

11217

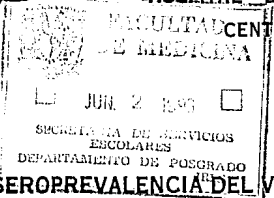
100
2e;



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N°. 3
CENTRO MEDICO "LA RAZA"



SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN PACIENTES OBSTETRICAS



CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. HILDA MURGUIA GARIBAY



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

CONTENIDO	No. PAGINA
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVO	4
HIPOTESIS	5
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	7
GRAFICAS	9
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	17
CUADRO No. 1	19
RESUMEN	20
BIBLIOGRAFIA	22

SEROPREVALENCIA DE VIH EN PACIENTES OBSTETRICAS .

INTRODUCCION.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es un estado de inmunosupresión, causado por el retrovirus HTLV-III, actualmente denominado Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) que afecta a un subgrupo de linfocitos (células T colaboradoras CD4) que tienen a su cargo coordinar muchas de las funciones del sistema inmunológico celular. La infección por el virus causa la pérdida de la capacidad funcional y la muerte prematura de dichas células, provocando mayor susceptibilidad a infecciones por agentes oportunistas de naturaleza viral, micótica o protozoaria, éste defecto inmunológico también origina el desarrollo de grupos particulares de tumores, en especial el sarcoma de Kaposi y el Linfoma no Hodking.(1)

En 1981 en Estados Unidos, se detectaron los primeros casos de SIDA en un grupo de homosexuales, informándose también el primer caso en la población femenina.(2) En 1982 se documentó la transmisión perinatal (3,10,13) y se identificaron otros retrovirus designados como HTLV-I y HTLV-II, causantes de enfermedades virales en algunas especies animales (10,11). En 1983 y en 1984, se identifica al virus (3) y se documenta la transmisión del mismo a través de la leche materna, (2,17) por lo que los Centros para el control de Enfermedades (CDC) recomiendan la realización de pruebas serológicas, en las pacientes embarazadas con riesgo de contraer SIDA. (2,15) En 1985 surge la prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para detectar la presencia de anticuerpos específicos del VIH en la sangre de personas infectadas. (3)

Desde 1987, el American College of Obstetrics and Gynecology ha respaldado la realización de pruebas serológicas para detección de anticuerpos contra el VIH en las mujeres embarazadas, o sin embarazo con factores de riesgo para adquirir la infección. (4,15).

También se ha documentado la transmisión transplacentaria (2) y se han establecido una serie de rasgos craneofaciales característicos en los productos de madres con SIDA. (5,11,14)

En Estados Unidos en 1989, la seroprevalencia de VIH en la paciente obstétrica fue de 0.8% (8 por 10 000 embarazadas). Las tasas variaron desde 0.02% (2 por 100 000) hasta 0.66% (66 por 10 000). (2)

En el Hospital de Infectología del Centro Médico la Raza (CMR) se han recibido desde 1984 hasta noviembre de 1991, 19 pacientes obstétricas con diagnóstico de SIDA, número que se verá incrementado, conforme se realicen pruebas de detección a pacientes con factores de riesgo para la infección por el VIH.

En la era del SIDA, el obstetra tiene responsabilidad primordial con su paciente, debiendo incorporar el mensaje de "sexo seguro" con un cuidado sistemático a la salud de la reproducción, ha de introducir programas de asesoría y practicar pruebas de detección de VIH en su consultorio o Clínica, además de proporcionar atención médica adecuada, humana y culturalmente significativa a mujeres infectadas por este virus durante el embarazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las perspectivas existentes sobre esta pandemia son impresionantes, estimándose para el inicio del siglo XXI una existencia de mas de 20 millones de infectados a nivel mundial.

Es por esto que en un futuro próximo, será mas probable que un obstetra atienda a una embarazada infectada por VIH, ya que ésta población no está exenta de sufrir la infección con la consiguiente transmisión al feto.

En nuestro País, existe una tendencia creciente de casos diagnosticados, habiéndose reportado en 1984 (6) solo un caso de SIDA en la población femenina, y hasta junio de 1991 los casos notificados en mujeres se incrementaron hasta 999.(7) Así también el número de casos de SIDA pediátricos por transmisión perinatal se ha incrementado, reportándose hasta junio de 1991, 98 casos (43.9% del total de casos pediátricos). (7)

OBJETIVO.

