

1

11217
173



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

FRECUENCIA DE TRISOMIA 21 EN HIJOS DE DIABETICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



CENTRO MEDICO LA RAZA
Hosp. de Ginecología y Obstetricia
Unidad de Enseñanza e Investigación

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DR. GUILLERMO TRUJILLO MEZA

ASESOR: DRA. JUDITH ABLANEDO AGUIRRE



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1994

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A LA DRA. JUDITH ABLANEDO AGUIRRE.

Con gran agradecimiento y admiración
por apoyarme en la elaboración de este
trabajo, así como por sus enseñanzas
durante mi formación como ginecoobstetra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MI ESPOSA ROSALBA.

Por su comprensión, amor y apoyo
que siempre me ha brindado durante
el tiempo que llevamos juntos.

A MIS PADRES BENJAMIN Y DOLORES.

Por sus ejemplos como padres y
consejos que me han proporcionado.

A MIS HERMANOS.

Por todo su apoyo que siempre me
han brindado, que me ha sido útil
para continuar con la meta que me impuse.

A MIS MAESTROS.

Por su granito de arena que
cada uno de ellos me fue
obsequiando en el transcurso de
mi formación como ginecoobstetra.

A TODOS MIS COMPAÑEROS.

Por su amistad, apoyo y el gusto
de trabajar todos juntos durante
nuestra formación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

INTRODUCCION 1

OBJETIVOS 11

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 12

MATERIAL 13

METODO 14

RESULTADOS 15

COMENTARIO 17

CONCLUSIONES 20

FIGURAS Y CUADROS 21

BIBLIOGRAFIA 27

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I N T R O D U C C I O N

La diabetes mellitus es una enfermedad tan antigua como el hombre mismo. ya que los primeros escritos sobre ella se encuentran en el papiro de Everst (1500 A.C.) ya antiguo en el tiempo de Moisés. y sus síntomas ya eran conocidos desde la más remota antigüedad.

Los escritos de Sgruta (600 A.C.) describen el sabor dulce de la orina. El término de diabetes entró en el idioma alrededor del año 131 de nuestra era. término introducido por Areteo de Capadocia y que significa "a través de un sifón." descriptivo del síntoma de orinar con frecuencia (poliuria) (1).

En embarazos humanos. el 2-3% de los recién nacidos tienen una anomalía congénita. una anomalía estructural o funcional presente al nacer. Las anomalías congénitas mayores (defectos que son letales. que requieren cirugía. o que tienen efectos psicológicos profundos) afectan a alrededor del 1% de la descendencia. La incidencia de anomalías mayores en series de gestaciones de mujeres con diabetes manifiesta ha variado de 7.5 a 12.9%. O sea. 2 a 5 veces más que en la población

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

general.

Actualmente la diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente del 2 al 6% de la población general y se caracteriza por alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas. Dichas alteraciones están relacionadas con un defecto en la producción y/o liberación de insulina, o con la existencia de resistencia periférica a la acción de esta hormona, conllevando a una serie de importantes alteraciones bioquímicas y físicas en las cuales la hiperglicemia es la mejor conocida.

La diabetes mellitus puede ser subdividida en las siguientes categorías:

- 1.- Diabetes mellitus tipo I o insulino dependiente: Resultante de una destrucción mediada inmunológicamente de las células de los islotes pancreáticos que secretan insulina, produciendo una deficiencia absoluta de insulina.
- 2.- Diabetes mellitus tipo II o no insulino dependiente: Está asociada a una resistencia a la insulina y relativa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

deficiencia de la misma.

- 3.- **Diabetes gestacional:** Es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos con inicio o reconocimiento durante el embarazo. resultado de los trastornos hormonales y metabólicos secundarios al embarazo. La diabetes usualmente desaparece después del parto; sin embargo, es un factor de riesgo para desarrollar una diabetes no gestacional en los próximos años.
- 4.- **Diabetes secundaria:** Comprende todos aquellos trastornos consecutivos a daños pancreáticos, enfermedades endócrinas y administración de drogas que pueden producir hiperglicemia (1, 2).

