del Departamento de Investigaciones Clínicas, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Servicio de Obstetricia, Sección de Diabetes y Embarazo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Sede Agustín Roca, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Vanina Laura Pagotto  
E-mail: vanina.pagotto@hospitalitaliano.org.ar  
Fecha de trabajo recibido: 22/10/22  
Fecha de trabajo aceptado: 03/12/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

Existen dos términos para describir el crecimiento fetal excesivo: “grande para la edad gestacional” (GEG) y “macrosomía”. GEG generalmente refiere a un peso al nacer superior al percentil 90 para una edad gestacional determinada. Por su parte, el término “macrosomía” implica un crecimiento más allá del peso absoluto al nacer, mayor o igual a 4000 g, independientemente de la edad gestacional. A pesar de estas definiciones, es un desafío establecer una definición universalmente aceptada de crecimiento fetal excesivo<sup>1,2</sup>.

Los recién nacidos GEG y con macrosomía fetal tienen mayor frecuencia de hipoglucemia neonatal, ictericia neonatal y síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>3-5</sup>. Además de estas complicaciones a corto plazo, pueden presentar otras a largo plazo, como aumento de la presión arterial, hiperglucemia, obesidad, dislipemia y consecuentemente incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>6</sup>. La incidencia de macrosomía es variable: en Estados Unidos se ha estimado en 7,9%<sup>1,7</sup> y en Argentina, según datos de 2004 y 2005, fue de 6,9%<sup>3,8</sup>.

Dentro de los factores de riesgo del excesivo crecimiento fetal se encuentran la obesidad y la diabetes mellitus gestacional (DMG)<sup>1,9</sup>. Se ha observado que la obesidad materna tiene una influencia importante e independiente a la de la DMG sobre la macrosomía fetal, es decir, que su efecto condicionante de un exceso de peso fetal se agrega, en estos casos, al de la hiperglucemia<sup>9</sup>. El estudio *Hyperglycemia and Pregnancy Outcome* (HAPO) clasificó a las embarazadas en categorías de DMG y obesidad, y sus combinaciones, y demostró que la DMG y la obesidad se asocian a resultados obstétricos desfavorables<sup>10</sup>.

## OBJETIVOS

Son escasos los estudios en Latinoamérica que consideren a los recién nacidos GEG, por lo tanto, los objetivos fueron estimar la incidencia de recién nacidos GEG, y evaluar si la obesidad y la DMG materna son factores asociados a la misma.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el cual se incluyeron recién nacidos vivos de mujeres embarazadas, con y sin DMG, mayores de 18 años, con gesta única, evaluadas en el Hospital Italiano de

Buenos Aires (HIBA), del 1° de junio de 2015 al 1° de junio de 2018. Se excluyeron a los recién nacidos provenientes de gestas múltiples (182 gestas dobles y una gesta triple), de mujeres con diagnóstico de DM pregestacional y los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (definidos como aquellos con un peso al nacer menor al percentil 10 calculado para la edad gestacional y el sexo)<sup>11,12</sup>.

El HIBA es un sistema de salud que incluye dos hospitales universitarios y 25 centros de atención periféricos en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en su periferia. El Servicio de Obstetricia cuenta con una guardia específica, dos pisos de internación, salas de parto (salas de dilatantes), salas de parto y quirófanos. En el HIBA se atienden mensualmente 300 partos.

Se definió *grande para la edad gestacional* (GEG) al recién nacido con un peso mayor al percentil 90 calculado para la edad gestacional y sexo, y *macrosomía* al recién nacido con un peso igual o mayor a 4000 g para cualquier edad gestacional<sup>1,13</sup>. Además se recolectaron las siguientes complicaciones fetales: a) hipoglucemia neonatal<sup>14</sup>; b) ictericia neonatal patológica<sup>15</sup>; c) síndrome de distrés respiratorio (SDR)<sup>16</sup>; d) sepsis neonatal precoz<sup>17,18</sup>; e) internación en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por más de 24 horas.

