

HOSPITAL MATERNOINFANTIL "TAMARA BUNKE" SANTIAGO DE CUBA

## *Las malformaciones en el hijo de madre diabética*

Por los Dres.:

LEMAY A. VAT. DÉS AMADOR,<sup>0</sup> A/A NAVARRO LAWTEEN,<sup>10</sup> HÉCTOR M. PÉREZ PAZ,<sup>11</sup> BIENVENIDO ROJAS FORMES,<sup>12</sup>  
DANILO CARRERAS<sup>\*\*'</sup>13

Valdes Amador, L. A. et al. *Las malformaciones en el hijo de madre diabética*. Rev Culi Med 14: 5, 1975.

Se informa la frecuencia de malformaciones en el producto de 55 gestaciones de madres diabéticas en diferentes estadios de la enfermedad. Se detecta una frecuencia del 7,6% para esta complicación, incidencia que se eleva en forma notable en los estudios de seguimiento pediátrico, independientemente del estadio de la enfermedad diabética. Las lesiones tuvieron una preponderancia sobre el esqueleto y el sistema nervioso, y repercutieron severamente sobre la mortalidad neonatal en la serie, aunque esta causa no puede considerarse como responsable de los fetos nacidos muertos. Debido a que la serie era reducida, no se pueden hacer conclusiones sobre los tratamientos utilizados ni de su posible implicación en esta complicación.

### INTRODUCCION

En la literatura médica existieron y existen distintos criterios acerca de la verdadera frecuencia de las malformaciones congénitas en los hijos de madres diabéticas y se analiza su verdadera importancia como integrantes del síndrome prediabético. 1-2'3-4-5-6-7

Uno de nosotros comunicó en el año 1970,<sup>9</sup> en un estudio de 121 gestaciones, una frecuencia del 5,8% para esta complicación del embarazo de madre diabética, la cual fue responsable de un 33% de la mortalidad neonatal de esa serie, aunque aquella

comunicación adolecía de un estudio de seguimiento de esos neonatos, así como del estudio necrópsico de los nacidos muertos, lo que pudiera haber desfigurado los resultados finales.

El motivo de este trabajo es informar la frecuencia de malformaciones en el hijo de madre diabética, incluido ahora el estudio necrópsico de todas las muertes perinatales, puntualizados los hallazgos pediátricos con respecto a esta complicación en un estudio de seguimiento, y su relación con elementos, tales como: estadio de la enfermedad diabética,

---

10 Especialista de 1er. grado en endocrinología Responsable del servicio de endocrinología infantil del hospital pediátrico sur. Santiago de Cuba.

11 Especialista de 1er. grado en endocrinología. Responsable del servicio de endocrinología de adultos. Hospital provincial clinicoquirúrgico "Saturnino Lora". Santiago de Cuba.

12 Residente del 3er. curso de ginecobs- tetricia. Hospital maternoinfantil norte. Santiago de Cuba.

13 Especialista de 1er. grado en ginecobste- tricia Jefe del departamento de ginecología. Subdirector docente del hospital maternoinfan- til norts. Santiago de Cuba.

tratamiento utilizado durante el embarazo, estado vascular materno y su repercusión sobre la mortalidad perinatal en la serie.

#### MATERIAL Y METODO

El material analizado procede de 55 gestaciones en 48 pacientes, 7 de ellas han conducido 2 embarazos con nosotros, de los cuales, 2 finalizaron en aborto. El periodo analizado es de 3 años (marzo/71 a marzo/74).

Nacido el niño, fue sometido al examen pediátrico habitual, alertado siempre el neonatólogo de que se trataba de un hijo de madre diabética y orientado sobre el estadio clínico de la enfermedad que padecía la madre. Al alta, las madres fueron dirigidas e inscritas para el seguimiento del niño en una consulta especial de "hijo de madre diabética", responsabilidad de uno de los autores en el Hospital Pediátrico Infantil Sur.

Motivo de que sólo asistieron al seguimiento 28 niños (65%), fue necesario darse a la tarea de una visita en equipo (pediatra-obstetra), al hogar de las pacientes inasistentes, con lo que se logró pesquisar 12, lo que elevó el total de niños estudiados a 40 (94%). Sólo quedaron 3 que no pudieron ser localizados. Se estudió la totalidad de las defunciones, incluidos los fetos nacidos muertos (3 fetales tardías y 1 intermedia), y los neonatos fallecidos (5 antes de los 7 días y 1 a los 19).

Se realizó el 100% de las necropsias a excepción de los dos abortos.

La clasificación de los tipos de anomalías congénitas que se utilizó es la propuesta por *Potter*,<sup>8</sup>

Se tomó como índice de malformaciones, para una población no seleccionada, el de 2,6% dado a conocer por *Sosa Bens y col.* en La Habana/1972.<sup>9</sup>

Realizamos un grupo control de 55 pacientes sin riesgo alguno para la enfermedad diabética, tomadas de la misma área de salud, al azar y de modo prospectivo; en dicho grupo se detectaron 2 malformaciones (3,7%).