El objetivo de éste estudio es conocer la población asintomática de mujeres embarazadas con seropositividad al VIH, con la finalidad de establecer la prevalencia de la enfermedad y establecer en nuestro medio el riesgo del manejo de una paciente infectada asintomática, así como el manejo de la misma, derivado de los resultados de la investigación.

HIPOTESIS.

HIPOTESIS ALTERNA: Que la incidencia de seropositividad en la población a estudiar es mayor del 1%.

HIPOTESIS NULA: No existe incidencia de seropositividad en la población a estudiar.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 312 pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital de Ginec Obstetricia No. 3 del CMR en un periodo de tres meses (julio a septiembre de 1991). Los parámetros estudiados fueron: 1) edad, 2) paridad, 3) número de compañeros sexuales y 4) antecedentes de transfusiones.

Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes sin sintomatología sugestiva de enfermedad del SIDA, o su complejo relacionado (5), y b) pacientes sin diagnóstico o sospecha de la enfermedad.

Los criterios de exclusión comprendieron: a) pacientes con sintomatología sugestiva del padecimiento, b) pacientes con sospecha de la misma (prueba de ELISA positiva) o c) pacientes con el diagnóstico de SIDA ya establecido.

A todas las pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa, la cual fue centrifugada, refrigerándose el suero a 4°C, antes de su procesamiento, posteriormente se les realizó la prueba de ELISA, y a las pruebas reportadas como positivas, se les sometió a una segunda prueba de ELISA, realizándose por último la prueba confirmatoria de Western Blot, cuando se reportaba la segunda prueba como positiva.

A las pacientes que tuvieron positiva la prueba confirmatoria de Western Blot, se les derivó al Servicio de Infectología del CMR, para continuar su manejo y control.

RESULTADOS.

El estudio comprendió 313 muestras sanguíneas tomadas de pacientes embarazadas atendidas en el HGO No. 3 del CMR, cuyas edades fueron de 15 a 44 años (promedio 27 años). El promedio de gestaciones fue de 2.6 (de una a nueve gestaciones); el número de partos promedio fue de 1.94; el de abortos de 1.5 y el de cesareas de 1.39. (Gráficas de la 1 a la 4)

El número de compañeros sexuales promedio fue de 1.15 (de uno a cuatro). Se encontró que el 7.98% habían recibido por lo menos una transfusión sanguínea, y que el 7.02% las recibieron después de 1985. (Gráfica 5)

Del total de muestras procesadas, cuatro se reportaron positivas en la primera prueba de ELISA, de éstas dos muestras fueron negativas y las otras dos fueron positivas en el segundo estudio, sometiéndose éstas últimas a la prueba confirmatoria de Western Blot, reportándose positivas.

Estos resultados nos muestran que de nuestra población estudiada el 0.63% se reportó positiva al VIH, lo cual da una prevalencia de dos casos por cada 300 pacientes embarazadas.

El caso No. 1 fue una paciente de 33 años Gill, con dos cesareas previas, un compañero sexual, y con antecedente de una transfusión posterior a la segunda cesarea en 1986. Se le practicó operación cesarea por indicación obstétrica, obteniéndose un producto de 3000gr, reportándose que durante el acto quirúrgico, el cirujano obstetra sufrió una punción accidental, teniendo que ser sometido a un programa de seguimiento con determinaciones de VIH cada 6 meses por un periodo de cinco años.

El caso No. 2 fue una paciente de 24 años primigesta, con un solo compañero sexual, sin antecedentes de transfusiones previas, a la cual se lo atendió de parto eutócico, obteniéndose un producto de 2900 gr.

Ambas pacientes posterior a su confirmación de seropositividad al VIH y a su atención obstétrica, fueron enviadas al Servicio de Infectología del CMR, para continuar su manejo, detectándose que la paciente del caso No. 1, ya tenía expediente en éste Hospital, lo cual no mencionó a su ingreso al HGO No. 3.