Se registraron las siguientes características maternas: a) DMG definida según el criterio de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)<sup>19</sup>; b) obesidad materna según el índice de masa corporal (IMC) a la fecha de la última menstruación; c) combinación de DMG y obesidad según el estudio HAPO<sup>10</sup> en cuatro grupos: sin DMG y sin obesidad, siendo la categoría de referencia, con DMG y sin obesidad, sin DMG con obesidad, y con DMG y obesidad; d) la edad al embarazo en categorías  $\leq$  a 30 años, 31-40 años y  $\geq$  a 40; e) si la primera gesta fue la evaluada; f) el aumento de peso durante el embarazo mayor al esperado<sup>20</sup>; g) el antecedente de macrosomía fetal en el embarazo previo.

Los datos se obtuvieron de bases secundarias de los registros electrónicos hospitalarios y los validaron expertos en Medicina Interna, Diabetes y Obstetricia.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se expresaron como media y desvío estándar (DE), y los cualitativos

como frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. Se estimaron las incidencias acumuladas en porcentaje con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para evaluar si la obesidad y la DMG maternas eran factores de riesgo de recién nacidos GEG, se realizó un análisis de regresión logística múltiple. La variable explicativa principal fueron los grupos de la combinación de la presencia o no de DMG, y de la presencia o no de obesidad maternas, siendo la categoría de referencia sin DMG y sin obesidad. Se consideraron como confundidores de dicha asociación: la edad materna, el antecedente obstétrico (primigesta o no) y el antecedente de un recién nacido con macrosomía. Se expresaron los *odds ratio* (OR) crudos y ajustados con sus intervalos de confianza del 95%. Se utilizó el *software* R versión 4.0.3.

## RESULTADOS

En el período estudiado se incluyeron 1.955 mujeres embarazadas con y sin DMG que tuvieron 1.955 recién nacidos vivos; luego de excluir los recién nacidos de gesta múltiple y los pequeños para la edad gestacional, se incluyeron 1.471 entre los que se encontraban los recién nacidos GEG y los recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG). En la Figura 1 se describe el flujograma de los recién nacidos.

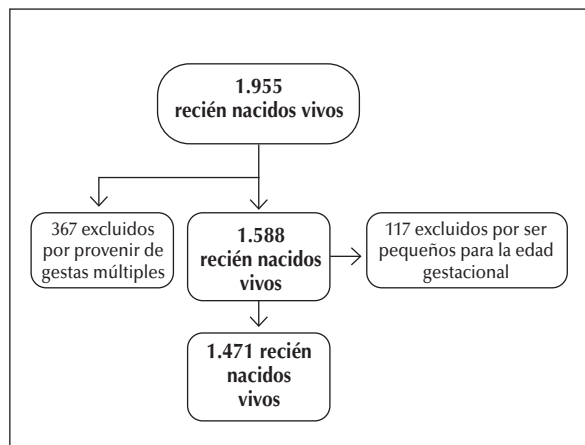
Fueron 234 recién nacidos GEG, lo que implicó una incidencia del 15,9% (IC 95%; 14,1-17,9) y 99 tuvieron un peso al nacer  $\geq 4000$  g, con una incidencia de macrosomía de 6,7% (IC 95%; 5,5-8,1). La media del peso de los recién nacidos GEG fue de 3.926,7 g (de 436,7), mientras que los que tuvieron AEG fue de 3.097,3 g (de 431,6). En la Tabla 1 se describen las características de las mujeres y de los recién nacidos, y las complicaciones de estos últimos.

Las mujeres con DMG tuvieron una mayor incidencia de recién nacidos GEG comparadas con aquellas sin DMG. No se observaron diferencias en la incidencia de recién nacidos con macrosomía (Tabla 2).