El cuidado de diabéticas embarazadas, que incluye el estricto monitoreo y control de los niveles de glucosa sanguínea, ha mejorado dramáticamente la morbimortalidad perinatal, pero ha tenido bajo impacto en la incidencia de malformaciones congénitas que ocurren en hijos de estas madres (3).

Una explicación para el gran número de anomalias

-

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

congénitas es que el periodo susceptible de teratogénesis en las diabéticas es durante la 4a. a 5a. semana de gestación. momento en que la mayoría de las mujeres aún no se dan cuenta de que están embarazadas. por lo que el establecimiento de un estricto control metabólico no es a menudo iniciado hasta que este periodo ha pasado (3).

Es difícil determinar las causas de estos altos porcentajes de malformaciones entre los hijos de madres diabéticas. La hiperglucemia, hipercetonemia, los niveles anormales de insulina, así como otros factores, han sido implicados como teratógenos (3).

Fortuitamente los eventos morfogenéticos que ocurren en los embriones de ratas cultivados corresponden a los observados en los embriones humanos durante la 4a. a 6a. semana de gestación, que es el periodo crítico en las diabéticas. Otros factores presentes en el suero de diabéticas que pueden tener un efecto en la embriogénesis incluyen los cuerpos cetónicos, aminoácidos y ácidos grasos libres. En reportes recientes se informa que el B-hidroxi-butarato tiene un efecto potencialmente teratogénico y produce defectos del tubo neural en embriones de ratones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

expuestos in vitro.

Poco es conocido acerca de los defectos teratogénicos de los aminoácidos y ácidos grasos libres. sin embargo, ambos están elevados en la diabética no controlada (3).

Estudios recientes indican que los somitas embrionarios primitivos pueden ser afectados por componentes séricos, característicos de un estado diabético no controlado. Este estadio representa el periodo temprano del desarrollo que ocurriría durante la 4a. a 5a. semana de gestación humana (3).

Es también el periodo de susceptibilidad para la producción de defectos del tubo neural tales como la espina bífida. En resumen, estos resultados apoyan el argumento de que la terapia con insulina para el control estricto del estado metabólico reduce el riesgo de frecuencia de anomalías congénitas en hijos de diabéticas (3).

En reportes recientes sobre la patogénesis de las complicaciones diabéticas, fueron propuestas las alteraciones intracelulares del metabolismo del sorbitol y mio-inositol.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Niveles elevados de glucosa intracelular activan las vías del poliol y permiten que se incremente la acumulación de sorbitol. lo cual a su vez disminuye el mio-inositol; estos resultados indican que el mecanismo de hiperglucemia inductora de teratogenicidad puede ser mediado por la depleción de mio-inositol en embriones en un estadio temprano de la organogénesis (4).

Baker y otros autores reportaron que la administración de mio-inositol en la dieta de ratas embarazadas diabéticas previno la frecuencia de malformaciones en los hijos de las mismas (4).

Otros factores séricos como los inhibidores de la somatomedina pueden causar dismorfogénesis por el bloqueo en la respuesta al factor de crecimiento similar a la insulina (4).

El control glicémico materno menos estricto no explica todas las malformaciones vistas en los niños de madres diabéticas. Comparando con los resultados de varios estudios previos de que el control glicémico está relacionado con las malformaciones congénitas. esto sugiere que un pobre control

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

glicémico explica algunas pero no todas las malformaciones congénitas asociadas con la diabetes (6, 7).

La frecuencia de malformaciones congénitas es aproximadamente 3 veces más alto en niños de madres diabéticas insulino dependientes que en la población general. Se reporta una asociación entre la severidad de la hiperglicemia materna durante el embarazo temprano medida por los valores de hemoglobina A1C y la frecuencia de malformaciones fetales con diabetes insulino dependiente. El valor de hemoglobina A1C promedio inicial fue significativamente más alto en los embarazos complicados con anomalías congénitas mayores que en los embarazos sin anomalías. Esta observación apoya la hipótesis de que durante las primeras semanas de embarazo, la hiperglicemia materna u otros disturbios metabólicos pueden causar una gran variedad de malformaciones (8).