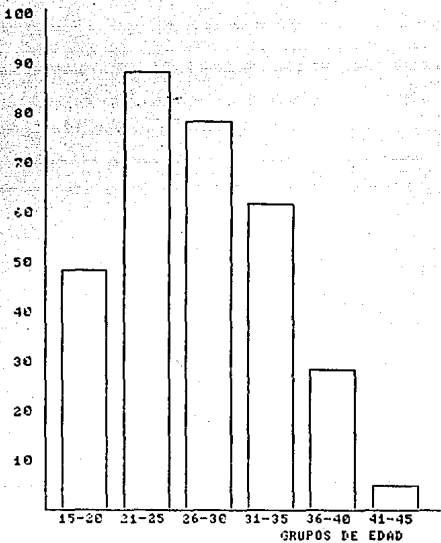
En la paciente del caso No. 1 se encontró como factor de riesgo el antecedente de haber sido transfundida, mientras que en la paciente del caso No. 2 no encontramos factores de riesgo para la adquisición de la infección. Ninguna a su ingreso refirió sintomatología o antecedentes sugestivos de SIDA.

En cuanto a los productos de ambas pacientes, ninguno presentó al nacimiento datos sugestivos de afección por VIH, manteniéndose en observación por el Servicio de Infectología del CMR desde su nacimiento.

SEROPREVALENCIA DE VIH EN PACIENTES OBSTETRICAS.

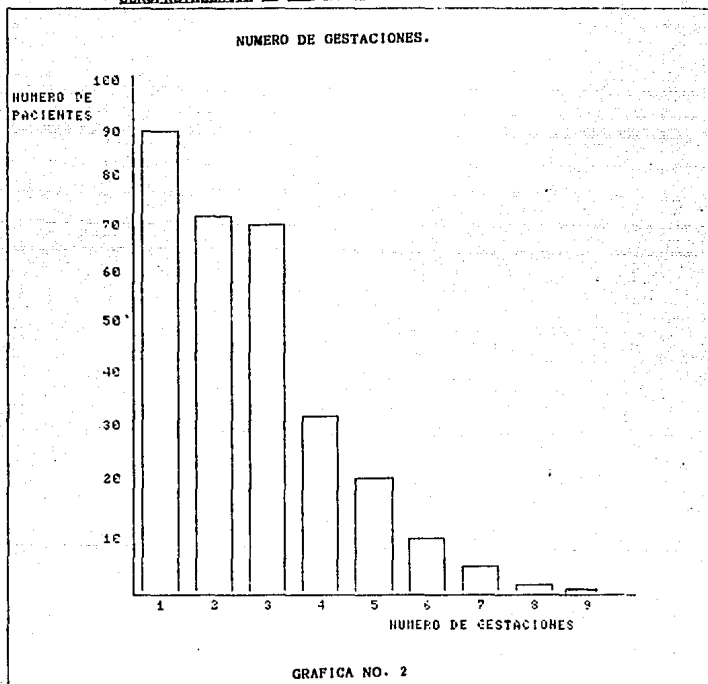
GRUPOS DE EDADES.