Del total de 185 recién nacidos que requirieron internación en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), 42 (22,7%) fueron GEG. Las causas más frecuentes de internación fueron: sepsis neonatal precoz (49; 26,5%), hipoglucemia neonatal (36; 19,5%), ictericia neonatal (35; 18,9%), distrés respiratorio (33; 17,8%) y malformaciones (32; 17,3%). Al comparar las causas de internación entre los recién nacidos GEG y con AEG, los primeros tuvieron más hipoglucemia neonatal ( $p=0,001$ ). No se observaron diferencias en las otras causas (Figura 2). De los nueve recién nacidos que fallecieron, siete tenían alguna malformación mayor, uno cromosomopatía y otro sepsis.

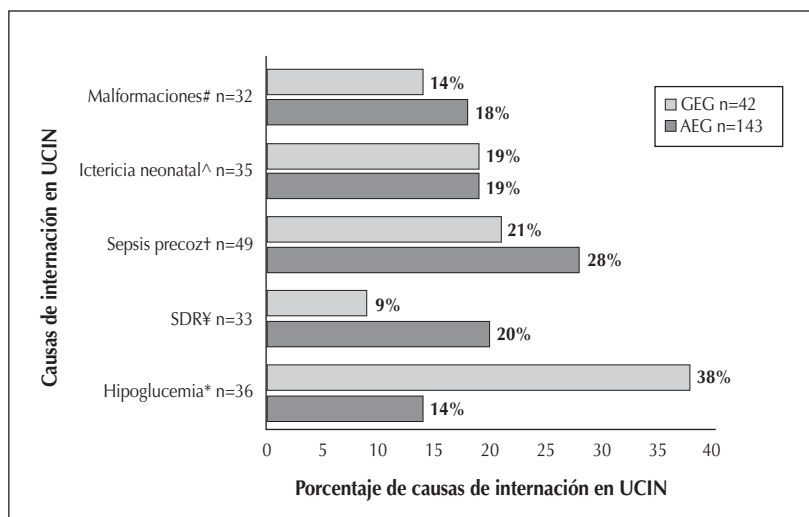
Considerando a las embarazadas, 788 (53,6%) no tenían DMG ni obesidad, 374 (25,4%) tenían DMG sin obesidad, 138 (9,4%) solo obesidad sin DMG y 171 (11,6%) DMG con obesidad. Se observó un gradiente en la incidencia de recién nacidos GEG según las combinaciones de DMG y obesidad (Figura 3).

La DMG con obesidad materna aumentó la *chance* de recién nacidos GEG comparada con las mujeres sin DMG y sin obesidad (Tabla 3).



DMG: diabetes mellitus gestacional.

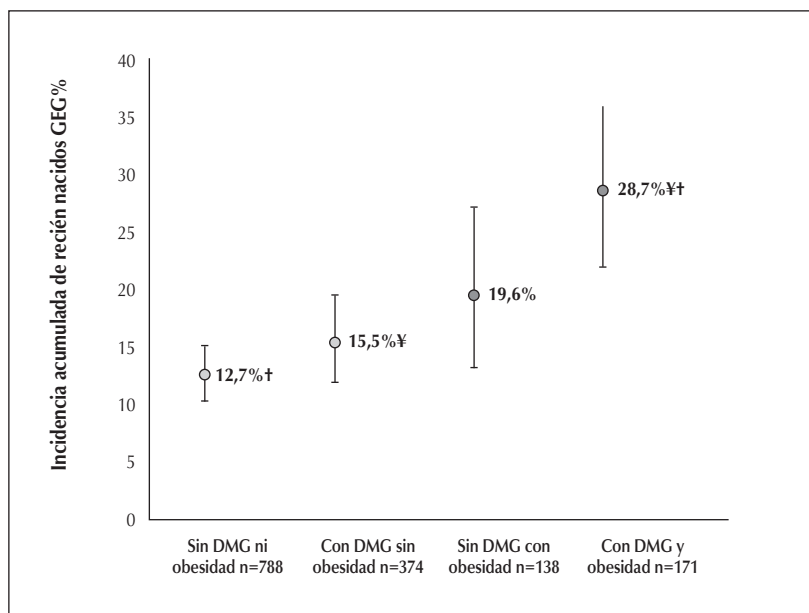
**Figura 1:** Flujograma de los recién nacidos incluidos.