La mayoría de las referencias durante el diagnóstico prenatal corresponden al riesgo incrementado de trisomias, particularmente el síndrome de Down, asociado con edades maternas mayores. La trisomía 21 es la anomalía cromosómica humana más común, con una proporción aproximada de 1 por cada 700 nacimientos. El síndrome de Down puede ser

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

detectado durante el embarazo por la determinación del cariotipo de células fetales. El riesgo de concebir un niño con síndrome de Down se incrementa con la edad, por lo que las mujeres mayores de 35 años en la fecha estimada de su parto son consideradas para toma inmediata de cariotipo. Sólo el 30% de los embarazos asociados con síndrome de Down ocurren en mujeres mayores de 35 años; sin embargo, en la práctica aproximadamente el 15% son detectados prenatalmente.

La frecuencia de trisomía 21 de acuerdo a la edad materna es: menores de 29 años, 1 por 1500 nacidos; 30 a 34 años, 1 en 700 nacidos; 35 a 39 años, 1 en 300 nacidos; 40 a 44 años, 1 en 100 nacidos; 45 a 49 años, 1 en 50 nacidos (15).

En reportes recientes previos de diagnóstico ultrasonográfico de trisomía 21, se ha observado que este tipo de alteración cromosómica se encuentra frecuentemente asociada con defectos cardíacos congénitos. Como hallazgo ultrasonográfico se reporta la presencia de un engrosamiento en pliegue de piel de nuca del feto, de 6 mm o más: el 60% de los fetos con reporte de esta anomalía se acompañan de aneuploidia cromosómica, ocupando la trisomía 21 el 65% de éstos: el 85% de trisomías 21 corroboradas por estudio de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cariotipo, se acompañaban de alguna anomalía congénita cardíaca, y de éstas la más frecuentemente presente fue defecto en tabique interventricular.

Se ha reportado que el 90% de los fetos con hipoplasia de hueso nasal (perfil facial plano, nariz pequeña, puente nasal bajo) detectados por estudio ultrasonográfico entre 18 y 28 semanas, se acompañan de anomalía cromosómica (trisomía 21). En un estudio previo reportado de 3 productos con diagnóstico de trisomía 21, uno de ellos se acompañaba de malformación congénita cardíaca de tipo comunicación interventricular, y los dos restantes, de acortamiento de ambos fémures (19).

Concluimos que a los productos con alguna malformación congénita al nacer de predominio cardíaca o musculoesquelética es importante efectuarles estudio de cariotipo, por la relación que existe entre la trisomía 21 y defectos congénitos cardíacos que podría pasar inadvertida.

En estudio efectuado en el Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Médico La Raza en 1989, sobre frecuencia de malformaciones congénitas en hijos de madres

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

diabéticas. se encontró que la más frecuente fue malformaciones cardíacas del tipo comunicación interventricular. Por estudios previos que reportan la relación de trisomía 21 con defectos congénitos cardíacos, probablemente en los hijos con malformaciones congénitas de madres diabéticas se encuentre incrementada esta anomalía en relación con la población general (19).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

Conocer la frecuencia de trisomia 21 en hijos de diabéticas por grupos de edad y compararla con la reportada en la población general.

- TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar del incremento de malformaciones congénitas en general en hijos de madres diabéticas. nunca se ha informado si la presencia de trisomía 21 es igual o mayor que en la población general. por lo que se decidió investigar esta alteración y correlacionarla con la edad materna que. se sabe. es un factor decisivo en esta alteración.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

M A T E R I A L

Con el propósito de investigar la frecuencia de trisomia 21 en hijos de madres diabéticas, se analizaron 990 expedientes de pacientes diabéticas que fueron tratadas, estudiadas y cuyos embarazos se resolvieron en el Departamento de Ginecoendocrinología y Biología de la Reproducción del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico La Raza en un lapso de 10 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

M E T O D O

Todas las pacientes diabéticas que se analizaron fueron agrupadas de acuerdo a la clasificación nacional Data Group en cuatro grupos:

- 1.- Diabetes tipo I o insulino dependiente.
- 2.- Diabetes tipo II o no insulino dependiente.
- 3.- Diabetes gestacional.
- 4.- Diabetes secundaria.

Y de acuerdo con la edad en tres grupos:

- 1.- De 15 a 25 años.
- 2.- De 26 a 35 años.
- 3.- Mayores de 35 años.