NUMERO DE
PACIENTES

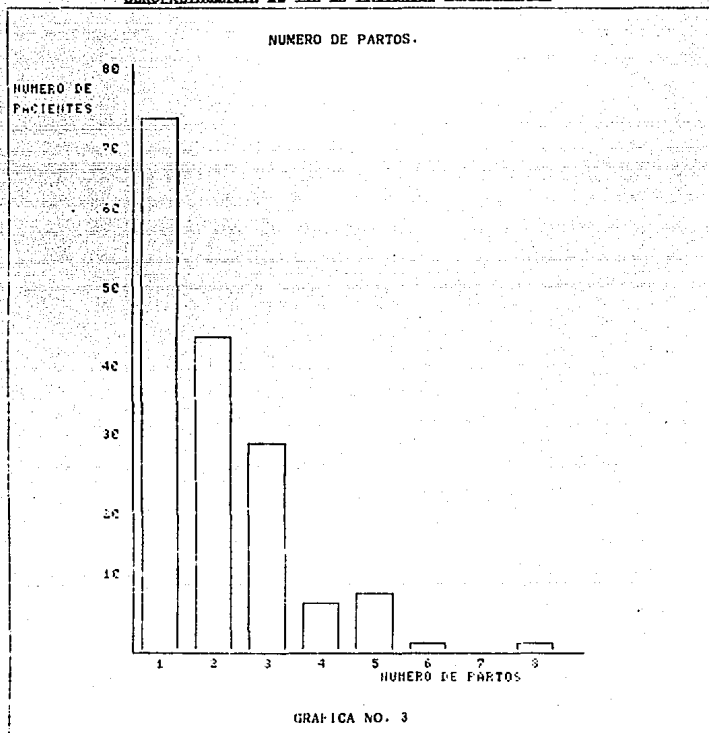


GRAFICA NO. 1

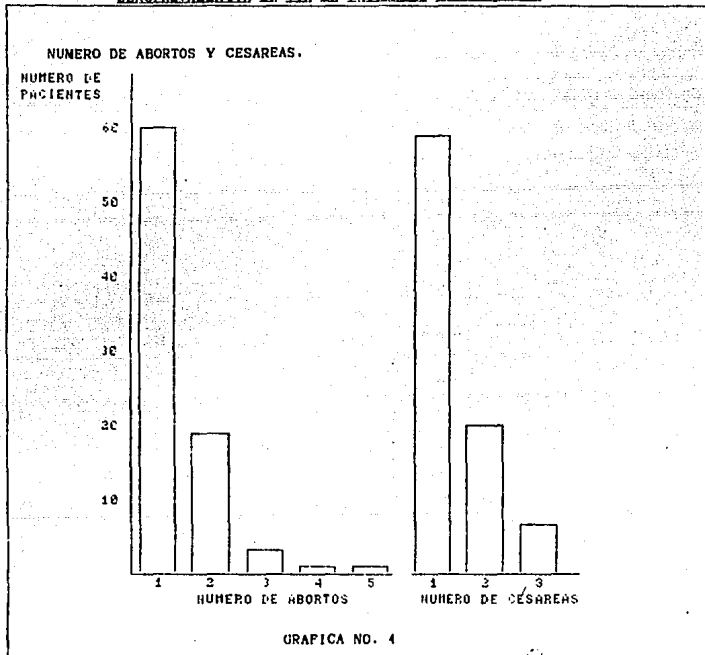
SEROPREVALENCIA DE VIH EN PACIENTES OBSTETRICAS.



SEROPREVALENCIA DE VIH EN PACIENTES OBSTETRICAS.



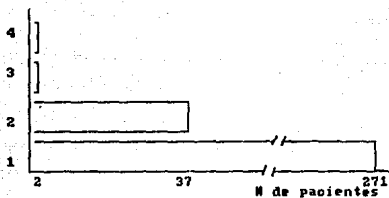
SEROPREVALENCIA DE VIH EN PACIENTES OBSTETRICAS.



SEROPREVALENCIA DE VIH EN PACIENTES OBSTETRICAS.

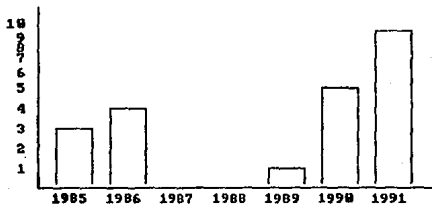
NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES.

N de comp.
sexuales



NUMERO DE PACIENTES TRANSFUNDIDAS POR AÑO
A PARTIR DE 1985.

NUMERO DE
PACIENTES
TRANSFUNDIDAS
POR AÑO



GRAFICA NO. 5.

DISCUSION.

Se han notificado 212 749 casos de SIDA en América de acuerdo a la OMS. y hasta junio de 1991 México ocupa el tercer lugar después de Estados Unidos y Brasil, existiendo una proporción de 5:1 casos de hombres con respecto a la mujer. (7)

De los 999 casos reportados en mujeres en México, el 65% se ha asociado a transfusiones, 31.6% a transmisión heterosexual, 1.9% a exdonadoras remuneradas y 0.6% a usuarias de drogas IV. Así también el 59.6% se presenta en la población de 25 a 44 años, 13.5% en jóvenes de 16 a 24 años, 18.9% en mayores de 45 años y un 8% en menores de 15 años. (7)

Como se observa la mayoría de las mujeres con SIDA, son jóvenes por lo que la aparición de la enfermedad inicia desde la segunda década de la vida, teniendo un periodo de incubación variable dependiendo del individuo y sobre todo del mecanismo de contagio, teniendo así que la aparición de los primeros signos puede ser desde seis meses hasta cinco años y en algunos casos puede llegar a ser mayor a diez años. (11) De acuerdo a esto el 75% de la población femenina, se encuentra en etapa reproductiva en el momento del diagnóstico.