SDR: síndrome de distrés respiratorio; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; GEG: grande para la edad gestacional; AEG: adecuado para la edad gestacional.

# p=0,723; ^ p=0,999; † p=0,518; ‡ p=0,170; \*p=0,001.

**Figura 2:** Comparación de las principales causas de internación en unidad de cuidados intensivos neonatales entre recién nacidos con adecuado peso para la edad gestacional y grandes para la edad gestacional.



DMG: diabetes mellitus gestacional; GEG: grande para la edad gestacional.

En la figura los círculos muestran la incidencia, y las líneas inferiores y superiores son los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se mencionan solo las diferencias estadísticamente significativas: ‡ diferencia estadísticamente significativa entre con DMG sin obesidad y con DMG con obesidad ( $p < 0,001$ ), † diferencia estadísticamente significativa entre sin DMG sin obesidad y con DMG con obesidad ( $p < 0,001$ ), resto de las combinaciones, sin diferencias estadísticamente significativas.

**Figura 3:** Incidencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional según las combinaciones de diabetes mellitus gestacional y obesidad.

Características	n=1.471
<b>Embarazadas</b>	
Edad al parto, n (%)	
≤30	588 (40)
>30-40	732 (49,8)
≥40	151 (43,5)
Primigesta, n (%)	640 (43,5)
Antecedentes de DMG, n (%)	55 (3,7)
Ganancia de peso en el embarazo mayor a la esperada, n (%)	392 (26,6)
<b>Recién nacido</b>	
<b>Modo de nacimiento, n (%)</b>	
Cesárea electiva	690 (46,9)
Cesárea de urgencia	221 (15,0)
Parto espontáneo	548 (37,3)
Parto forcpial	12 (0,8)
Semana gestacional al nacimiento media (DE)	38,5 (1,9)
<b>Complicaciones fetoneonatales</b>	
Internación UCIN, n (%)	185 (1,2)
Muerte neonatal, n (%)	9 (0,6)

DMG: diabetes mellitus gestacional; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; DE: desvío estándar; n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa en porcentaje.

**Tabla 1:** Características maternas y del recién nacido, y complicaciones fetoneonatales.

Categoría	Modelo crudo		Modelo ajustado <sup>¥</sup>	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Sin DMG sin obesidad	Referencia			
Con DMG sin obesidad	1,26 (0,89-1,79)	0,191	1,36 (0,93-1,97)	0,111
Sin DMG con obesidad	1,67 (1,03-2,65)	0,030	1,51 (0,92-2,42)	0,090
Con DMG con obesidad	2,76 (1,86-4,08)	<0,001	2,41 (1,56-3,67)	<0,001

DMG: diabetes mellitus gestacional; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>¥</sup> Modelo ajustado por la edad materna, la ganancia de peso mayor a la esperada, el antecedente de macrosomía fetal y el antecedente obstétrico (primigesta).

**Tabla 3:** Evaluación de la asociación entre recién nacidos grandes para la edad gestacional, y las combinaciones de diabetes mellitus gestacional y obesidad materna.

## DISCUSIÓN

En este trabajo la incidencia de recién nacidos GEG y de macrosomía fue de 15,9% y 6,7% respectivamente en toda la cohorte. La incidencia de GEG fue mayor en las mujeres con DMG comparada con quienes no la presentaron. No hubo diferencias en la incidencia de macrosomía.

Falta un consenso sobre la definición de macrosomía. La mayoría de los estudios emplea este término para denominar a los recién nacidos con peso mayor de 4000-4500 g, el percentil 90, o dos desviaciones estándar del peso para la edad gestacional<sup>1,2,21</sup>.