Se investigó el diagnóstico de trisomía 21 en todos los recién nacidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

De las 990 pacientes diabéticas que fueron revisadas retrospectivamente, 489 correspondieron a tipo II dando un 49.39%; 430 para diabetes gestacional con 43.43%, 71 para diabetes tipo I dando un 7.17% de toda la población estudiada (Figura 1).

De las 71 pacientes diabéticas tipo I, por grupo de edad, 37 están dentro de 15 a 25 años; 31 de 26 a 35 años; y 3 más de 35 años (Figura 2).

De las 489 pacientes diabéticas tipo II distribuidas por grupo de edad, 110 fueron de 15 a 25 años; 295 de 26 a 35 años; y 84 fueron mayores de 35 años (Figura 3).

De las 430 pacientes diabéticas gestacionales distribuidas por grupo de edad, 89 fueron de 15 a 25 años; 280 de 26 a 35 años; y 61 mayores de 35 años (Figura 4).

Se encontraron dos productos nacidos con Dx de trisomía 21 confirmado por cariotipo; uno de ellos asociado con cardiopatía congénita. Hijos uno, de madre diabética tipo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II y el otro de diabética gestacional: ambas mayores de 35 años (Cuadro 5).

De los nacidos de diabéticas con el diagnóstico de trisomía 21, dos fueron confirmados y tres más quedaron como sospechosos para este diagnóstico, no efectuándoseles cariotipo a estos últimos, cuyos datos clínicos se observaron fenotípicamente (Cuadro 6).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C O M E N T A R I O

La diabetes mellitus afecta del 2 al 6% de la población general. En la mujer embarazada se encuentra en aproximadamente el 2%. Es conocido que la frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos hijos de diabéticas se encuentra incrementada aproximadamente de 2 a 4 veces más que en la población general.

En estudio previo realizados en este Hospital de Gineco Obstetricia #3, se determinó que el tipo de malformación congénita más frecuente en los hijos de madres diabéticas correspondió a alteraciones musculoesqueléticas, y como malformación aislada la comunicación interventricular (1).

El origen de defectos en hijos de diabéticas es multifactorial. Informes enfocados en agentes únicos, por ejemplo hiperglucemia, hipercetonemia, inhibidores de somastomedina, predisposición genética y otros, se comprueban en animales de experimentación.

Se ha observado que hay un intervalo crucial durante el embarazo cuando el embrión en desarrollo se encuentra en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mayor riesgo de dismorfogénesis. En seres humanos, este intervalo es antes de la séptima semana después de la concepción y después de la novena semana de amenorrea (2).

La experiencia clínica cada vez mayor apoya la hipótesis de que la normalización eficaz con el control de la glucemia antes de la concepción da por resultado una disminución significativa de la frecuencia de malformaciones congénitas (2, 3).

En cuanto al tipo de diabetes que mayormente se ha encontrado asociado al embarazo, fue la diabetes tipo II no insulino dependiente, en un porcentaje de 49.3%, cifra que es similar a lo reportado en estudios previos. Como segundo lugar, se encuentra la diabetes gestacional en un 43.4%, y en tercer lugar la diabetes tipo I en un 7% de la población estudiada.

Por lo obtenido en el presente estudio, se observó que dentro del grupo de diabéticas tipo II y gestacionales, del 60 al 65% de ellas se encuentran en el grupo de 26 a 35 años, y del 15 al 20% en el grupo de mayores de 35 años: siendo los dos casos de trisomía 21 hijos de madres diabéticas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tipo II y gestacional, ambas mayores de 35 años.

Por lo que respecta a los tres nacidos más encontrados con datos clínicos fenotípicamente de probable síndrome de Down, dos son hijos de diabéticas tipo II y uno es hijo de diabética gestacional, las tres madres están dentro del grupo de edad de 15 a 25 años: aunque estos productos no fueron confirmados por cariotipo.