El aumento en el número de casos continúa siendo exponencial, aunque en los dos últimos años se ha observado un fenómeno epidemiológico de desaceleración, descrito como exponencial amortiguado, no así en las mujeres en que se ha visto mas acelerado y se espera que en los próximos años, la proporción de estos casos rebase el 20% (actualmente de 14.3%). (7) Esto traerá como consecuencia el incremento de casos de SIDA en niños por transmisión perinatal, la cual ocupa hasta junio de 1991 el 43.9% de los casos pediátricos (98 casos). (7)

En 1987 se efectuaron encuestas de seroprevalencia en mujeres embarazadas a término en el Centro Hospitalario 20 de Noviembre del ISSSTE y en el Hospital de la Mujer de la SS; en ambos se estudiaron alrededor de 100 mujeres, no encontrando ninguna infectada con VIH. Lo mismo ocurrió en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), en donde se estudiaron 125 pacientes embarazadas, a las cuales se les realizó en forma prospectiva la búsqueda de anticuerpos contra el VIH, siendo negativo casi en todos los casos, excepto en uno, en donde había el antecedente de que el esposo había fallecido por SIDA. (8)

De acuerdo a estos hallazgos, en nuestro País hace 4 años, la seroprevalencia al VIH en la mujer embarazada era de cero, pero dado el incremento en el número de casos en la población general, se ha incrementando también el número de casos en la mujer embarazada, en la cual los síntomas de infección por VIH como fatiga, náusea, vómito y pérdida de peso, pueden ser atribuidas al propio embarazo, dificultando el diagnóstico. (2)

Por otro lado en el caso No. 1 de nuestras pacientes estudiadas, se encontró como factor de riesgo para la adquisición de la enfermedad, el antecedente de transfusión, siendo éste el medio de transmisión más frecuente en nuestra población femenina (65.7%) (7), a diferencia de otros países como en Estados Unidos en donde representa el 11% de los casos, reportándose como mayor fuente de infección para la mujer el uso de drogas IV (52%). (2) Como quiera que sea existe un mínimo riesgo de infección por VIH, para receptores de sangre aún cuando sea negativa a las pruebas, ya que la infección precede a la aparición de anticuerpos detectables contra VIH, siendo el tiempo entre la infección y la presencia de seropositividad con las valoraciones actuales de 3 a 14 semanas. (12,16)

En cuanto al riesgo profesional, en Estados Unidos se ha calculado una incidencia de 0.4% hasta 1989, (2) mientras que en nuestro medio al mismo año fue de 2.5% para los trabajadores de la salud (43 casos), (6,9) refiriendo la mayoría de ellos haber sufrido lesiones punzocortantes con instrumental contaminado por VIH.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son preocupantes, ya que como observamos, en los estudios realizados hace 4 años no se observó ningún caso de seropositividad en la población embarazada estudiada, mientras que, en nuestro estudio encontramos dos pacientes seropositivas independientemente de la existencia o no de factores de riesgo, lo que permite corroborar que el incremento de los casos de SIDA en la población general, ha alcanzado a esta población y por ende con repercusión sobre la población pediátrica.

CONCLUSIONES.

Desde 1985 los CDC recomendaron que toda mujer con prácticas de riesgo para adquirir la enfermedad y que esté embarazada o planea estarlo, debe hacerse una búsqueda de anticuerpos contra el VIH; esta recomendación fue formalmente aceptada por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia en abril de 1987. (2.4)

De acuerdo a lo anterior éstas pruebas deberán realizarse a los siguientes grupos de mujeres que estén o no embarazadas: a) mujeres con evidencia clínica y/o por laboratorio de infección por VIH, b) drogadictas por vía intravenosa, c) prostitutas, d) mujeres que tengan el antecedente de contacto sexual con bisexuales, e) mujeres con promiscuidad sexual, f) esposas de hemofílicos, g) mujeres con antecedentes de transfusiones en ellas o en sus parejas sexuales, h) mujeres que hayan tenido contacto sexual con individuos que posteriormente desarrollaron SIDA o cualquier otra forma de infección por VIH, e i) mujeres nacidas en países con alta incidencia de infección por VIH. Las pruebas de detección indiscriminadas no son recomendables, dado el costo y la posibilidad de tener un alto número de resultados falsos positivos, por lo que solamente deberá realizarse en los grupos de riesgo anteriormente mencionados. (8)

Se han establecido medidas preventivas durante la atención del parto, dentro de las cuales se mencionan uso de lentes y uniforme quirúrgico con botas repelentes, así como uso de dobles guantes entre otras (Cuadro No. 1), tanto en el manejo de pacientes conocidas infectadas por VIH, como las no conocidas, ya que se ignora cuáles podrían estar contaminadas por patógenos, entre estos el VIH y/o el virus de la Hepatitis B. (2) La estricta observancia de estas medidas son el mejor seguro para evitar

adquirir la infección por el VIH en los trabajadores de la salud.

En estudios realizados sobre las reacciones psicológicas de pacientes seropositivos, se ha observado que existe una primera fase conocida como negación, en la cual, el paciente mantiene sus actividades previas a los resultados, tratando de evitar el saberse infectado. (3.6) Esta etapa es importante para el trabajador de la salud, ya que como lo mencionamos, en nuestro estudio, una de las pacientes conocida seropositiva, durante el interrogatorio a su ingreso negó tal situación, no habiéndose tomado las medidas preventivas necesarias al caso. Siendo conveniente el establecimiento de algún medio de información hacia el personal médico y paramédico de las condiciones de la paciente (seropositividad al VIH) para que a su vez se tomen las medidas preventivas que eviten la posibilidad de contagio accidental de esta enfermedad al atender a este tipo de pacientes.

Finalmente son necesarios mas estudios de seroprevalencia en la población obstétrica, en otras Instituciones para establecer una prevalencia e incidencia mas exacta de esta infección en nuestro País.

En el HGO No.3 del CMR se creara una Clínica de "SIDA y Embarazo", que proporcionará el estudio integral de la paciente, además de un mejor control y un adecuado manejo de estas pacientes que pudiera evitar por un lado, el incremento de los casos pediátricos (uso de métodos anticonceptivos definitivos, intervenciones quimioterápicas, realización del aborto terapéutico, etc.) y por otro estar preparados para aplicar las medidas preventivas necesarias que impidan la posible transmisión de la enfermedad hacia la población que les atiende.

CUADRO No. 1

**MEDIDAS QUE DEBEN TOMARSE DURANTE LA ATENCION
DEL PARTO Y MANEJO DEL RECIEN NACIDO
DE MADRE INFECTADA POR VIH.**

1. Uso de gorra, cubreboca y botas.
2. Uso de dobles guantes o guantes reforzados durante la atención del parto o cesarea.
3. Uso de lentes para evitar la entrada de partículas líquidas en los ojos.
4. Manejar con precaución extrema los objetos punzocortantes durante la cirugía.
5. Utilizar material desechable cuando sea posible.
6. Esterilización en autoclave de los instrumentos utilizados en la cirugía.
7. Lavado de las superficies utilizadas y los quirófanos con hipoclorito de sodio.
8. Manejo del recién nacido extremándose precauciones, para evitar entrar en contacto con secreciones, sangre y meconio.
9. Extremar las medidas preventivas y constatar que todo el personal las realice.
10. Hacer del conocimiento a las autoridades sanitarias del hospital de la presencia de la madre y del hijo en la Unidad.
11. Manejo del postparto materno y del neonato sin restricciones.
El contacto "casual" no implica riesgo de infección al personal.
12. El recién nacido no es contagioso.

RESUMEN.

El estudio comprendió 313 pacientes embarazadas, atendidas en el HGO No. 3 del CMR, en un periodo de 3 meses (julio a septiembre de 1991), sin datos sugestivos o de sospecha de SIDA. La edad promedio fue de 27 años, y se les estudiaron No. de gestaciones, de partos, abortos y cesareas, así como el No. de compañeros sexuales y antecedentes de transfusiones.

A todas se les tomó una muestra de sangre venosa, que posterior a su procesamiento, se les realizó la prueba de ELISA, reportándose 4 muestras positivas, a las que nuevamente se les realizó otra prueba de ELISA, reportándose dos muestras negativas y dos positivas, a éstas últimas se les practicó la prueba confirmatoria de Western Blot, reportándose positivas.

Esto nos da una incidencia del 0.63% con una prevalencia de 2 por cada 300 pacientes embarazadas, en nuestra población estudiada. Una de las pacientes seropositivas tuvo el antecedente de haber sido transfundida en 1986, mientras que en la 2a. paciente no encontramos factores de riesgo para la adquisición de la enfermedad. En ninguno de los dos productos obtenidos de estas pacientes se encontraron datos de afección por el SIDA.

A las pacientes, posterior a su atención obstétrica y a la confirmación de seropositividad, se les envió al Servicio de Infectología. Enviando también a sus productos para continuar su atención y manejo.

En el HGO No. 3 del CMR se creará una Clínica de "SIDA y embarazo", lo cual proporcionará un mejor control y una adecuada atención de estas pacientes, mientras tanto es conveniente la realización de pruebas serológicas en pacientes con riesgo de adquirir la enfermedad, así como el uso de medidas preventivas durante la atención obstétrica de las pacientes, tanto de las

conocidas infectadas por VIH, como de las no conocidas, ya que se ignora cuales podrian estar contaminadas por patógenos (VIH y/o virus de la Hepatitis B).

Por otro lado, se necesitan mas estudios en las diferentes Instituciones sobre seroprevalencia en la población obstétrica, para establecer una prevalencia e incidencia mas exacta de ésta infección en nuestro País.

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

1. Miller, Weber, Green. Atención de pacientes con SIDA. Manual Moderno. 1989
2. Howard L. Minkoff. Enfermedad por HIV durante el embarazo. Clínicas de Ginecología y obstetricia. Vol. 3:457-625.1990
3. Howard L. Minkoff. SIDA en Obstetricia. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol.3:407-507. 1989
4. Diane Richardson. La mujer y el SIDA. Ed. Manual Moderno 1990.
5. Katharine D. et. al. Infección por HIV en mujeres. Clínicas de Ginecología y Obstetricia Vol.3:617-634. 1989.
6. Jaime Sopúlveda Amor. SIDA, ciencia y sociedad en México. Fondo de Cultura Económica. 1a. Edición. 1989.
7. Boletín Mensual SIDA/ETS No. 6 Julio 1991.
8. Samuel Karchmer K. Temas selectos en reproducción humana. SIDA y embarazo. INPer 1a. Edición pp343-357. 1989
9. Boletín Mensual SIDA. CONASIDA No. 3 Marzo 1990.
10. Robert C. Gallo et al. Lo que la ciencia sabe del SIDA. Investigación y Ciencia No. 147:10-129. 1988
11. Jay A. Levy. Patogenia de la infección por el VIH. Hospital Practice 6(4):31-39,1991
12. John W. Ward et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. N. Engl.J.Med. 3(18):473-8 1989

13. Washington C. Hillerl. Isolation of acquired immunodeficiency syndrome virus from the placenta. Am.J.Obstet Gynecol 157(1):10-1.1987.
14. Silvia Iosub, et al. More on Human Immunodeficiency virus Embryopathy. Pediatrics 80:512-16. 1987
15. Howard L. Minkoff. Care of Pregnant Women Infected with HIV. JAMA 258:2714-17 1987
16. Francisco Olivares López. SIDA en donadores. Rev. Med. IMSS 28(5/6)233-5 1990
17. Thiry I. Spencer et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. Lancet 891-92, 1985.
18. Feinkind L. et al. Clin Perinatol AIDS in pregnancy 15:189. 1988
19. Michael D. Hagen. Routine preoperative Screening for HIV. JAMA 259(9):1357-59,1988
20. Qazi et al. Lack of evidence for craniofacial dysmorphism in perinatal human immunodeficiency virus infection. The Journal of Pediatrics. Vol. 112 No. 1:7-11.1988
21. Stephane Blanche et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type I. The New England Journal of Medicine Vol. 320 No. 25 1643-48, 1989.