En esta cohorte se definió como GEG al recién nacido con un peso al nacer mayor al percentil 90,

	Sin DMG n=926	Con DMG n=545	p valor
GEG n (%)	127 (13,7%)	107 (19,6%)	0,003
Macrosomía n (%)	59 (6,4%)	40 (7,3%)	0,543

DMG: diabetes mellitus gestacional; GEG: grande para la edad gestacional; n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa en porcentaje.

**Tabla 2:** Comparación de las incidencias de recién nacidos grandes para la edad gestacional y con macrosomía fetal, en las mujeres con y sin diabetes mellitus gestacional.

y además se registraron a los recién nacidos con peso mayor o igual a 4000 g. Se decidió considerar el término GEG porque dentro de esta definición se incluyen a los recién nacidos macrosómicos. La determinación de macrosomía por el peso al nacer absoluto es un concepto válido solo para los recién nacidos a término<sup>13,22</sup>.

Un estudio que analizó datos entre 2004 y 2005 de 23 países de África, Asia y América Latina, que participaron en la Encuesta Global de Salud Materna y Perinatal de la Organización Mundial de la Salud (OMS), demostró una gran variabilidad en la prevalencia de recién nacidos con un peso mayor o igual a 4000 g: desde 0,5% en la India hasta 14,9%

en Algeria. En Argentina fue de 6,9%, similar a la cifra de Perú (6,8%), en tanto que Paraguay presentó una prevalencia de macrosomía del 9,2%<sup>3</sup>.

Con respecto a la hipoglucemia neonatal, la principal causa de internación en la UCIN en esta cohorte, persisten las controversias acerca de su definición, la importancia clínica y el manejo óptimo. Deben evaluarse a todos los recién nacidos con riesgo de desarrollarla (entre ellos, la macrosomía, la prematuridad, la sepsis y el hijo de madre con DMG) y puede ocurrir en recién nacidos sin sintomatología clínica aparente<sup>14</sup>. La definición de hipoglucemia y el establecimiento de un valor límite de glucemia de seguridad para evitar secuelas neurológicas han sido y son discutidos<sup>14,23</sup>. En la actualidad, según datos de seguimiento neurológico, metabólico y estadístico, es recomendable mantener los niveles de glucosa por encima de 45 mg/dl a todas las edades<sup>12,23-24</sup>. En esta cohorte no se evaluó el control metabólico materno y su relación con la hipoglucemia, tampoco se realizó una evaluación a largo plazo de los recién nacidos con hipoglucemia. La mortalidad por hipoglucemia fue baja, lo cual podría deberse al control prenatal con enfoque de riesgo, el manejo moderno del parto, el empleo más seguro de la cesárea y las mejoras en los cuidados neonatales. En referencia al control neonatal, considerado en este estudio, se sugiere la pesquisa de hipoglucemia neonatal en los recién nacidos con peso fetal excesivo y/o hijos de madres con DMG, entre otras condiciones de riesgo.

Los recién nacidos con macrosomía y/o GEG pueden presentar complicaciones a largo plazo que no solo dependen del exceso de crecimiento fetal en sí mismo<sup>25</sup>, sino también de la exposición durante la vida fetal e incluso preconcepcional, y de factores nutricionales y ambientales que actuarían como reguladores epigenéticos al modificar la expresión genética, programar el metabolismo fetal y predisponer a alteraciones metabólicas en la vida adulta<sup>22,26,27</sup>. Varias de estas exposiciones no siempre son evidentes en la niñez, sino que pueden emerger durante la pubertad, considerada un período sensible para el desarrollo de la obesidad<sup>6,20</sup>. Dentro de estas alteraciones metabólicas, se encontrarían el aumento de la presión arterial, la hiperglucemia, la obesidad, la dislipemia y consecuentemente el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y DM2<sup>6,22</sup>.

En esta cohorte se observó que las mujeres con DMG y obesidad tuvieron una mayor inciden-

cia de recién nacidos GEG. Si bien este estudio se realizó sobre la población argentina, los datos son similares a los encontrados en Estados Unidos, donde también se demostró un gradiente en la incidencia de GEG, siendo la misma de 7,7% en mujeres con normopeso sin DMG y de 12,7% en mujeres obesas<sup>1</sup>. En aquellas con DMG y normopeso, la incidencia fue de 13,6% y aumentó a 22,3% en presencia de obesidad<sup>1</sup>. Además, la combinación de obesidad materna y DMG fue un factor importante para los recién nacidos GEG<sup>3,21,28</sup>.

Como limitaciones, esta investigación incluyó a mujeres evaluadas en un hospital universitario, que presentaban algún tipo de cobertura en salud (obra social o prepaga), por lo cual los resultados podrían extrapolarse a otros hospitales de características similares. Otros aspectos que no pudieron evaluarse refieren a la nutrición paterna que, según estudios recientes, se demostró que existe una asociación entre la misma y el crecimiento fetal, estando involucrados componentes epigenéticos en su mecanismo de producción<sup>29</sup>.

Además, para su análisis se utilizó una base de datos secundaria de los registros electrónicos con la consiguiente limitación que esto representa. Sin embargo, este registro es un sistema sólido de datos, con alta calidad e información precisa del seguimiento de las embarazadas y sus recién nacidos, y cuyo análisis permitió responder a la pregunta de investigación y probar las hipótesis.

En nuestro conocimiento, este estudio es uno de los primeros en Latinoamérica que podría servir como un primer diagnóstico epidemiológico a nivel local. Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios de cohorte de embarazadas proviene de otras poblaciones, sobre todo de Europa y América del Norte, claramente existe una mayor necesidad de investigación en Latinoamérica en relación a la DMG, la obesidad y el crecimiento fetal por las implicancias para la salud, tanto de las madres como de sus descendencias en nuestra región, la cual se caracteriza por un acceso a la salud muy heterogéneo y altamente dependiente del poder adquisitivo.

## CONCLUSIONES

La DMG y la obesidad materna son problemas de salud pública por el mayor riesgo de recién nacidos GEG y macrosómicos con las consiguientes complicaciones a corto y largo plazo, tanto para la madre como para el recién nacido. Es importante implementar medidas preventivas e intervenciones



con un enfoque en el ciclo de vida de las mujeres en edad fértil con el objetivo de promover su salud y la de su descendencia. Se recomienda la planificación del embarazo a todas las mujeres, en especial a aquellas con obesidad y riesgo de presentar DMG, con el fin de controlar la ganancia de peso y detectar precozmente la obesidad y la DMG. Por lo tanto, planificar el embarazo es una herramienta fundamental y la consulta médica es la oportunidad para prevenir la obesidad y la DMG en los diferentes contextos de atención y de población de embarazadas.

### Agradecimientos

A Gabriela Blugerman, Marcela Martínez y Adrián Gómez, del Área de Gestión de Información para la Investigación del Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, por proveer los datos de la historia clínica electrónica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Macrosomía: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol* 2020 Jan;135(1):e18-35. doi: 10.1097/AOG.0000000000003606.
2. Akanmode AM, Mahdy H. Macrosomía. In: *StatPearls.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491509>.
3. Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP, et al. Macrosomía in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):476-83. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61605-5.
4. Boulet SL, Alexander GR, Salihi HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May;188(5):1372-8. doi: 10.1067/mob.2003.302.
5. Gillean JR, Coonrod DV, Russ R, Bay RC. Big infants in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jun;192(6):1948-53; discussion 1953-5. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.032.
6. Kc K, Kamana KC, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomía. A literature review. *Ann Nutr Metab* 2015;66(2):14-20. doi: 10.1159/000371628.
7. Gaudet L, Wen SW, Walker M. The combined effect of maternal obesity and fetal macrosomía on pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2014. Sep;36(9):776-84. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30479-5.
8. Cruz-Hernández J, Hernández-García P, Yanes-Quesada M, Rimbao-Torres G, Lang-Prieto J, Márquez-Guillén A. Macrosomía neonatal en el embarazo complicado con diabetes. *REVCOG* 2009;14(1):5-10. Disponible en: <http://www.fecasog.com/sites/default/files/2016-12/La%20Macrosomía%201.pdf>.
9. Catalano P, Kirwan J, Mouzon S, Haugel-de K, King J. Gestational diabetes and insulin resistance. Role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003;133(5):1674S-1683S. doi: 10.1093/jn/133.5.1674S.
10. Catalano P, McIntyre H, Cruickshank J, McCance D, Dyer A, Metzger B, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. The HAPO Study Cooperative Research Group. *Diabetes Care* 2012;35(4):780-6. doi: 10.2337/dc11-1790.
11. Revollo G, Martínez J, Grandi C, Alfaro-Gómez E, Dipierri J. Prevalencias de bajo peso y pequeño para la edad gestacional en Argentina: comparación entre el estándar INTERGROWTH-21<sup>st</sup> y una referencia argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):5547-55. doi: 10.5546/aap.2017.547.