Consideramos que por lo encontrado en el presente estudio, el síndrome de Down pudiera estar incrementado en los hijos de madres diabéticas, y sugerimos que a todos los nacidos de diabéticas que presenten algún tipo de malformación congénita, se les efectúe estudio de cariotipo ya que en estudios reportados recientemente, se encontró que los niños nacidos con malformación congénita, principalmente de tipo cardiaco, se asocian con algún tipo de cromosomopatía, ocupando la trisomía 21 hasta el 65%, y considerando que en los nacidos de madres diabéticas las malformaciones congénitas de tipo cardiaco se encuentran incrementadas, por lo que probablemente la trisomía 21 esté incrementada en los hijos de estas pacientes si se les efectuara estudio de cariotipo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- 1.- De acuerdo a los datos obtenidos, la frecuencia de trisomia 21 en hijos de diabéticas puede estar incrementada, pero se requiere realizar cariotipo para dar por asentada esta anomalía.
- 2.- Un caso de trisomia 21 corroborado se asoció con cardiopatía congénita, malformación frecuente en hijos de diabéticas y que en la literatura frecuentemente se asocia con trisomias.
- 3.- La edad mayor en mujeres embarazadas diabéticas pudiera incrementar el riesgo de cromosomopatías en los nacidos.
- 4.- El control metabólico adecuado en mujeres diabéticas con embarazo temprano pudiera contribuir a disminuir las malformaciones congénitas de los nacidos de éstas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

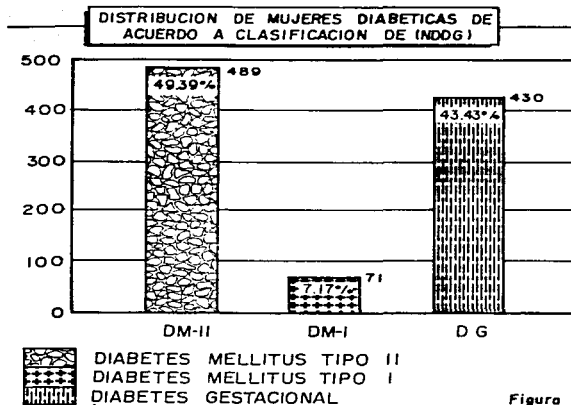
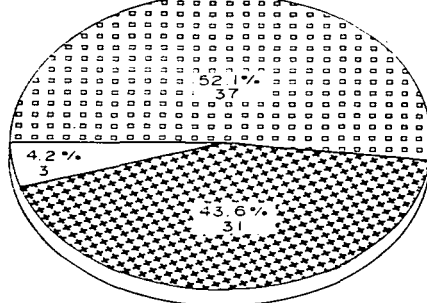


Figura 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCION DE MUJERES DIABETICAS TIPO I POR GRUPO DE EDAD

(INSULINODEPENDIENTES) N = 990






	15 A 25 AÑOS
	26 A 35
	+ DE 35

FIG. 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCION DE MUJERES DIABETICAS
TIPO II POR GRUPO DE EDAD

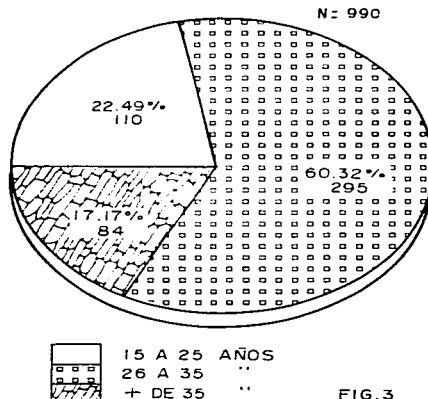
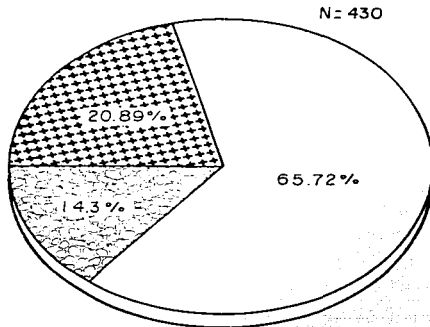