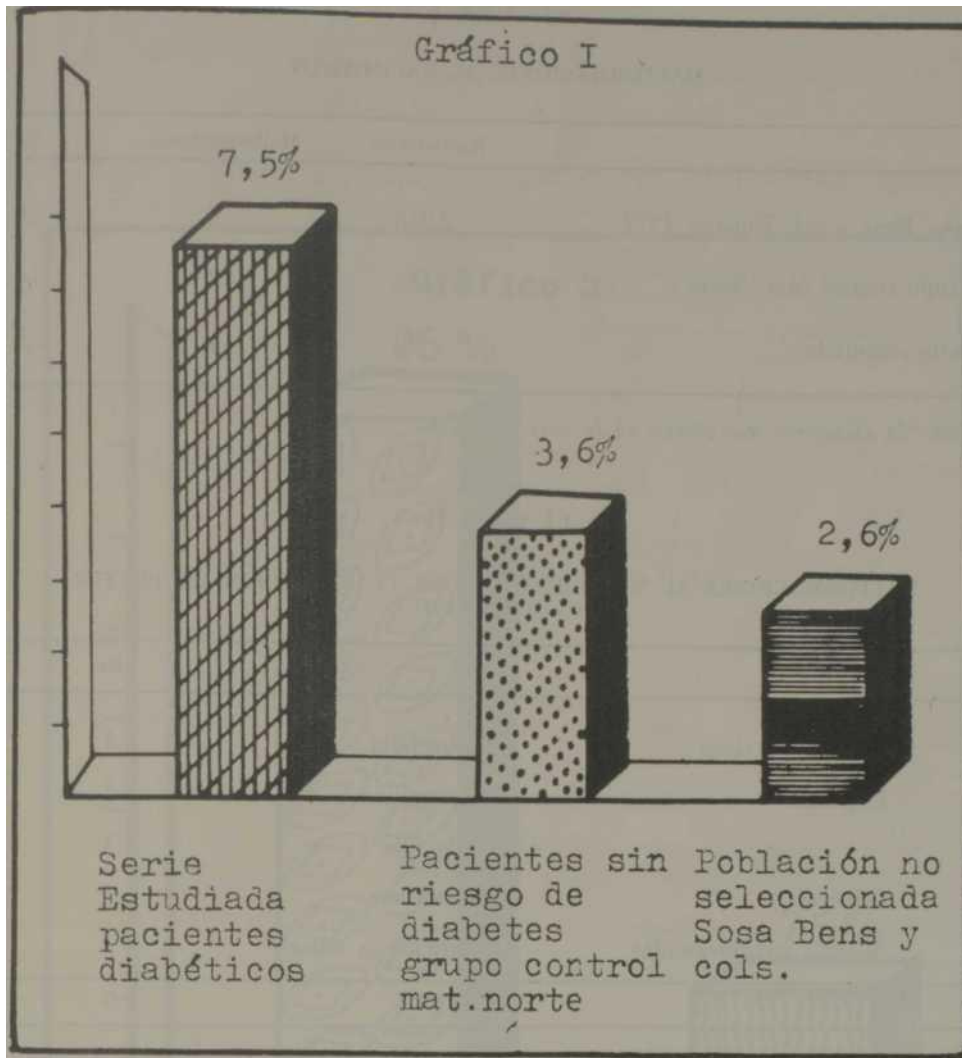
Se utilizó el método de "proporciones" para comparar los resultados obtenidos en el grupo control sin riesgo para la enfermedad diabética, el grupo de diabéticas en estudio y los hallazgos del grupo de *Sosa Bens y col.* Se planteó la hipótesis de que existían diferencias entre los grupos.

Se entendió como diabetes subclínica el síndrome prediabético, diabetes latente, diabetes química y diabetes gestacional.<sup>5>e>10</sup> Bajo el epígrafe de diabetes clínica se consideraron a las pacientes que presentaban los síntomas y complicaciones propias de la diabetes mellitus y que frecuentemente están hiperglicémicas en ayunas.<sup>10</sup>

En relación al grado de control metabólico se consideraron con buen control, aquellas pacientes en las cuales el 80% de sus glicemias en ayunas, y tres horas después de una comida, no sobrepasaban los 170 mg %, no ocurriendo accidentes hipoglicémicos, ni cetoacidóticos. Las de mal control metabólico fueron aquellas que no cumplían estos requisitos.<sup>6\*6\*10</sup>

El estado vascular fue valorado a través del fondo de ojo que se realizó en cada trimestre del embarazo en el departamento de oftalmología del hospital provincial "Saturnino Lora", y clasificado utilizando la propuesta por *Ballantyne*<sup>10</sup>

Se colocaron bajo los epígrafes de tratamiento con insulina, tolbutamida (diabetón) o biguanidas (diabefén), aquellas pacientes que utilizaban dichos medicamentos como control de su enfermedad me-



tabólica durante el período concepcional y durante el 1er. trimestre de la gestación.

#### RESULTADOS

En el análisis estadístico realizado por el método de proporciones, se encontró: 1) diferencias significativas al nivel de P-0,05 entre el grupo de *Sosa Bens y col.*, y el grupo control sin riesgo para la enfermedad

diabética; 2) diferencias significativas al nivel de P-0,05 entre el grupo de *Sosa Bens y col.* y el grupo de diabéticas en estudio y 3) se bailaron diferencias significativas, al mismo nivel, entre el grupo en estudio de diabéticas y el grupo control sin riesgo para la enfermedad.

Las malformaciones al nacimiento resultaron 3 veces más frecuentes en la población diabética estudiada que en el grupo de *Sosa Bens y col.* y 2 veces más frecuentes que en el grupo control de pacientes sin riesgo para la enfermedad diabética (cuadro I).

CUADRO I  
MALFORMACIONES AL NACIMIENTO

	Nacimientos	Malformaciones	%
Sosa Bens y col. Habana 1972	2 915	78	2,6
Grupo control Mat. Norte	55	2	3,6
Serie estudiada	53	4	7,5

*Nota: Se excluyeron dos abortos en la serie estudiada.*

CUADRO II  
MALFORMACIONES AL NACIMIENTO SEGUN CLASIFICACION DE POTTER  
(Serie estudiada)

Distribución	Tipo	No.
Sistema nervioso	Anencefalia	1
Esqueleto	Polidactilia	1
	Sindactilia	1
Tumores	Hamartoma	1
Sistema cardiovascular	Insuficiencia mitral	1
T o t a l :		5

*Nota: 4 niños; 1 malformación múltiple.*

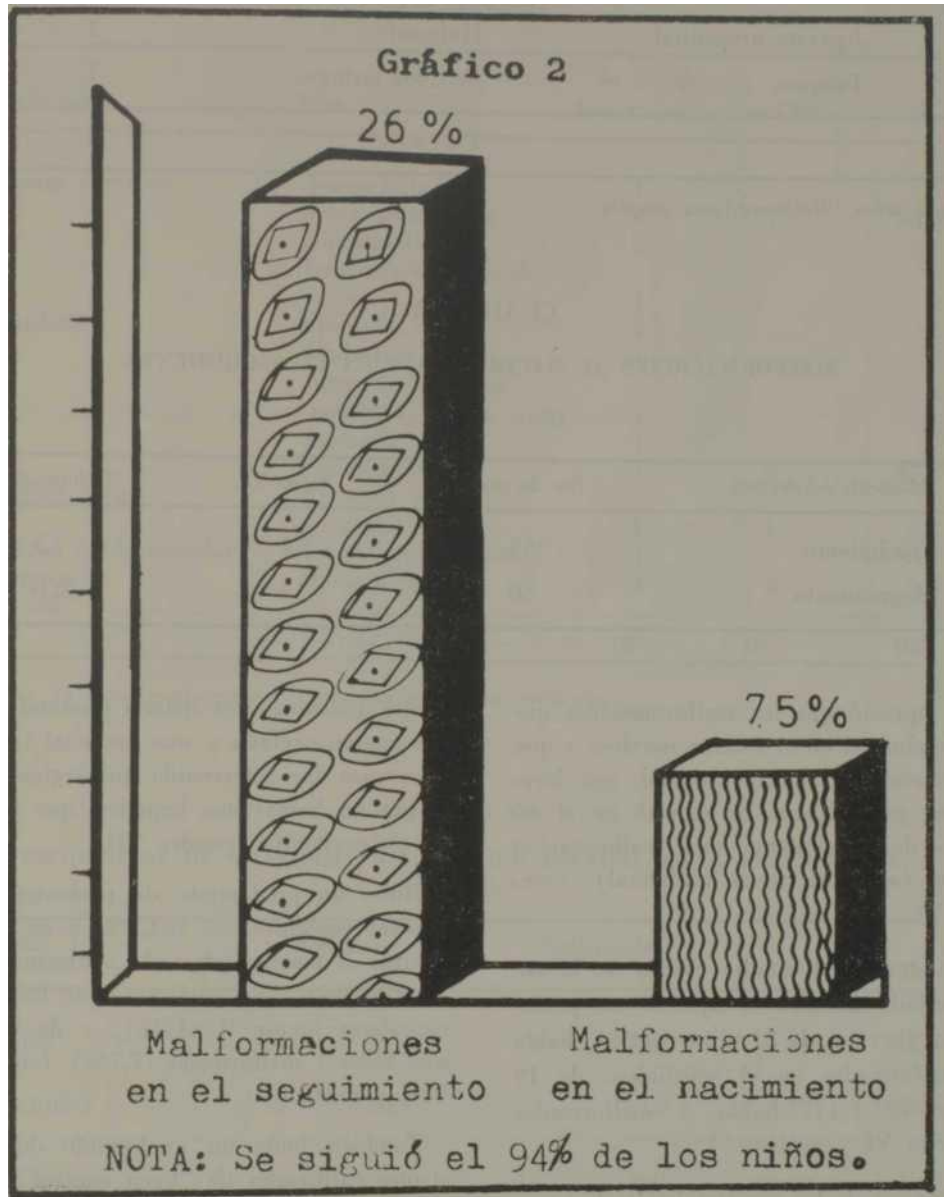
La significación encontrada no es aplicable sino tan solo al grupo de casos estudiados y no inferirse a la población por no tratarse de acuerdo con su número a una muestra probabilística de esta población.

Se detectaron al nacimiento en el grupo de diabéticas en estudio 5 malformaciones en 4 niños, ya que una de estas era múltiple (hamartoma e insuficiencia mitral). Tres de estas malformaciones eran graves, ocasionando 1 muerte neonatal precoz y 1 muerte neonatal tardía (cuadro II).

En el grupo control sin riesgo para la enfermedad diabética, se detectaron 2 malformaciones simples no consideradas graves (cuadro III).

En el estudio de seguimiento que fluctuó entre los 3 años (el mayor de los niños), y 9 meses (el menor), se aprecia que se eleva extraordinariamente la incidencia de esta complicación en el hijo de madre diabética (cuadro IV. gráfico 2).

Se detectó en la serie un predominio de las malformaciones sobre el esqueleto (47,4%) y el sistema nervioso (36,8%),



CUADRO III		
MALFORMACIONES AL NACIMIENTO SEGUN CLASIFICACION DE POTTER		
(Grupo control sin riesgo de diabetes)		
Distribución	Tipo	No.
Aparato urogenital	Hidrocele	1
Tráquea	Estridor laríngeo	1
Total:		2

*Nota: 2 niños; Malformaciones simples.*

CUADRO IV			
MALFORMACIONES AL NACIMIENTO Y EN EL SEGUIMIENTO			
(Serie diabética)			
Momento del examen	No. de casos	Niños No.	Malformados %
Nacimiento	53	4	7,5
Seguimiento	50	13	26,0

y se apreció que las malformaciones que predominaron en el sistema nervioso y que escaparon al examen neonatal, son leves (senos pilón i dales). Se detectó en el estudio de seguimiento una malformación grave (agenesia renal unilateral) (cuadro V).

En cuanto al estadio clínico de la enfermedad diabética se apreció un predominio discreto: de 31 niños (29%), había 9 malformados en el subclínico: de 19 niños (21,1%), había 4 malformados (cuadro VI y gráfico 3).

Ninguna de las muertes fetales fue causada por malformaciones (a todos los casos se les realizó estudio necrópsico). Los fallecimientos neonatales sí

se produjeron por esta complicación del embarazo de madre diabética; una muerte neonatal precoz por anencefalia y una neonatal tardía cuyo caso fue intervenido quirúrgicamente por un hamartoma hepático, que falleció de peritonitis (cuadro VII)

Hubo un predominio de pacientes sin *lesiones vasculares* 34 (64,1%), y en ellos ocurrió el mayor índice de malformados:

10 (76,9%). Los pacientes con *lesiones vasculares* fueron 9 (17%). y de ellos, sólo hubo 1 malformado (7,7%) (cuadro VIII y gráfico 4).

También hubo un predominio de pacientes calificados de "buen control" metabólico: 43 (81,1%), y de ellos, hubo 12 malformados (27,9%). Los calificados de "mal control" fueron 10 (18,9%), y en ellos ocurrió 1 malformación (7,7%) (cuadro IX).

TOTAL DE MALFORMACIONES CONGENITAS SEGUN CLASIFICACION DE POTTER

(Serie diabética)

Distribución	Tipo	No. de mal- formaciones	Total No.	%
Sistema nervioso	Anencefalia	1		
	Senos pilonidales	6	7	36,8
Esqueleto	Hipertelorismo	2		
	Implantación baja de orejas	1		
	Epicantos	2		
	Sindactilia	1		
	Agenesia 2 arcos costales	1		
	Agenesia coxis	1		
Aparato renal	Polidactilia	1	9	47,4
	Agenesia renal unilateral	1	1	5,3
Sistema cardiovascular	Insuficiencia mitral	1	1	5,3
Tumores	Hamartoma	1	1	5,3
Total :		19	19	100

Nota: 13 niños nial for mudos; 4 con malformaciones m útiples.

INCIDENCIAS

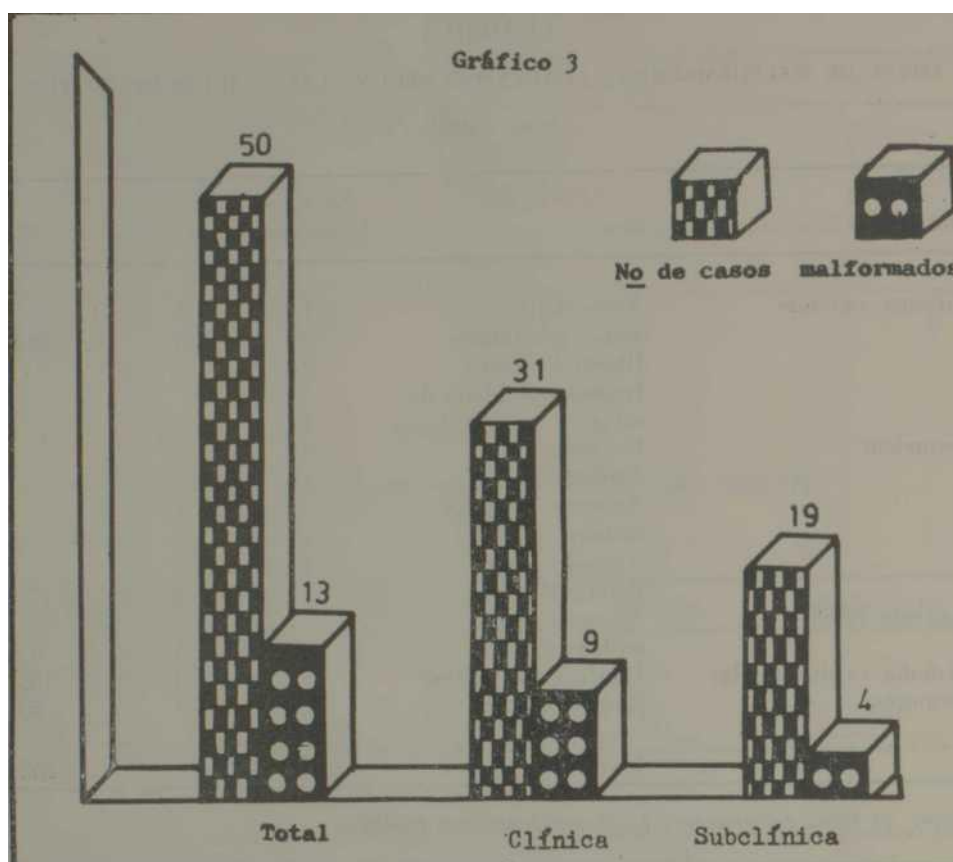
CUADRO VI

ENFERMEDAD

DE MALFORMACIONES SEGUN ESTADIO DE LA DIABETICA

Estadio	Normales		Malformados		No.	Total	%
	No.	%	No.	%			
Clínico	22	59,5	9	69,2	31	62,0	
Subclínico	15	40,5	4	30,8	19	38,0	
Total :	37	100	13	100	50	100	

Nota: Se excluyeron 2 abortos en diabéticos clínicos y tres niños no fueron seguidos en diabetes clínica.



**CUADRO VII**

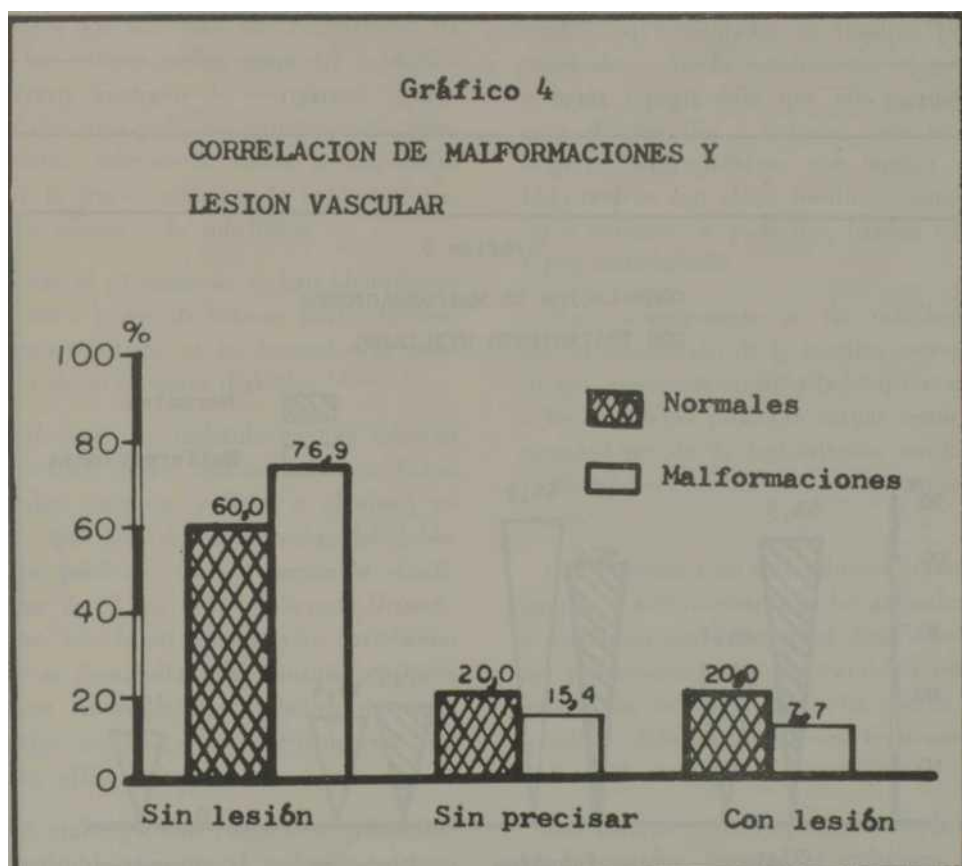
REPERCUSION DE	LAS MALFORMACIONES SOBRE (Serie diabética)	LA MORTALIDAD	PERINATAL
Perinatal	No. de Muertes en la serie	Malformaciones letales	%
Fetal tardía	<b>3</b>		
Neonatal precoz	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>20,0</b>
<b>Total :</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>12,5</b>

*Nota: Se excluyeron una fetal intermedia sin malformación y una neonatal tardía (19 días) mal formada (hamartoma).*



CUADRO VIII

Fondo de ojo	Normales No. %		Mal formados No. %		Total No. %
Sin lesión	24	60,0	10	76,9	34 64
Con lesión	8	20,0	1	7,7	9 17,0
	8	20,0	2	15,4	
Sin precisar					10 18,9 53 100,0
	40	100,0	13	100,0	
Total:					

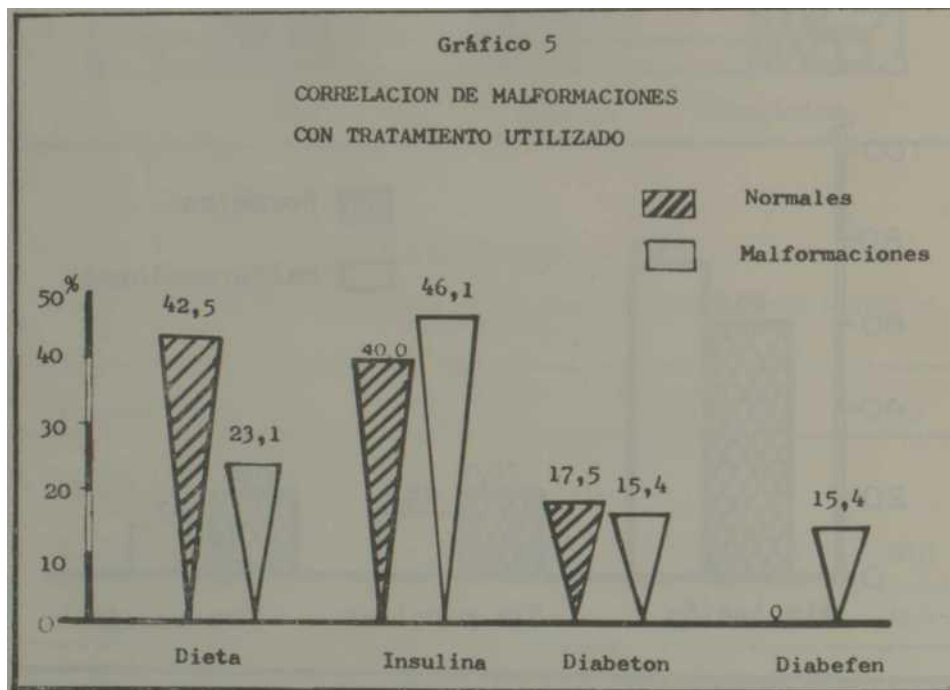


Con respecto al tratamiento utilizado, predominó el de insulina, ya que fueron tratados con ésta, 22 pacientes (41,5%); seguido por el que consta sólo de dieta en 20 pacientes (37,7%); y el que menos se utilizó, fue el de biguanidas, con las que sólo se trataron 2 pacientes (3,8%). El mayor número de mal

formados fue encontrado en el grupo con tratamiento de insulina: 6 pacientes (46,1%), seguido de los pacientes sin tratamiento: 3 (23,1%). Llama la atención que los dos pacientes para los que se utilizaron biguanidas presentaron malformaciones menores (polidactilia y sindactilia) (cuadro X y gráfico 5).

CUADRO IX  
CORRELACION DE MALFORMACIONES Y CONTROL METABOLICO

Control	Normales No. %	Malformados No. %	No. Total	%
Bueno	31 77,5	12 92,3	43	81,1
Malo	9 22,5	1 7,7	10	18,9
Total :	40 ~ 100,0	13 100,0	53	100,0



## DISCUSION

En la población general, la frecuencia de malformaciones registradas ha sido muy variable, ya que osciló desde 1 hasta 14,7 por cada 100 nacimientos.<sup>9,11,12</sup>

En nuestro país en el año 1972 han sido publicados dos estudios que consideramos de gran valor por el número de autopsias realizadas, la cantidad de nacimientos y el período analizado, y es el de *Sosa fiens y col.*,<sup>13</sup> con su cifra de 2,6%, el que hemos utilizado como grupo control para una población no seleccionada, debido a ser el que mayor número de autopsias acumula y a su carácter prospectivo.

En la descendencia de madre diabética también los informes son conflictivos, ya que los índices oscilan entre 4,7 y 13,3%<sup>5\*</sup> 6,7,13,11 y adolecen de los mismos problemas descritos para los estudios antes mencionados; además se añade la disparidad entre la frecuencia para la población diabética clínica y la subclínica.

Hasta el presente no se han identificado lesiones o grupo de lesiones particularmente características de la descendencia patológica de una madre diabética.<sup>5\*6\*7,13\*14</sup>

*Peder sen*<sup>14</sup> ha insistido en una relación que existe entre malformación y lesión vascular materna, y llega a plantear, en 1967, que hay una incidencia, del doble, en los pacientes clase F según la clasificación de White. Sin embargo, *Driscoli* refiere no haber encontrado correlación entre el desarrollo fetal anormal y signos clínicos de angiopatía diabética materna; nuestros resultados están acorde con esta última afirmación,

Sin embargo, con respecto al tratamiento instituido durante el embarazo el problema es complejo, y debemos tener en cuenta que, en otros mamíferos, muchos de ellos son francamente

teratogénicos.

Con respecto a la insulina, es evidente que *Horii*<sup>3</sup> previno las malformaciones en la rata diabética alloxánica con esta hormona, lo cual sugiere, según el autor, que en estos animales las malformaciones están estrechamente relacionadas con el trastorno metabólico; de la misma opinión es *Serment*\* cuando afirma que es la hiperglicemia y no la insulina la causante de las malformaciones.

Sin embargo, *nuraismain*, *Lichleinstein* y *Smithber*<sup>4</sup> dieron a conocer indistintamente: el primero, defectos esqueléticos en los pollos a los cuales se les había administrado insulina durante la incubación; el segundo y tercer autores antes mencionados, defectos esqueléticos en las crías de ratas a las cuales se les había administrado 7 u 8 unidades de insulina protamina zinc. ¿Es la insulina por sí misma o es la hipoglicemia que ella produce?, pues *Wicher* dio a conocer, que en las mujeres esquizofrénicas que habían recibido terapia con *shock* insulínico antes de las 8 semanas de gestación, habían tenido niños mal formados.

Más recientemente se ha manifestado que la interacción de la insulina con otras drogas, como por ejemplo la clorpromacina o los salicilatos, pudieran actuar como desacopladores de la fosforilación oxidativa y ello pudiera ser un factor de teratogenicidad.<sup>15</sup>

Con respecto a las sulfanilúreas (clorpropamida y tolbutamida), en los animales de experimentación detienen el desarrollo del ojo y provocan lesiones viscerales y esqueléticas, sin embargo, no se ha podido determinar definitivamente su teratogenicidad en el hombre, WMMMM\*

Los informes con respecto al empleo de las biguanidas, durante el embarazo, son escasos; <sup>5\*6\*13\*15</sup> *Srme* y *Lavienville* (1964) dieron a conocer los casos de 15 mujeres diabéticas tratadas con dimetildiguanide

CUADRO III

Tratamiento	Normales No. %		Malformados No. %		No.	Total %
	No.	%	No.	%		
Dieta	17	42,5	3	23,1	20	37,7
Insulina	16	40,0	6	46,1	22	41,5
Diabetón	7	17,5	2	15,4	9	17,0
Diabefén			2	15,4	2	3,8
Total:	40	100,0	13	100,0	53	100,0

durante el embarazo, que se presentara algún trastorno en la descendencia. *Torres y Victoriano* (1969) informaron sobre los casos de 28 gestantes diabéticas tratadas con biguanidas, cuyos 21 hijos, nacieron vivos y sin malformaciones congénitas.<sup>15</sup> *Serment* las calificó de “inocentes” y que no atravesaban la “barrera placentaria, sin embargo, *Stuart* observó anoftalinia en la descendencia de ratas tratadas con estas drogas.<sup>11,13</sup>

Se ha manifestado, en los últimos años, que la embarazada diabética es quizás más susceptible a los efectos teratógenos que otras embarazadas, ya que la diabetes parece aumentar los efectos tóxicos de la talidomida sobre el feto.<sup>11,13</sup>

De nuestro estudio (cuadro X) entendemos, por ser pequeño, que aún no es posible tomar conclusiones, pues sólo resultan significativos los siguientes hechos: la alta incidencia de malformaciones en pacientes sin tratamiento alguno en el primer trimestre del embarazo; y que en los dos casos en que se utilizaron las biguanidas, los hijos resultaron malformados,

#### CONCLUSIONES

- i. Encontramos diferencias significativas entre el grupo control de pacientes sin riesgo de diabetes y el grupo de diabéticas en estudio. Las diferencias que ocurren entre el grupo

de pacientes sin seleccionar y las pacientes seleccionadas y las diabéticas, pueden explicarse por el hecho de que en la muestra de pacientes sin seleccionar existió la misma probabilidad de formar parte de ella, tanto un subgrupo como el otro.

2. Las malformaciones en la descendencia de madre diabética en el grupo estudiado han sido significativamente más frecuentes que las que se conocen en la población general, y en el grupo de pacientes sin riesgo para la enfermedad diabética.
3. Las malformaciones en hijos de madre diabética se elevan extraordinariamente en los estudios de seguimiento, y es por ello que el neotiatólogo o pediatra general deben estar atentos en la consulta de puericultura o pediatría ante un hijo de madre diabética, pues en ocasiones podrán detectar malformaciones severas que han escapado al examen inmediato del recién nacido.
4. Las malformaciones incompatibles con la vida repercuten severamente sobre la mortalidad perinatal de estas pacientes.
5. Las lesiones malformativas han predominado sobre el *esqueleto* y el *sistema nervioso*.

6. La *lesión vascular* y el *mal control metabólico* han tenido poca relación con las malformaciones, en nuestra serie, y su relación con los tratamientos utilizados debe ser investigada en series más copiosas.

#### SUMMARY

The frequency of malformations in 55 children of diabetic mothers in different stages of the disease is reported. A 7.6% incidence of malformations, which is highly increased in pediatric follow up studies regardless the stage of diabetes, is detected. Lesions predominated in skeleton and nervous system and they markedly disturbed neonatal mortality in the series, although they cannot be considered as responsible for stillbirths. Due to the shortness of the series, conclusions on the treatments or their possible effects on these complications cannot be made.

#### RESUME

Valdés Amador, L. A. et al. *Les malformations chez l'enfant de mère diabétique*. Rev Cub Med 14: 5, 1975.

On rapporte 55 cas de malformations chez des enfants de mères diabétiques dans différentes étapes de la maladie. Il y a une incidence de 7,6% de malformations, étant plus haute dans les études de poursuite pédiatrique. indépendamment du diabète. Les lésions prédominent dans le squelette et le système nerveux. Bien que celles-ci ne soient pas responsables des fœtus nés morts. on considère qu'elles contribuèrent à la mortalité néonatale dans la série. On n'a pas fait des conclusions ni sur les traitements ni sur leurs effets dans les complications, car cette série était réduite.

#### PESIOME

BaJijiec Awiaflop J.I. A. . , H iip. Ilopokh pa3BHTHH y aeTeff Nia Tepn kotophx c- TpaflaioT jmaÓeTOM. R<sup>OV</sup> cub Mea 14: 5, 1975.

CooómaeTCH HacTora nopoKOB pa3BHTHH y 55 fleTeñ naaóeTiraecKHx Maxé'peií b pa3JBraHHX aTapax 3aóojieBaHHH. OCHapyjRHBaetch ^acTorn 7.6% nopoKOB pa3BHTHH, ^acTOTH KOTopop pe3K0 noBHidetch b H3yqeHHz neflnaTiraecKoro jie^eHHH. He3aBHciMo ot 3Tana nHafieTiraecKoro 3aoojieBaH2H . noBpeaweHH h npeotijiaflajni b ecicejieTe h b HepBHOM cHCTei/ie h OKa3ajm pe3Kbe bjihh - HHe Ha seTKOM cMepHocTH b rpyne ,xoth Hejn>3H cHMaTB hx KaK OTfleTc TBcHHHHMH B OTHOMeHHK nOrHBUIHX jeTeá BO BpeMfl POTOB . BCJiefCTBHe TOp.O hto b rpyne ónjih HeMHoroHzcjeHHHHMH ,Hejié3H saBaTB 3aKjiaKraeHHHHMH b cbh 3ii c npiíMeHnemh jieHeHzaMH hh o cBoepo B03Mo\*Horo 3S9kts Has sthnh OCX03RII e HHHMH .

#### BIBLIOGRAFIA

1. Botella, J. Endocrinología de la mujer, tercera Edición, pp. 791. Científico-Médica, Barcelona, 1961.
2. —Botella, J. Prediabetes y gestación. Rev Iber Endocrino! 9: 963, 1962.
3. —Horii, R. et al- Experimental diabetes in pregnant mice. Diabetes 15: 194, 1966.
4. —Tuchman-Dupleissis, H. et al. Les dangers pour Le prodeft de conception des medi- caments administres a la femme en ceite. Etude experimentale edute clinique. De Gynec. el D\*Obst. 20: 1, 1968.
5. —Valdés Amador, L. Diabetes y embarazo. Estudio de 121 gestaciones en 2 años. Tesis para especialista de 1er. grado, 1970.
- 6.—Valdés Amador, L. et al. Diabetes y embarazo. Comunicación de 38 gestaciones; la. Jornada Interna del hospital docente "Saturnino Lora", Santiago de Cuba, Oriente Sur, 1973.

7. —White, P. Pregnancy and diabetes. Medical aspects. *Med Clin North Am* 49: 4, 1965.
8. —Potter, E. Pathology of the fetus and the infant. Second edition. Year Book Medical Publishers, 1962.
9. —Sosa Bens, D. et al. Malformaciones congénitas. Estado de la morbimortalidad en 0 915 nacimientos. *Rev Cub Ped* 4i: 299, 1972.
10. —Mateo (le Acosta, O. Diabetes mellitus. Primera edición, pp. 355. Ciencia y Técnica. Instituto Cubano del Libro. Habana. 1971.
11. —López Pardo, M. Incidencia de malformaciones congénitas en nacidos vivos y defunciones fetales en hospitales maternos de La Habana. *Rev Cub Ped* 44: 115, 1972.
12. —Rojas Ochoa, F. et al. Proyecto de un registro nacional de malformaciones congénitas. *Rev Cub Ped* 44: 137, 1972.
13. —Márquez Guillen, A. et al. Diabete et grossesse. Trois and d'experience et une classification pronostique. *Diabete* 2: 97, 1973.
14. —Pedersen, M. Pedersen. Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics. *Acta Endocrinol* 50: 70, 1965.
15. —Pettersen, F. et al. Múltiple severo malformations in a child of a diabetic mother treated with insulin and debein during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 49: 335, 1970.
16. —Corral Gallardo, J. Diabetes y embarazo. *Prog Obstet Ginec* 8; 554, 1965.
17. —López Fernández, R. Prediabetes y embarazo. *Prog Obstet Ginec* 7: 581, 1964.
18. —Márquez Guillen, A. et al. Diabetes y embarazo. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Ginecología. Orientación Terapéutica 1. 1968.