12. Urquía ML, Alzaraqui M, Spinelli HG, Frank JW. Referencias poblacionales argentinas de peso al nacer según multiplicidad del parto, sexo y edad gestacional. *Rev Panam Salud Publica* 2011;29:108-19. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/9565/a06v29n2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
13. Aguirre Unceta-Barrenechea A, Aguirre-Condez A, Pérez-Le-górburu A, Echániz-Urcelay I. Recién nacido de peso elevado. *Asociación Española de Pediatría* 2008;159-168. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_1.pdf).
14. Pérez G, Meritano J, Rubio C, Gutiérrez S, Mariani M, Brener P, et al. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(5):S195-204. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos\\_hipoglucemia-neonatal-revision-de-las-practicas-habituales-97.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_hipoglucemia-neonatal-revision-de-las-practicas-habituales-97.pdf).
15. Rodríguez J, Josep M, Aloy F. Ictericia neonatal. *Asociación Española de Pediatría*. 2008;38:372-83. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/38.pdf>.
16. Coto-Cotallo G, López-Sastre J, Fernández-Colomer B, Álvarez-Caro F, Ibáñez-Fernández A. Recién nacido a término con dificultad respiratoria: enfoque diagnóstico y terapéutico. *Asociación Española de Pediatría*. 2008;30:285-350. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/30.pdf>
17. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017 Oct 14;390(10104):1770-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
18. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unifying criteria for late neonatal sepsis: proposal for an algorithm of diagnostic surveillance. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014 Apr;31(2):358-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123879/>.
19. Salzberg S, Alvariñas J, López G, Lapertosa S, Linari M, Falcón E, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. *ALAD* 2016. *Rev ALAD* 2016;6:155-69. Disponible en: <https://www.revistaalad.com/abstract.php?id=343>.
20. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight gain during pregnancy. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2009. doi: 10.17226/12584.
21. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):134-45. doi: 10.1080/00016340801899289.
22. Scifres CM. Short- and long-term outcomes associated with large for gestational age birth weight. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2021 Jun;48(2):325-37. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.005.
23. Gómez-Bouza G. Recomendación: hipoglucemia neonatal. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2017;1(1):22-8. Disponible en: <https://www.sarda.org.ar/images/2017/22%20RECOMENDACION.pdf>.
24. Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico M, Fraga-Bermúdez JM. Hipoglucemia neonatal. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_1.pdf).
25. Hermann GM, Dallas LM, Haskell SE, Roghair RD. Neonatal macrosomía is an independent risk factor for adult metabolic syndrome. *Neonatology* 2010;98(3):238-44. doi: 10.1159/000285629.
26. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002 Dec;31(6):1235-9. doi: 10.1093/ije/31.6.1235.
27. Gillman MW. Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1848-50. doi: 10.1056/NEJMe058187.
28. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2021 Nov;15(6):536-45. doi: 10.1016/j.orcp.2021.10.005.
29. Sharp GC, Lawlor DA. Paternal impact on the life course development of obesity and type 2 diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2019 Oct;62(10):1802-10. doi: 10.1007/s00125-019-4919-9.