FIG. 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCION DE MUJERES DIABETICAS GESTACIONALES POR GRUPO DE EDAD






	89 DE 15 A 25 AÑOS
	280 DE 26 A 35
	61 DE + DE 35

FIG. 4

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

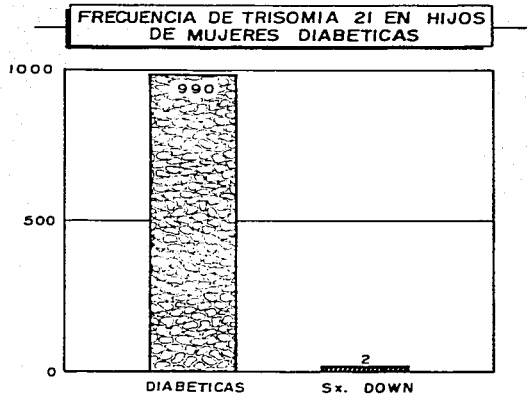


FIG. 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No.	EDAD	CARIOTIPO	OBSERVACION CLINICA
1	39	EFFECTUADO +	Cardiopatía congénita, finado a los 3 meses por bronconeumonía.
2	42	EFFECTUADO +	Puente nasal plano, pabellones auriculares bajos, cuello corto, micrognatia.
3	20	NO EFFECTUADO	Pabellones auriculares bajos, cuello corto, micrognatia.
4	22	NO EFFECTUADO	Puente nasal plano, cuello corto, implantación baja de pabellones, pliegues palmares típicos.
5	25	NO EFFECTUADO	Perfil facial aplanado, pliegue simiano, aberturas palpebrales oblicuas.

CUADRO No. 6. Relación de los nacidos de diabeticas con diagnóstico de trisomia 21 confirmado y sospechosos para esta cromosomopatía, su relación con la edad materna y sus características clinicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Zayas Jaime. Frecuencia de malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas. Tesis de Postgrado Endocrinología Ginecológica 1989; Centro Médico La Raza.
- 2.- Cousins. L. Etiología y prevención de anomalías congénitas en lactantes de mujeres con diabetes manifiesta. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1991: 3:469-79.
- 3.- Sadler W.E., Hortop J.R. Effects of maternal diabetes on early embryogenesis. Diabetes 1983; 32:1070-74.
- 4.- Akashi M, Akazawa S. Effects of insulin and myo-inositol on embryo organogenesis in streptozocin-induced diabetic rats. Diabetes 1991; 40:1574-79.
- 5.- Becerra J.E., Cordero J.F. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. Pediatrics 1990;85:1-9.
- 6.- Hod M., Merlob P., Friedman S. Prevalence of minor congenital anomalies in newborns of diabetic mothers. E.J. Obstetric Gynecology and Reproductive Biology. 1992;44:111-15.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 7.- Mills J.L., Knopp R.H. Lack of relation of increasing malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemc control during organogenesis. N. Engl. J. Med. 1988;38:671-6.
- 8.- Kylinen P., Stenman U.H. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with haemoglobin A values in early pregnancy. British Medical Journal. 1984;46:289-345.
- 9.- Clark B.A. The need to reevaluate trisomy screening for advanced maternal age un prenatal diagnosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169:812-16.
- 10.- Rosenn B., Miodovnik M. Minor congenital anomalies in infants of insulin-dependent diabetic women: association with poor glycemc control. Obstet. Gynecol. 1990; 76:745.
- 11.- Greenberg F., Del Junco D. The effect of gestational age on the detection rate of Down's syndrome by maternal with serum a-fetoprotein screening. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991;165:1391-3.
- 12.- Lewis M., Faed M.J.W., Howie P.W. Screening for Down's syndrome based on individual risk. B.M.J. 1991;303:551-3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 13.- Dolk H., Nevin N.C. Down's syndrome and fertility in older women. The Lancet. 1989;336:511.
- 14.- Tchobroutsky C., Vray M., Papoz L. Fetal malformations in twin pregnancies of type I diabetic women. The Lancet. 1991;337:1358.
- 15.- Thompson J.S., Thompson M.W. Genetica Humana.
- 16.- Ely J.D. Hiperglycemia and major congenital anomalies. N. Engl. J. Med. 1981;305:833-34..
- 17.- National Diabetes Data Group. Classifications and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-57.
- 18.- Moreno R.M., Palacios V.F., Espinoza M.A. Malformaciones congénitas en los hijos de madres con alteración en el metabolismo de glucosa. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1988;45:666-70.
- 19.- Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. The III World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1993;3:October.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA