

ALGUNAS APORTACIONES RECIENTES DE LA BIOLOGIA BASICA A LA GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA¹

DR. LUIS CASTELAZO AYALA²

LOS CONOCIMIENTOS que han sustentado la estructura de la ciencia médica en los últimos siglos han ido acrecentándose a la medida en que la tecnología, las ciencias auxiliares, los recursos económicos y el progreso general de la humanidad han avanzado. Este adelanto ha sido sorprendente y extraordinariamente acelerado en los últimos años, seguramente por la rapidez de desarrollo de los factores condicionantes. Las ciencias morfológicas clásicas, como la Anatomía, la Histología y la Embriología disponen ahora de recursos que les han permitido abordar con precisión estructuras infinitesimales de la materia viva que explican la intimidad de las relaciones físicas entre sus elementos básicos integrantes; la Bioquímica ha penetrado a increíbles secretos de interacción molecular y a fenómenos objetivos de tal naturaleza que a más de algún investigador inquieto le ha ocurrido preguntarse si no está presenciando la esencia misma de la vida: la Fisiología ha descornado numerosos velos que hasta

hace poco escondían la verdad esencial de fenómenos biológicos tan burdos como la secreción glandular y aún la contracción muscular; ramas básicas tenidas no hace mucho apenas como capítulos modestos de las mayores, como la Genética y la Inmunología, son ahora pilares formidables de la medicina moderna, aún en amplios territorios de carácter aplicativo.

Como frecuentemente ocurre cuando se penetra en el estudio de fenómenos aparentemente distantes, ha ido sucediendo con estas ramas básicas de la medicina que las barreras se van perdiendo, a medida que el conocimiento se ahonda, se acrecientan las dificultades para clasificar en las divisiones tradicionales los nuevos hechos que van apareciendo y acaba por vislumbrarse la necesidad de cambiar los moldes divisorios por otros menos rígidos y aún la posibilidad de supresión de ellos para integrar un solo campo en donde la citología, la química biológica, la anatomía, la embriología, la inmunología, etc. extiendan y entrecrucen libremente sus lazos sin los obstáculos formalistas de la segmentación tradicional y la limitación encajonada de sus áreas.

En ese extenso valle colectivo que se

¹ Trabajo presentado en la sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 1 del IMSS, el 28 de abril de 1967.

² Académico numerario, Hospital de Gineco-Obstetricia No. Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social.

encuentra en las profundidades de las llamadas ciencias básicas de la medicina, se habla un lenguaje común a todas ellas y se manejan conceptos de extraordinaria universalidad que en un momento dado hacen imposible diferenciar lo biológico de lo químico y de lo matemático, mezclan indisolublemente las sustancias y sus reacciones con la dinámica vital de procesos mentales superiores o de transmisión hereditaria, condicionan las funciones de un tejido o la expresión de un sentimiento a procesos enzimáticos que pueden quedar sujetos a reproducciones experimentales y reducen la información biológica de todo orden a un bien organizado sistema de interacción molecular con elementos generadores, transportadores, almacenadores, efectores, intérpretes, reguladores, etc. de dicha información.

A ese gran campo de la ciencia común, verdadero arsenal de conocimientos fundamentales, acuden incesantemente las ramas en que la medicina ha tenido que ir segmentándose, orillada por el cúmulo inmenso de nuevos elementos y nuevos hechos que a diario se descubren y por las limitaciones propias del hombre mismo que la trabaja y que no puede abarcar con propiedad sino áreas de reducidas dimensiones. De esta suerte, todas las materias que constituyen la ciencia médica reconocen como importante manantial de conocimientos básicos a esa tierra de nadie y de todos y abrevan en ella lo necesario para su subsistencia como ramas científicas verdaderas, tanto en sus fundamentos especulativos cuanto en sus

aspectos pragmáticos. Ahí toman sus bases los nuevos conceptos de enfermedad molecular y se estudian las enfermedades en su substrato subcelular, penetrando a los mecanismos que las explican a través de trastornos de la información biológica en todos sus aspectos.^{1, 69, 124, 129, 167} En ello percibimos un territorio naciente cuya solidez de principios va abriéndose paso con firmeza en la medicina de nuestros días y vislumbramos nuevos elementos en los cimientos y en la armazón estructural de esta rama de las ciencias biológicas cuya trascendencia, seguramente grande, resulta por ahora impredecible en sus alcances finales.

La Ginecología y Obstetricia, como todas las especialidades médicas, finca sus raíces científicas en el área de las ramas básicas y en la aplicación metodológica de sus principios al extenso campo que la clínica le depara. Bien está que sus ejercitantes especializados, sobre todo si aspiran a actividades de docencia e investigación, al desear exaltar su valor en el concierto de las especialidades médicas y en su deber de revestir su propia y diaria actividad del mayor contenido y representación científicos, penetren con profundidad en el conocimiento de esas raíces y busquen elevar así el nivel de su integración como hombres de ciencia.

Forzados en esta comunicación a revisar las aportaciones recientes que las ramas básicas han tenido hacia la Ginecología y Obstetricia, se comprende que lo numeroso de ellas y las naturales limitaciones de extensión que la ocasión impone, no nos permitan sino

mencionar apenas lo más importante, en una forma tan breve que resultará más bien una enumeración que un análisis, señalando las más de las veces sólo áreas o capítulos en que la aportación ha sido más notable. Ello nos depara las grandes ventajas de la observación panorámica, extraordinariamente provechosa si se mira como objeto de meditación, y nos limita sólo a pretender proporcionar un elemento de rápida consulta y de acopio bibliográfico sobre el tema.

En el campo de la morfología destacan los avances en el conocimiento de la ultraestructura de algunos segmentos del aparato genital femenino, no obstante que las técnicas para microscopía electrónica distan de ser sencillas y de fácil accesibilidad. Las recientes modalidades de inclusión de las piezas de estudio utilizando las resinas Epoxy y los metacrilatos han facilitado en forma considerable el estudio de las estructuras más lábiles.^{82, 126, 140} Los epitelios del cuello uterino han sido objeto de numerosos estudios, particularmente orientados a los procesos neoplásicos, estudios que no han permitido identificar características morfológicas específicas en ellos, pero sí algún avance en el conocimiento íntimo de la membrana basal.^{9, 52, 82, 140, 141, 164, 165} El estudio del endometrio durante las fases del ciclo genital y sujeto a la administración de progestágenos, con y sin estrógenos, ha permitido la observación de cambios citoplasmáticos clínicos y de estructuras intranucleares nuevas en la fase post ovulatoria.^{34, 35, 36, 37, 81, 220} Semejantes cambios,

también cíclicos, se han descrito en las células del epitelio tubario.^{18, 37} El ovario ha sido un órgano intensamente estudiado por las nuevas técnicas, pero poco ha sido descrito, tanto en condiciones normales como patológicas.^{86, 87, 88, 89} Esto mismo ha ocurrido con el caso de la placenta, en la cual la ultra microscopía no ha demostrado innovaciones trascendentales a los conocimientos previos.^{8, 21, 29, 134, 135, 182, 195, 219, 240, 244}

El estudio del trofoblasto molar ha venido a reforzar la idea de que el sinciotrofoblasto deriva del citotrofoblasto y ha demostrado que el citotrofoblasto tiene un papel fundamental en la función de crecimiento y diferenciación, y en cambio no tiene participación en funciones especializadas. Es el sincicio el que tiene a su cargo la producción y secreción de esteroides placentarios y gonadotropinas coriónicas y la masa de su tejido funcionante condiciona los niveles de estas hormonas.²⁴³

En relación a la Genética, desde que Tjio y Levan publicaron en 1956 sus estudios sobre cromosomas humanos²²² la especialidad ha enriquecido sus conocimientos en un grupo importante de sus problemas. Los trabajos clásicos de Barr, Bertram¹¹ y Moore¹⁶² sobre la cromatina sexual en la especie humana, cuyo antecedente más lejano se encuentra en los estudios de Geitler⁷⁰ sobre el dimorfismo sexual en las células de algunas especies animales inferiores, fueron continuados por Marberger, Nelson, Boccabella¹⁴⁷ y Davidson⁴⁴ entre otros¹⁶² y encontraron rá-

vida aplicación clínica en el estudio de los estados de intersexualidad.¹⁶¹ Así mientras Polani y Wilkins^{94, 190} relacionaron el síndrome de disgenesia gonadal descrito por Turner en 1939 con la ausencia de cromatina sexual en las células somáticas, Bradbury, Plunkett y Barr^{22, 189} establecieron la existencia de un patrón sexocromatínico similar al femenino en individuos con las características fenotípicas descritas en 1942 por Klinefelter y col. La publicación de estos trabajos, a la vez que proporcionó al ginecólogo un instrumento diagnóstico seguro, despertó grandes inquietudes acerca de los mecanismos del desarrollo normal del sexo, cuya comprensión exacta es el preámbulo obligado en el estudio científico de las alteraciones sexuales. Consecuencia de estas inquietudes fueron los trabajos excepcionales de Jost¹²¹ quien efectuó la gonadectomía en embriones de conejo en una fase previa al desarrollo de los órganos genitales internos, comprobándose su tendencia innata hacia la feminización.

Los esfuerzos para la comprensión del significado biológico de estos hallazgos continuaron con el advenimiento de la técnica para el análisis cromosómico y su aplicación en los síndromes de Turner y de Klinefelter por Ford y col.⁶⁵ y Jacobs y col.¹¹⁵ respectivamente, en el año de 1959. El reconocimiento de que estos estados patológicos se asocian con una gran cantidad de alteraciones sexocromosómicas numéricas y estructurales, ha conducido al estudio directo del papel de los cromosomas sexuales en el desarrollo

del sexo en la especie humana, con lo cual se han desterrado conceptos erróneos derivados del estudio comparativo de la determinación sexual en otras especies animales.^{31, 66, 67, 120}

La correlación del cariograma con el estudio de las imágenes de la cromatina sexual en los núcleos en interfase¹² y los brillantes trabajos de Ohno y col. sobre el diferente comportamiento de los cromosomas X femeninos durante la fase de síntesis de DNA,^{179, 180, 181} han culminado con la teoría de la Dra. Lyon sobre la inactivación genética alterna de un cromosoma X en el sexo femenino^{145, 146} la cual, independientemente de su extraordinaria repercusión genética y biológica,^{16, 155} aclara definitivamente la significación de la sexocromatina y proporciona al ginecólogo y al endocrinólogo un valioso elemento para el diagnóstico y el pronóstico de los estados de intersexualidad.

El análisis citogenético sistemático en pacientes con diversos padecimientos ginecológicos ha dado por resultado el reconocimiento de algunos estados de aneuploidia y de defectos cromosómicos estructurales que afectan al individuo como un todo o sólo a determinados territorios orgánicos constituyendo las diversas formas de mosaicismo. Entre los padecimientos que se han encontrado asociados a alteraciones cromosómicas se cuentan en orden de frecuencia la esterilidad, el aborto repetido y algunos casos aislados del síndrome de Stein-Leventhal.^{46, 62, 83, 116, 139, 192}

Capítulo de enorme interés en Obs-

tetríca lo constituye el estudio cromosómico de los tejidos fetales y de sus anexos en los casos de aborto espontáneo iniciados por Delhanty y Carr^{32, 47} y comprobados posteriormente por numerosos autores. De estos estudios se desprende la importancia que tiene la desviación en el patrón cromosómico normal en la producción de alteraciones letales durante el desarrollo embrionario y la influencia de la edad materna en este proceso.

El reconocimiento de las malformaciones congénitas que cursan con trisomías autosómicas, D, E y G^{54, 133, 184} y con numerosas y variadas alteraciones estructurales de los autosomas en los cromosomas sexuales es de tanto interés para el obstetra como para el pediatra, ya que les permite encauzar los estudios citogenéticos necesarios para comprobar su diagnóstico y sentar el pronóstico correspondiente.

La determinación prenatal del sexo mediante el estudio de la sexocromatina en las células descamadas del producto en el líquido amniótico, llevada a cabo por vez primera en 1955 por Sachs y Danon^{197, 207} es otra interesante aplicación de la Citogenética a la Obstetricia.

Estas brillantes contribuciones de la Citogenética a la Ginecología y la Obstetricia son sólo el principio de una larga serie de posibles aplicaciones que actualmente son objeto de investigación intensa en diferentes partes del mundo y que incluyen entre otras, el conocimiento de la biología de las neoplasias ováricas y trofoblásticas y su

respuesta a diversos agentes quimioterapéuticos.

En aspectos de química destacan algunos estudios realizados en el ovario^{50, 153, 233, 235} tendientes a definir el papel de diferentes formaciones en la biosíntesis de esteroides, haciéndola partir del colesterol, situando su nivel de realización en la teca interna y cuerpo luteo y definiendo sus variaciones en algunos procesos patológicos. Las investigaciones sobre placenta^{19, 228, 230} han contribuido a precisar la especificidad de algunos sistemas enzimáticos e hidrolíticos a nivel del trofoblasto y del amnios y la producción de gonadotropinas coriónicas. Los estudios sobre endometrio^{84, 93, 154, 214, 224} han definido conceptos de relación con efecto de grupos hormonales diversos y de criterios sobre malignidad en algunas neoplasias.

Especial mención merecen los estudios de la alta selectividad de la placenta en su función de intercambio de proteínas, tales como la hormona de crecimiento,⁷⁸ la insulina^{75, 77} y otras fracciones protéicas⁷⁶ que se sugieren como responsables del mecanismo de inmunidad materno-fetal. La placenta sintetiza muy activamente proteínas con actividad enzimática cuyas concentraciones y propiedades durante el embarazo normal y patológico están siendo definidas. Tales son las fosfatasa ácida y alcalina^{4, 119, 156}, la glucosa -6-fosfato deshidrogenasa,¹⁵ las enzimas de ciclos oxidativos,¹⁹ la ATPasa²⁰⁶ y las transaminasas glutamicopirúvica y glutamicoxaloacética.⁴³ Algunas de estas enzimas han sido utilizadas en procesos

diagnósticos y terapéuticos.^{130, 131} Son conocidas las variaciones de monoamino oxidasa en la toxemia gravídica^{148, 204} por la sensibilidad de la enzima a la hipoxia tisular que es un problema común en la toxemia. Los estudios de Hagerman⁹⁷ y otros^{95, 186, 227} han contribuido extraordinariamente al mejor conocimiento general de la fisiología placentaria. Babuna y Yenen¹⁰ han demostrado que la determinación de oxitocinasa sérica depara un buen indicio de vitalidad placentaria. Otros componentes de la placenta como azúcares aminados, glucosamina y galactosamina¹²² así como el conocimiento de los patrones degradativos de los componentes de las nucleoproteínas⁹⁸ influyen poderosamente en diversos procesos metabólicos placentarios.²²⁶

Los conocimientos sobre inmunología han tenido una feliz aplicación en esterilidad conyugal¹²⁵ permitiendo establecer la causa de ella en algunos casos de formación de anticuerpos femeninos al semen masculino. Diversas pruebas inmunológicas son ahora eficazmente aplicadas al diagnóstico precoz del embarazo, y a los estados que acompañan a elevadas concentraciones de gonadotropinas coriónicas.

En estudios sobre fisiología del ovario merecen destacarse los que señalan la necesidad de la presencia de hormona luteinizante (HL) para que la hormona folículoestimulante (HFE) determine el desarrollo folicular y la secreción de hormonas ováricas.^{149, 200} Ambas hormonas se secretan durante todo el ciclo, pero a niveles variables. Es probable que la HFE tenga acción pre-

dominante sobre crecimiento celular y la HL sobre la esteroidogénesis, principalmente en la etapa de paso de colesterol a pregnenolona. En el humano no se ha precisado el papel que desempeña la hormona luteotrófica (HLT) en el ciclo genital.

El control hipotalámico sobre la hipófisis se ha aclarado al aislarse recientemente tres principios que se originan en la eminencia media y actúan selectivamente para la liberación de gonadotropinas, estimulando dos de ellos la secreción de HFE y HL e inhibiendo el tercero la de HLT. Diversos estudios, por otra parte, muestran que la relación HFE/HL se altera al ocurrir la ovulación por la súbita liberación de estrógenos y ello impide la ocurrencia de una segunda ovulación; ésto se comprueba por el fenómeno de superovulación que se observa con dosis altas de gonadotropinas exógenas.^{91, 50} Una vez producida la ovulación, el cuerpo lúteo tiene un funcionamiento autónomo que no requiere soporte hormonal adicional de HLT, según ha demostrado la inducción de ovulación en mujeres hipofisectamizadas.^{2, 73}

Múltiples investigaciones han permitido conocer la interdependencia de la granulosa y la teca interna en la síntesis esteroidea.^{85, 202} La teca interna tiene gran capacidad para la producción de estrógenos y andrógenos debido a su preferencia por la vía metabólica de los delta 5, en tanto que la granulosa es más capaz de producir progesterona por su selectividad por la vía metabólica de las delta 4. Recientemente se ha insistido en el papel de los sulfatos

en la esteroidogénesis, el cual sería más importante en las suprarrenales que en el ovario.²⁴

Uno de los avances más trascendentes en la fisiología del ovario ha sido indudablemente la regulación de la ovulación. Desde que Gemzell y col.⁷² lograron en 1958 inducirla con gonadotropinas extraídas de hipófisis humanas y Lunenfeld y col.¹⁴³ obtuvieron los mismos resultados con la hormona extraída de orina de mujer postmenopáusicas, numerosas experiencias han confirmado la utilidad del procedimiento¹⁹⁹ y en la actualidad se conocen con detalle las modalidades de técnica, indicaciones y aplicación. De gran importancia en esta materia han sido también las investigaciones que condujeron a determinar la utilidad del citrato de clomiphén como eficaz inductor de la ovulación.⁹⁰ La investigación básica ha sido particularmente prolija durante los últimos años en el campo de los inhibidores de la ovulación, y en ella destacan los trabajos iniciales de Zaffaroni y Calton¹⁸⁸ en 1954 al sintetizar los 19-nor esteroides, los de Pincus y col.¹⁸⁸ que aislaron los acetoxiprogéstágenos y los de Rocy y col.¹⁹⁸ en 1956 que establecieron la acción de los progestágenos en la inhibición de la ovulación y en la regulación de la fisiología menstrual. La investigación del efecto de estos elementos, asociados o no a los estrógenos, sobre la fisiología de las relaciones hipófisis-ovario²¹⁸ y sobre el resto del sistema glandular¹⁴⁴ ofrece perspectivas del más alto interés en el tema que nos ocupa, independientemente de su enorme repercusión en aspectos socio-económicos.

Recientemente han aparecido investigaciones de interés sobre el antiguo problema de la longevidad del cuerpo lúteo, señalando el papel de la función luteolítica del endometrio,¹⁵⁷ sea a través de una acción directa o por intermedio de la hipófisis.

En aspectos de fisiología obstétrica sobresalen extraordinariamente los estudios de contractilidad uterina realizados por Caldeyro-Barcia y colaboradores, que aportaron conocimientos verdaderamente trascendentes en los últimos quince años. Más acá, sobresalen las investigaciones sobre frecuencia cardíaca fetal, tanto en sus implicaciones fisiológicas como en diversos estados patológicos^{17, 27, 28, 29} y sobre electrocardiografía fetal con electrodos directos e indirectos.^{56, 63, 104, 132, 212} Son de mencionarse también los trabajos sobre el registro de la presión parcial de oxígeno en la sangre fetal para captar los efectos de la contractilidad uterina y diversas condiciones anormales sobre el feto,¹⁹¹ así como la obtención de las variaciones del pH y de la saturación de oxígeno en la sangre fetal durante el parto.⁷

De entre los aspectos fisiopatológicos del proceso gravídico, uno de los campos en los que se han producido avances más importantes es en el de las alteraciones *metabólicas*, particularmente en relación con los *hidratos de carbono*. Siendo indudable que el embarazo se comporta como un factor diabetógeno, los mecanismos íntimos de su acción sobre la tolerancia a la glucosa del organismo materno aún no se conocen. Son interesantes los estudios básicos res-

pecto a las modificaciones de la curva de tolerancia en el embarazo normal y patológico^{33, 39, 96, 102, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 123, 142, 159, 174, 194, 236} que muestran que el embarazo sólo produce mínimas alteraciones de la prueba, y los que se refieren a las modalidades de ella con diversos agentes, tales como la cortisona,^{110, 114, 159, 168, 173} la triamcinolona^{159, 168} la tolbutamina y otros^{13, 23, 25, 26, 42, 45, 51, 55, 71, 123, 127, 160, 176, 187, 221} En la actualidad se conocen ya aspectos metabólicos de aplicación diagnóstica, tal como la inexistencia de la llamada glucosuria fisiológica del embarazo.^{40, 109, 113, 142, 232} La placenta diabética es hipofuncionante,^{49, 68, 101, 201} muestra alteraciones de desarrollo^{99, 106} y en ella se degrada la insulina.²⁰³ Estudios embriológicos y genéticos han permitido penetrar a los mecanismos elementales que elevan la incidencia de malformaciones congénitas en la diabetes,^{48, 58, 59, 92, 103, 105, 107, 152, 171, 175, 211, 213, 217, 223, 229} que incrementan los abortos y muertes fetales,¹⁵¹ que alteran la tolerancia a los hidrocarburos con la administración de progestágenos^{74, 169, 210} y que producen macrosomías fetales.^{14, 53, 60, 61, 177, 185} Asimismo, estudios bioquímicos han propiciado el establecimiento de medidas profilácticas para esas alteraciones^{5, 6, 170}, limitado el uso de algunas drogas como las tiazidas^{80, 177, 183, 208, 237, 238, 239, 241, 242} y esclareciendo las relaciones entre la toxemia, la obesidad, la diabetes y las complicaciones de ellos.^{40, 57, 138, 178, 209, 235} Particular interés ha derivado de los trabajos tendientes a conocer las relaciones entre los estrógenos, el colesterol, y las vasculopatías diabéticas, en

torno al ciclo colateral de las pentosas y a sus modalidades en el embarazo.³ 113, 128, 158, 186, 193, 215, 216, 226, 231.

REFERENCIAS

1. Abel, P.: *Evidence for the universality of genetic code*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 29: 185, 1964.
2. Abrams, C. A. L.; Grumbach, M. M.; Dyrenfurth, I., y Van de Wiele, R. L.: *Induction of ovulation in an hypophysectomized girl using HMG and HCG*. Proc. of the 47th Meeting of the Endocrine Society. 70, 1965.
3. Adlerberg D. L. E.; Shaeffer, A. C.; Steinberg, A., y Wang, C. I.: *Age, sex, serum lipids and coronary atherosclerosis*. J. Am. Med. Assoc. 162: 619, 1956.
4. Ahmed, Z.; King, E. J.: *Placental phosphatases*. Bioch. et Biophys. Acta. 34: 313, 1959.
5. Antoniadis, H. N.; Gundersen, K.; Belgelman, P. M., H. M. y Bougas, J. A.: *Studies on the state of insulin complexes in the blood of diabetic subjects*. Diabetes. 11: 261, 1962.
6. Antoniadis, H. M., Bougas, J. A., Camerini-Dávalos, R. A., Pyle, H. M., Mazurkie, S. J., Lozano-Castañeda, O. y Marble, A.: *Insulin-regulatory mechanism and diabetes mellitus. Effect of Tolbutamide and the insulin-regulatory mechanism*. New Eng. J. Med. 269: 386, 1963.
7. Arnt, Ivo C.: *pH do sangue fetal durante o trabalho de parto*. Tese de Doutoramento. Curitiba, Paraná, Brasil. 1965.
8. Ashley, Ch. A.: *Study of the human placenta with the electron microscope. Functional implications of a canal system in the trophoblast*. Arch. Path. 80: 377, 1965.
9. Ashworth, C. T., Luibel, F. J. y Sanders, E.: *Epithelium of normal cervix uteri studied with electron microscopy and histochemistry*. Am. J. Obst. and Gynec. 79: 1149, 1950.
10. Babuna, C. y Yenen, E.: *Enzymatic determination of placental function*. Amer. J. Obst. & Gynec. 95: 925, 1966.
11. Barr, M. L. y Bertram, E. G.: *A morphological distinction, between neurones of the male and female and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis*. Nature 163: 676, 1949.

12. Barr, J. L. y Carr, D. H.: *Correlations between sex chromatin and sex chromosomes*. Acta Cytol. 6: 34, 1962.
13. Bayliss, R. I. S., Browne, J. C., McC., Round, B. D. y Steinbeck, A. W.: *Plasma 17-hydroxycorticosteroids in pregnancy*. Lancet 1: 62, 1955.
14. Bergson, cit. por Wallace-Owen: *Panel discussion*. Ciba Colloquia Endoc. XV, 1964, p. 236.
15. Betz, G. y Warren, J. C.: *Studies with glucose-6-phosphate dehydrogenase from human placenta*. Acta Endocr. 49: 47, 1965.
16. Beutler, E., Ceh, M. y Fairbanks, V. F.: *The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity. Studies using the gene for G-6 PD-deficiency as a marker*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 48: 16, 1962.
17. Bieniarz, J., Fernández Sepúlveda, R. y Caldeyro Barcia, R.: *Effect of maternal hypotension on the human fetus*. Amer. J. Obst. Gynec. 92: 832, 1965.
18. Bjorkman, N. y Fredricsson, B.: *Ultrastructural features of the human oviduct epithelium*. Int. J. Fertil. 7: 259, 1962.
19. Boss, J. H. y Craig, J. M.: *Histochemical distribution patterns of oxidative enzymes in the human placenta*. Obst. Gynec. 20: 572, 1962.
20. Bourne, G.: *The ultrastructure of amnion, chorion and yolk sac as studied by the electron microscope. The human amnion and chorion*. Year Book Medical publishers, Inc., 1962, Cap. 7, p. 56.
21. Bradbury, J. T., Bunge, R. G. y Boccabella, R. A.: *Chromatin test in Klinefelter's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 16: 689, 1956.
22. Burke, G., Gemzell, C. A., Plantin, I. O. y Robbe, H.: *Plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of keto-steroids in normal pregnancy*. Acta Endocr. 27: 389, 1958.
23. Burstein, S. y Dorfman, R. I.: *Determination of mammalian steroid sulfatase with 7 alpha-H3-Beta-hydroxyandros-5-en 17-one sulfate*. J. Biol. Chem. 238: 1656, 1963.
24. Burt, R. L.: *Reactivity to tolbutamide in normal pregnancy*. Obst. Gynec. 12: 447, 1958.
25. Burt, R. L.: *Peripheral utilization of glucose in pregnancy. III. Insulin tolerance*. Obst. Gynec. 2: 658, 1956.
26. Caldeyro, B. R., Bieniarz, J., Posseiro, J. J. y cols.: *Significado de los cam-*
- bios registrados en la frecuencia cardíaca fetal durante el parto*. Memorias V Congreso Médico del Uruguay. Tomo IV: 1741, 1962.
28. Caldeyro, B. R., Posseiro, J. J., Pose, S. V., Méndez Bauer, C. y cols.: *Repercusiones del parto normal y patológico sobre la morbi-mortalidad perinatal, la patología pediátrica y la patología del adulto*. IV Congreso Uruguayo de Ginecología, Tomo I: 313, 1964.
29. Caldeyro, B. R., Méndez Bauer, C., Posseiro, J. J. y cols.: *Bases para el diagnóstico precoz del sufrimiento fetal*. GAC. MÉD. MÉX. 96: 687, 1966.
30. Carter, J. E.: *Morphologic evidences of syncytial formation from the cytotrophoblastic cells*. Obst. Gynec. 23: 647, 1964.
31. Carr, D. H., Morishima, A., Barr, M. L., Grumbach, M. M., Luers, T. y Boschmann, H. W.: *An XO/XX/XXX mosaicism in relation to gonadal dysgenesis in females*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 22: 671, 1962.
32. Carr, D. H.: *Chromosome studies in abortions and stillborn infants*. Lancet 2: 603, 1963.
33. Carrington, E. R., Reardon, H. S. y Shuman, C. R.: *Recognition and management of problems associated with prediabetes during pregnancy*. JAMA 166: 245, 1958.
34. Cavazos, F., Green, J. A., Hall, D. G. y Lucas, F. V.: *The microtubular system in the cytoplasm of the human endometrial glandular cell during the menstrual cycle*. Am. J. Obst. & Gynec. 94: 824, 1966.
35. Clyman, M. J.: *A new structure observed in the nucleolus of the human endometrial epithelial cell*. Am. J. Obst. & Gynec. 86: 430, 1963.
36. Clyman, M. J.: *Electron microscopic changes produced in the human endometrium by Norethindrone acetate with ethinyl estradiol*. Fertil. & Steril. 14: 352, 1963.
37. Clyman, J. M.: *Electron microscopy of the human fallopian tube*. Fertil. & Steril. 17: 281, 1966.
38. Clyman, M. J.: *Electron microscopy of the human endometrium*. En: *Progress in Gynecology*. Vol. 4. Meigs and Sturgis, Eds. 1963, p. 36.
39. Cobley, J. F. C. C. y Lancaster, H. O.: *Carbohydrate tolerance in pregnancy*. Med. J. Aust. 1: 171, 1955.
40. Comendeur, H. y Porcher, C.: *Arch. Gen. Med.* 2: 2241, 1904. Citado por

- Dokumov, S. I. A.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 87: 854, 1963.
41. Córdoba, F., González, C. y Rivera, P.: *Immunosedimentation patterns in pathological human sera.* Clin. Chim. Acta 13: 611, 1966.
 42. Chesley, L. C., Kaufman, P. y Paverstein, C.: *Progressive resistance to intravenous tolbutamide in pregnancy.* Metabolism, 10: 454, 1961.
 43. Dambrosio, F.: *Enzimi in gravidanza.* Ann. Obst. Gynec. 87: 116, 1965.
 44. Davidson, W. M. y Robertson, S. D.: *A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes.* Brit. Med. J. 2: 6, 1954.
 45. De Bodo, R. C. y Altszuler, N.: *Insulin hypersensitivity and physiological insulin antagonists.* Physiol. Rev. 38: 389, 1958.
 46. De Grouchy, J.: *Further abnormalities of the X chromosome in primary amenorrhea or in severe oligomenorrhea.* Lancet 2: 777, 1961.
 47. Delhanty, J. D. A., Ellis, J. R. y Rowley, P. T.: *Triploid cells in a human embryo.* Lancet 1: 1286, 1961.
 48. Deporte, J. V. y Parkhurst, E.: *Congenital malformations and birth injuries among children born in New York State outside of New York City, in 1940-1942.* N. Y. J. Med. 45: 1097, 1945.
 49. Diczfalussy, E. y Troen, P.: *Endocrine functions of the human placenta.* Vitam. and Horm. 19: 227, 1961.
 50. Dokumov, S. y Dashev, G.: *Histochemical study of 17-ketosteroids in ovaries of women suffering from Stein-Leventhal syndrome.* Am. J. Obst. Gynec. 88: 671, 1964.
 51. Dolger, H., Bookman, J. J. y Necheimas, C. N.: *The diagnostic and therapeutic values of tolbutamide in pregnant diabetics.* Diabetes 11 (supp.): 97, 1962.
 52. Dougherty, C. M.: *Junction of cancerous epithelium and stroma in the uterine cervix: electron microscope studies.* Am. J. Obst. & Gynec. 79: 330, 1960.
 53. Driscoll, S. G., Benirschke, K. y Curtis, G. W.: *Neonatal deaths among infants of diabetic mothers.* Amer. J. Dis. Child. 98: 818, 1961.
 54. Edwards, J. H., Harnden, D. G., Cameron, A. H., Grosse, V. M. y Wolff, O. H.: *A new trisomic syndrome.* Lancet 1: 787, 1960.
 55. Ehrlich, R. M. y Randle, P. J.: *Serum growth hormone concentrations in diabetes mellitus.* Lancet 2: 233, 1961.
 56. Eisenberg, de S. P. y Senties, G. L.: *Electrocardiografía fetal con electrodos externos. Experiencia con nuevas derivaciones.* Rev. Mex. Ginec. y Obst. En prensa.
 57. Emerson, R. G.: *Obesity and its association with the complications of pregnancy.* Brit. Med. J. 2: 516, 1962.
 58. Espinosa de los Reyes, V. M., Machain, A. E., Estrada, V. A. y Gracia, P. M.: *Toxoplasmosis humana.* Libro del Centenario. Academia Nacional de Medicina, 1963, p. 322.
 59. Estadísticas de Pediatría Neonatal del Hosp. de Gineco-Obstetricia No. Uno, IMSS. Por publicar.
 60. Farquhar, J. W.: *The significance of hypoglycemia in the newborn infant of the diabetic woman.* Arch. Dis. Child. 31: 203, 1956.
 61. Farquhar, J. W.: *The child of the diabetic woman.* Arch. Dis. Child. 34: 76, 1959.
 62. Ferguson-Smith, M. A.: *Chromosome abnormalities as a cause of human infertility.* Fertil. Steril. 13: 34, 1962.
 63. Figueroa Llongo, J. G., Poseiro, J. J. y Caldeyro Barcia, R.: *Fetal electrocardiogram at term labor obtained with subcutaneous fetal electrodes.* Amer. J. Obst. and Gynec. 96: 556, 1966.
 64. Finnerty, F. A.: *Special problems in the therapy of hypertension. Discussion in hypertension. The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease.* Editado por J. H. Moyer, Philadelphia, Saunders, 1959, p. 635.
 65. Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., De Almeida, J. C. y Briggs, J. H.: *A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal agenesis (Turner's syndrome).* Lancet 1: 711, 1959.
 66. Ford, C. E., Polani, P. E., Briggs, J. H. y Bishop, P. M. F.: *A presumptive human XXY/XX mosaic.* Nature 183: 1030, 1959.
 67. Ford, C. E.: *The cytogenetic analysis of some disorders of sex development.* Amer. J. Obst. Gynec. 82: 1154, 1961.
 68. Frandsen, V. A., Pedersen, J. y Stakeman, G.: *Urinary estriol excretion in diabetic pregnancy.* Acta Endocr. 40: 400, 1962.
 69. Fudenberg, H. H., Steihm, E. R., ranklin E. C., Meltzer, M. y Frangione, B.: *Antigenicity of hereditary human gamma globulin (Gm) factors.*

- Biological and biochemical aspects.* Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 29: 463, 1964.
70. Geitler, L.: *Die Analyse des Kernbaus and der Kernteilung der Wasserläufer lateralis und Gerris lacustris (Hemiptera heteroptera) und die Somadifferenzierung.* Z. Zellforsch. Microskap. Anat. 26: 641, 1937.
 71. Gemzell, C. A., Heijkenskjold, F. y Strom, L.: *A method for demonstrating growth hormone activity in human plasma.* J. Clin. Endocr. 15: 537, 1955.
 72. Gemzell, C. A., Diczfalusy, E. y Tilling, K. G.: *Clinical effect of human pituitary FSH.* J. Clin. Endocr. 18: 1333, 1958.
 73. Gemzell, C.: *Induction of ovulation with human gonadotropins.* Recent Progress in Hormone Research 21: 179, 1965.
 74. Gersherberg, H., Javier, Z. y Hulse, M.: *Glucose tolerance in women receiving an ovulatory suppressant.* Diabetes 13: 378, 1964.
 75. Gitlin, D., Kumate, J., Morales, C.: *Insulin transport across the human placenta.* Amer. Pediatric Soc. 1964, p. 1028.
 76. Gitlin, D., Kumate, J., Urrusti, J. y Morales, C.: *Selective and directional transfer of 7 S₂ globulin across the human placenta.* Nature 203: 86, 1964.
 77. Gitlin, D., Kumate, J. y Morales, C.: *On the transport of insulin, across the human placenta.* Pediatrics, 35: 65, 1965.
 78. Gitlin, D., Kumate, J. y Morales, C.: *Metabolism and maternofetal transfer of human growth hormone in the pregnant woman at term.* J. Clin. Endocr. and Metab. 25: 1599, 1965.
 79. Glass, B.: *The study of gene and chromosome mutations in human and other mammalian cell cultures.* Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 29: 177, 1964.
 80. Goldener, M. G., Zarowitz, H. y Akgun, S.: *Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus.* New Eng. J. Med. 262: 403, 1960.
 81. Gompel, C.: *The ultrastructure of the human endometrial cell studied by electron microscopy.* Am. J. Obst. & Gynec. 84: 1000, 1962.
 82. González, A. A.: *Utilidad y limitaciones de la microscopia electrónica.* Rev. Méd. Hosp. Gen. 27: 87, 1964.
 83. González, R. M.: *Estudios citogenéticos en Ginecología.* Memoria IV Congreso Mex. de Ginec. y Obst. 1: 269, 1963.
 84. Gore, H. y Hertig, A.: *Histochemistry of malignant and potentially malignant endometrium.* Clin. Obst. Gynec. 5: 1155, 1962.
 85. Gospodorowicz, D.: *La production "in vitro" d'androgenes par des corps jaunes de lapine.* Biochim. et Biophys. Acta 100: 818, 1965.
 86. Green, J. A. y Maqueo, M.: *Ultrastructure of the human ovary. I. The luteal cell during the menstrual cycle.* Am. J. Obst. & Gynec. 92: 946, 1965.
 87. Green, J. A. y Goldzieher, J. W.: *The polycystic ovary. IV. Light and electron microscope studies.* Am. J. Obst. & Gynec. 91: 173, 1965.
 88. Green, J. A. y Maqueo, M.: *Histopathology and ultrastructure of an ovarian hilar cell tumor.* Am. J. Obst. & Gynec. 96: 478, 1966.
 89. Green, J. A., Garcilazo, J. A. y Maqueo, M.: *Ultrastructure of the human ovary. II. The luteal cell at term.* Por publicarse.
 90. Greenblatt, R. B., Barfield, W., Jungck, E. C. y Ray, A. W.: *Induction of ovulation with MR-41: preliminary report.* JAMA 178: 101, 1961.
 91. Greenblatt, R. B., Mahesh, V. B. y Zárate, A.: *La ovulación en el humano. Consideraciones acerca del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.* Rev. Inv. Clin. 18: 477, 1966.
 92. Gronvall, H. y Selander, P.: *Some virus diseases during pregnancy and their effect on fetus.* Nord. Med. 37: 409, 1948.
 93. Gross, S. J.: *Histochemistry of normal and abnormal endometrium.* Am. J. Obst. Gynec. 88: 5, 647, 1964.
 94. Grumbach, M. M., Van Wyck, J. J. y Wilkins, L.: *Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis). Relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation.* J. Clin. Endocr. Metab. 15: 1161, 1955.
 95. Hafez, E. S. E.: *Uterine and placental enzymes.* Acta Endocr. 46: 217, 1964.
 96. Haqen, A.: *Blood sugar findings during pregnancy in normals and possible prediabetics.* Diabetes, 10: 438, 1961.
 97. Hagerman, D. D.: *Enzymatic capabilities of the placenta.* Fed. Proc. 23: 785, 1964.
 98. Havashi, T., Terry, O. y Peter, S.: *Studies on placental metabolism.* Am. J. Obst. & Gynec. 91: 711, 1965.
 99. Heijkenskjold, F. y Gemzell, C. A.: *Glucose content in the placenta of*

- diabetic mothers. *Acta Paediat.* 46: 74, 1957.
100. Hobson, G. M.: *Pregnancy diagnosis*. *J. Reprod. Fertil.* 12: 33, 1966.
 101. Hobker, H., Blahey, P. R., Alfreim, A., Raeside, J. I. y Joron, G. E.: *Urinary estrogen excretion in normal and diabetic pregnancy*. *J. Clin. Endocr.* 20: 805 1960.
 102. Hoet, J. J., Gommers, A. y Hoet, J. P.: *Clinical data on selected cases of prediabetes*. En: *Diabetes Mellitus: III Kongress der International Diabetes Federation*. Ed. por Oberdisse, K. y Jahnke, K., Stuttgart George Thieme Verlag, 1959, p. 529.
 103. Hoet, J. P., Gommers, A. y Hoet, J. J.: *Causes des malformations congénitales: rôle du prediabète et de l'hypothyroïdie*. C i b a Foundation Symposium on Congenital Malformations, 1960, p. 219.
 104. Hon, E. H. y Lee, S. T.: *The fetal electrocardiogram. III Display techniques*. *Amer. J. Obst. and Gynec.* 91: 56, 1965.
 105. Horii, K., Watanabe, G. e Ingalls, T. T.: *Experimental diabetes in pregnant mice. Prevention of congenital malformations in offspring by insulin diabetes*. 15: 194, 1966.
 106. Hughes, cit. por White, P.: *Pregnancy complications. Diabetes in treatment of diabetes*. En: *Treatment of diabetes mellitus*. Ed. por Joslin, E. P., Root, H. F., White, P. y Marble, A. Philadelphia, Lea and Febiger, 1959, Cap. 28.
 107. Hughes, E. C., Jacobs, R. D., Rubeliw, A. y Huswey, R. S.: *Carbohydrate pathway of the endometrium*. *Am. J. Obst. & Gynec.* 85: 594, 1963.
 108. Hurwitz, D. y Jensen, D.: *Carbohydrate metabolism in normal pregnancy*. *New Eng. J. Med.* 234: 327, 1946.
 109. Icaza, A. I. y Navarrete, V. N.: *Significance of intermittent glucosuria during pregnancy*. *Am. J. Obst. & Gynec.* 96: 928, 1966.
 110. Jackson, W. P. U.: *Studies in pre-diabetes*. *Brit. Med. J.* 2: 690, 1952.
 111. Jackson, W. P. U., Woolf, N.: *Natural history of pre-diabetes*. *New Eng. J. Med.* 255: 1183, 1956.
 112. Jackson, W. P. U., Woolf, N.: *Further studies in pre-diabetes*. *Lancet* 1: 614, 1957.
 113. Jackson, W. P. U.: *Pre-diabetes a survey*. *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.* 8: 127, 1960.
 114. Jackson, W. P. U.: *The cortisone-glucose tolerance test with special reference to the prediction of diabetes*. *Diagnosis of prediabetes. Diabetes* 10: 33, 1961.
 115. Jacobs, P. A., Strong, J. A.: *A case of human intersexuality with a possible XXY sex-determining mechanism*. *Nature* 183: 302, 1959.
 116. Jacobs, P. A., Harnden, D. G., Buckton, K. E., Court Brown, W. M., King, M. J., McBride, J. A., MacGregor, T. N. y MacLean, N.: *Cytogenetic studies in primary amenorrhea*. *Lancet* 1: 1183, 1961.
 117. Jacobs, P. A., Harnden, D. G., Buckton, K. E., Brown, W. M., King, M. J., MacBride, J. A. y MacGregor, M.: *Cytogenetic studies in primary amenorrhea*. *Lancet* 1: 1183, 1961.
 118. James, T. N., Post, H. W., y Smith, F. J.: *Myocardial infarction in women*. *Am. Intern. Med.* 43: 153, 1955.
 119. Jeacock, M. K., Morris, N. F. y Plesster, J. A.: *The activity of alkaline and acid phosphatase in the human placenta*. *J. Obst. & Gynec. Brit. Comm.* 267, 1963.
 120. Jones, H. W., Jr., Ferguson-Smith, M. A. y Heller, R. H.: *Pathology and cytogenetics of gonadal agenesis*. *Am. J. Obst. Gynec.* 87: 578, 1963.
 121. Jost, A.: *Sur le contrôle hormonal de la différenciation sexuelle du lapin*. *Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.* 39: 577, 1950.
 122. Jozwick, M. y Popowicz, J.: *Glucosamine and galactosamine content of the human placenta*. *Am. J. Obst. & Gynec.* 87: 30, 1963.
 123. Kaplan, N. M.: *Tolbutamine tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation*. *Arch. Intern. Med.* 107: 212, 1961.
 124. Karlson, P. y Sekeris, C. E.: *Biochemical mechanisms of hormone action*. *Acta Endocr.* 53: 505, 1966.
 125. Katsh, S. y Katsh, G. F.: *Perspectives in immunological control of reproduction*. *Pacific Medicine and Surgery (Ortho-Symposium)* 73: 28, 1965.
 126. Kay, H. D.: *Techniques for electron microscopy*. 2a. Ed. Philadelphia, F. A. Davis Co, 1965, p. 185.
 127. Kipnis, D. M. y Stein, M. F.: *Insulin antagonism. Fundamental considerations*. *Colloquia Ciba Foundation* XV: 156, 1964.
 128. Kleiner y Orten: *Biosynthesis of cholesterol in biochemistry*. 6a. Edición. London, Henry Kimpton, 1962.
 129. Koler, R. D., Bigley, R. H., Jones, R. T., Rigas, D. A., Vanbellighen, P. y Thompson, P.: *Pyruvate kinase*

- Molecular differences between human red cell and leukocyte enzyme.* Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 29: 213, 1964.
130. Kove, S., Goldstein, St. y Wroblewsky, F.: *Activity of glutamic-oxalacetic transaminase in the serum in the neonatal period.* Ann. Obst. Gynec. 87: 116, 1965.
 131. Kumate, J., Mendoza, E. y Benavides, V. L.: *Isozimas del sistema transaminasa glutámico-oxalacético en el periodo neonatal.* GAC. MÉD. MÉX. 93: 867, 1963.
 132. Larks, S. D.: *Fetal electrocardiography.* Springfield, Ed. Charles C. Thomas, 1961.
 133. Lejeune, J., Turpin, R. y Gautier, M.: *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.* Compt. Rend. Acad. Sci, 248: 1721, 1959.
 134. Lister, U. M.: *The ultrastructure of the placenta in abnormal pregnancy. Preliminary observations on the fine structure of the human placenta in cases of maternal diabetes.* J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. 72: 203, 1965.
 135. Lister, U. M.: *Ultrastructure of the placenta in hypertensive states. The localization of enzymes hydrolysing adenosine triphosphate in placenta from normal and toxæmic pregnancies.* J. Obst. Gynec. Brit. Comm. 73: 439, 1966.
 136. Lobel, B. L., Wendler, D. H. y Rommey, S. L.: *Enzymic histochemistry of the villous portion or the human placenta from six weeks of gestation to term.* Amer. J. Obst. Gynec. 83: 295, 1962.
 137. Loraine, J. A.: *Assays of human chorionic gonadotropin in relation to clinical practice.* J. Reprod. Fertil. 12: 23, 1966.
 138. Lowenstein, J. M.: *Adaptive behavior of citrate. Control of energy metabolism.* A colloquium of the Johnson Research Foundation, 1965.
 139. Lozzio, C. B. y Valencia, J. I.: *A case of translocation 21-22/17-18.* Lancet 1: 1105, 1963.
 140. Luft, J. H.: *Improvements in epoxy resin embedding methods.* J. Biophys. Biochem. Cytol. 9: 409, 1961.
 141. Luiel, F., Sanders, E. y Ashworth, C.: *An electron microscopic study of carcinoma in situ and invasive carcinoma of cervix uteri.* Cancer Res. 20: 357, 1960.
 142. Lund, C. J. y Weese, W. H.: *Glucose tolerance and excessively large babies in nondiabetic mothers.* Amer. J. Obst. Gynec. 65: 815, 1953.
 143. Lunenfeld, B., Menzi, A. y Volet, B.: *Clinical effects of human postmenopausal gonadotropins.* First Int. Congress of Endocr. Copenhagen, 1960, p. 587.
 144. Lunenfeld, B., Sulimovici, S. y Rabau, E.: *Mechanism of action of antioviulatory compounds.* J. Clin. Endocr. 23: 391, 1963.
 145. Lyon, M. F.: *Gene action in the X chromosomes of the mouse.* Nature 190: 372, 1961.
 146. Lyon, M. F.: *Sex-chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome.* Am. J. Human Genet. 14: 135, 1962.
 147. Marberger, E., Boccabella, R. A. y Nelson, W. O.: *Oral smear as a method of chromosomal sex detection.* Proc. Soc. Egypt. Biol. Med. 89: 448, 1955.
 148. Maria, J. de: *Placental monoamine oxidase in normal and toxemic patients.* Amer. J. Obst. Gynec. 88: 490, 1964.
 149. McCann, S. M.: *Recent studies on regulation of hypophyseal LH secretion.* Am. J. Med. 34: 379, 1963.
 150. McCann, S. M. y Ramírez, V. D.: *The neuroendocrine regulation of hypophyseal luteinizing hormone secretion.* Recent Progress in Hormone Research. 20: 131, 1964.
 151. McGregor, C., Navarrete, V., Ramírez, S. E., Ortiz de la P., R. y Shor, P.: *Alteraciones de los hidratos de carbono en el aborto habitual y óbito fetal.* 5a. Reunión Anual Soc. Mex. de Nutr. y Endocr. 1964, p. 283.
 152. McIntosh, R., Merrit, K.K., Rachards, M. R., Samuels, M. H. y Bellows, M. T.: *Incidence of congenital malformations. Study of 5,964 pregnancies.* Pediatrics 14: 505, 1954.
 153. McKay, D. G. y Robinson, D.: *Endocrinology* 41: 378, 1947.
 154. McKay, D., Hertig, A., Bardawil, W. y Velardo, J. T.: *Histochemical observations on the endometrium. II: Abnormal endometrium.* Clin. Obst. Gynec. 8: 140, 1956.
 155. McKusick, V. A.: *On the X chromosome of man.* Quart. Rev. Biol. 37: 69, 1962.
 156. McMaster, Y., Tennant, R., Clubb, J. S., Neale, F. C. y Posen, S.: *The mechanism of the elevation of serum alkaline phosphatase in pregnancy.* J. Obst. Gynec. Brit. Comm. 21: 735, 1964.
 157. McLampay, R. M., Anderson, L. L.

- y Kragth, C. L.: *Uterus and life span of rat corpora lutea*. Endocrinology 74: 501, 1964.
158. Méndez, L. y Zajarías, S.: *La arteriosclerosis obliterante que se observa en México*. Arch. Inst. Card. Méx. 788, 1952.
 159. Mestman, J. H., Anderson, E. F., Smale, M. y Nelson, D. H.: *Possible explanation for falsely positive hydrocortisone glucose tolerance tests during pregnancy*. Diabetes 13: 383, 1964.
 160. Mills, I. H., Schedl, H. P., Chen, P. S. y Bartter, F. C.: *The effect of estrogen administration on the metabolism and protein binding of hydrocortisone*. J. Clin. Endocr. 20: 515, 1960.
 161. Moore, J. L., Graham, M. A. y Barr, M. L.: *The detection of chromosomal sex in hemaphrodites from a skin biopsy*. Surg. Gynecol. Obst. 96: 641, 1953.
 162. Moore, K. L., Barr, N. L.: *Nuclear morphology, according to sex, in human tissues*. Acta Anat. 21: 197, 1954.
 163. Moore, J. L. y Barr, J. L.: *Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex*. Lancet 2: 57, 1955.
 164. Moricard, R., Hinglais-Guillaud, N. y Cartier, R.: *Cytologie comparée en microscopie optique et électronique de l'épithélium pavimenteux cervical normal et pathologique*. Gynec. et 1964, p. 124.
 165. Moricard, R. y Cartier, R.: *Chromosomal and fine structures cytopathology (radioisotopes and electron microscopy)*. En: Gray, L. A.: *Dysplasia, carcinoma in situ, and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri*. Springfield, Ed. Charles C. Thomas 1964, p. 124.
 166. Morris, J. Mc. y Mahesh, V. B.: *Further observations on the syndrome "testicular feminization"*. Am. J. Obst. & Gynec. 87: 731, 1963.
 167. Motulsky, A. G.: *Current concepts of the genetics of the thalassemias*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 29: 213, 1964.
 168. Navarrete, V. N. y Torres, I. H.: *A triamcinolone-glucose tolerance test in the early diagnosis of diabetes*. Diabetes 14: 481, 1965.
 169. Navarrete, V. N.: *Conferencia a la Confederación Médica*. Edo. de Guerrero. Iguala, Gro., 1966.
 170. Navarrete, V. N., Torres, I. H., Castelazo, L. A., Alger, R. C. y Flores, H. V.: *Modification of response to the triamcinolone-glucose tolerance test by treatment with oral hypoglycemic agents*. Diabetes 15: 726, 1966.
 171. Navarrete, V. N., Torres, I. H., Ribera, I. R., Shor, V. P. y Gracia, P. M.: *Maternal carbohydrate disorder and congenital malformations*. Diabetes 16: 127, 1967.
 172. Navarrete, V. N., Torres, I. H. y Lee, A. B.: *Unsuspected glucose metabolic disorder and sterility*. J. Gyn & Obst. 1967. En prensa.
 173. Navarrete, V. N. y Torres, I. H.: *Triamcinolone provocative test in offspring of two diabetic parents*. Diabetes 16: 57, 1967.
 174. Navarrete, V. N.: *Embarazo, evento diabético*. (Por ser publicado) 1967.
 175. Neel, J. V.: *Study of major congenital defects in Japanese infants*. Amer. J. Hum. Genet. 10: 398, 1958.
 176. Nelson, D. N.; Fanney, H.; Mestman, G.; Gieschen, V. W., y Wilson, L. D.: *Potential of the biologic effect of administered cortisol by estrogen treatment*. J. Clin. Endoc. and Metab. 23: 231, 1963.
 177. Newcomb, A. L.: *The newborn of diabetic mothers*. Amer. J. Obst. Gynec. 71: 74, 1956.
 178. Newburgh, L. H. y Conn, J. W.: *JAMA* 112: 7, 1939.
 179. Ohno, S. y Hauschka, T.: *Allopolycy of the X-chromosome in tumors and normal tissues*. Cancer Res. 20: 541, 1960.
 180. Ohno, S. y Makino, S.: *The single-X nature of sex chromatin in man*. Lancet 1: 78, 1961.
 181. Ohno, S.: *Properties of E chromosomes*. Lancet, 2: 723, 1961.
 182. Okudaira, Y.: *Ultrastructure of the human placenta in maternal diabetes-mellitus*. Lab. Invest. 15: 910, 1966.
 183. Okun, R.; Russell, R. P. y Wilson, W. R.: *Enhancement of the hypotensive and hyperglycemic effects of trichlor-methiazide (TCZ) by nondiuretic benzothiadiazine diazoxide*. Circulation, 26: 769, 1962.
 184. Patau, K.; Smith, D. W.; Therman, E.; Inhorn, S. L., y Wagner, H. P.: *Multiple congenital malformations caused by an extra autosome*. Lancet 1: 790, 1960.
 185. Pedersen, J.: *Weight and length at birth of infants of diabetic mothers*. Acta Endocr. 16: 330, 1954.
 186. Pepperman, J. y Tepperman, H. M.: *On the biochemical imprinting of metabolic experience in liver cells control of energy metabolism*. A colloquium

- of the Johnson Research Foundation (1965).
187. Peterson, R. E.; Nokes, G.; Chen, P. S., y Black, R. L.: *Estrogens and adrenocortical function in man*. J. Clin. Endocr. 20: 495, 1960.
188. Pincus, G., Rock, J. y García C. R.: *Effect of certain 19-norsteroids upon reproductive process*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71: 677, 1958.
189. Plunkett, E. R., y Barr, M. L.: *Testicular dysgenesis affecting the seminiferous-positive nuclei*. Lancet 2: 853, 1956.
190. Polani, P. E., Hunter, W. F., y Lennox, F.: *Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta*. Lancet. 2: 120, 1954.
191. Pose, S. F.; Escarcena, L., y Caldeyro Barcia, R.: *La presión parcial de oxígeno en el feto durante el parto*. Memorias IV Congreso Mex. de Ginec. y Obst. Tomo II, p. 41, 1963.
192. Puck, T. T.; Robinson A., y Tjic, J. H.: *Familial primary amenorrhea due to testicular feminization*. Proc. Soc. Biol. Med. 103: 192, 1960.
193. Rau, H.: *Zur Bedeutung der chronischen Blutdruckerhöhung für die Entstehung und Schwere der Arteriosklerose*. Klin. Wschr. 167, 1956.
194. Reis, S. A.; DeCosta, E. J., y Allweiss, M. D.: *Diabetes and pregnancy*. En American Lecture series No. 158, Ed. por Hamblen, E. C. Springfield, Charles C. Thomas, 1952.
195. Rhodin, J. A. G. y Terzakis, J.: *The ultrastructure of the human full-term-placenta*. J. Ultrastructure Research. 6: 88, 1962.
196. Richardson, G. S.: *Ovarian physiology*. New Eng. J. Med. 274: 1008, 1966.
197. Riis, P., Fuch, F.: *Antenatal determination of fetal sex in prevention of hereditary disease*. Lancet. 2: 180, 1956.
198. Rock, J., García, C. R. y Pincus, G.: *Effect of certain 19-norsteroids on the normal menstrual cycle*. Science. 124: 891, 1956.
199. Rosenberg, E., Coleman, J.; Gibree, N. y MacGillivray, W.: *Clinical effect of gonadotropins of human origin*. Fertility & Sterility. 13: 220, 1962.
200. Rotchild, I. y Schwartz, N. B.: *Corpus luteum-pituitary relationship: effects of progesterone and estrogens on secretion of luteotropin and LH in rat*. Acta Endocr. 49: 120, 1965.
201. Ryan, K. J.: *Conversion of androstrenetriol to estriol by human placenta*. Endocrinology 36: 392, 1958.
202. Ryan, K. J., y Petro, Z.: *Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells*. J. Clin. Endocr. Metab. 26: 46, 1966.
203. Salhanick, H. A.: *Hormones in pregnancy*. Clin. Obst. Gynec. 3: 295, 1960.
204. Sandler, M., y Coveney, J.: *Placental monoamine-oxidase activity in toxemia of pregnancy*. Lancet 1: 1095, 1962.
205. Schmid, W.: *A familial chromosome abnormality associated with repeated abortion*. Cytogenetics. 1: 199, 1962.
206. Schreiner, Von W. E., Villee, C. A.: *Untersuchungen und Mitochondrien der Plazenta beim Menschen*. Gynaec. 159: 290, 1965.
207. Serr, D. M., Sach, L., y Danon, M.: *The diagnosis of fetal sex before birth using cells from the amniotic fluid*. Bull. Res. Coun. Isr. 58: 137, 1955.
208. Shapiro, A. P.; Benek, T. G. y Small, J. L.: *Effects of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension*. New Eng. J. Med. 265: 1028, 1961.
209. Shor, J. V.; Navarrete, V. N.; Karchmer, S. K., y Gitler, M.: *Frecuencia de trastorno metabólico en toxemia (eclampsia)*. H. G. O. No. Uno, Segunda Bienal, IMSS, 1966.
210. Spellacy, W. N. y Carlson, K. L.: *Plasma insulin and blood glucose levels in patients taking oral contraceptives*. Am. J. Obst. and Gynec. 95: 474, 1966.
211. Stevenson, A. C.: *Load of hereditary defects in human populations*. Radiation Research. Supp. 1: 306, 1959.
212. Sureau, C.; Trocellier, R.; Chavinic, J. y Cammon, M.: *Le diagnostic electrocardiographique de tachy-arythmie foetale*. Gynec. et Obst. 63: 149, 1964.
213. Swan, G.: *Rubella in pregnancy as aetiological factor in congenital malformation, stillbirth, miscarriage and abortion*. J. Obst. & Gynec. Brit. Comm. 56: 341, y 591, 1949.
214. Taki, I.: *Histochemistry of hydrolytic and oxidative enzymes in the human and experimentally induced adenocarcinoma of the endometrium*. Am. J. Obst. Gynec. 94: 86, 1966.
215. Talalay, P.; Hurlock, B. y Williams-Ashman, H. G.: *On a coenzymatic function of estradiol-17 beta*. Proc. Mat. Acad. Sc. 44: 862, 1958.
216. Talalay, P. y Williams-Ashman, H. G.: *Activation of hydrogen transfer between pyridine nucleotides by ste-*

- roid hormones. Proc. Nat. Acad. Sc. 44: 15, 1958.
217. Taylor, H. M.: *Prenatal medication and its relation to fetal ear*. Surg. Gynec. Obst. 64: 542, 1937.
 218. Taymor, M. L.: *Effect of synthetic progestins in pituitary gonadotropin excretion*. J. Clin. Endocr. 24: 803, 1964.
 219. Terzakis, J. A.: *The ultrastructure of normal first trimester placenta*. J. Ultrastruct. Res. 9: 268, 1963.
 220. Terzakin, J. A.: *The nucleolar channel system of human endometrium*. J. Cell Biol. 27: 293, 1965.
 221. Tietze, K., y Sahloff, O.: *Insulinbelastungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett*. Z. Geburtsh. Frauenkrank. 10: 393, 1950.
 222. Tjio, J. H., y Levan, D.: *The chromosome number of man*. Hereditas. 42: 1, 1956.
 223. Torres, I. H.; Domínguez, R. H.; Quintanar, A. E.; Corral, G. J.; Castelazo, L. A. y Litwak, O. G.: *Importancia del control adecuado de la diabetes asociada a embarazo*. VI Congreso Panamericano de Endocrinología. México, 1965.
 224. Vázquez, E.: *Histoquímica del útero normal y patológico*. Libro del Centenario Academia Nacional de Medicina 1: 228, 1964.
 225. Villee, C. A.: *Estrogens and uterine enzymes*. Am. New York Acad. Sc. 75: 524, 1959.
 226. Villee, C. A.: *Metabolism of the placenta*. Amer. J. Obst. & Gynec. 84: 11, 1964, 1962.
 227. Wachstein, M.; Meaggar, J. G., y Ortiz, J.: *Enzymatic histochemistry of the term human placenta*. Am. J. Obst. & Gynec. 87: 13, 1963.
 229. Warren, Le Compte: *The pathology of diabetes mellitus*. 3 Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1952.
 230. Weber, J.: *Histochemical studies of the production of gonadotropin in the placenta and fetal membranes*. Acta Obst. Gynec. Scandinav. 42, Suppl. 6, 1963.
 231. Weinreb, H. L.; German, E. y Rosenberg, B.: *A study of myocardial infarction in women*. Ann. Internal. Med. 46: 385, 1957.
 232. Welsh, G. W., III, y Simms, E. A. H.: *Diabetes*. 9: 363, 1960.
 233. Wendler, H.; Lobel, B., y Rommey, S.: *Enzymic histochemistry of normal human ovaries of the menstrual cycle, pregnancy and the early puerperium*. Am. J. Obst. & Gynec. 83: 281, 1962.
 234. White, P. y Pincus, G. En: Joslin, E. P.: *Treatment of diabetes mellitus*. 8a. Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1946.
 235. White, R. F., Herting, A. T., Rock: *Contrib. Embriol.* 34: 55, 1951.
 236. Wilkerson, H. L. C.: *Pregnancy and the prediabetic state*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 82: 219, 1959.
 237. Wilson, W. R., y Okun, R.: *The acute hemodynamic effect of diazoxide (Res.)* Clinical Research. 10: 184.
 238. Wilson, W. R. y Okun, R.: *The acute hemodynamic effect of diazoxide in man*. Circulation. 28: 89, 1963.
 239. Wilson, W. R., Stowe, D. G., Okun, R. y Russell, R. P.: *Metabolic effects of diuretic and mondiuretic benzothiazines*. Ann. Int. Med. 60: 317, 1964.
 240. Wislocki, G. B. y Dempsey, E. W.: *Electron microscopy of the human placenta*. Anat. Rec. 123: 133, 1955.
 241. Wolff, F. W.; Parmley, W. W.; White, K., y Okun, R.: *Drug-induced diabetes. Observations concerning the diabetogenic activity of long-term benzothiadiazine administration*. JAMA. 185: 568, 1963.
 242. Wolff, F. W.; Langdon, R. C.; Ruebner, B. H.; Hollander, C., y Skoglund, R. D.: *A new form of experimental diabetes*. Diabetes 12: 335, 1963.
 243. Wynn, R. M. y Davies, J.: *Ultrastructure of hydatidiform mole. Correlation-electron microscopic and functional aspects*. Am. J. Obst. & Gynec. 90: 293, 1964.
 244. Zacks, S. I. y Blazar, A. S.: *Chorionic villi in normal pregnancy, pre-eclamptic toxemia, erythroblastosis and microscope study*. Obst. Gynec. 22: 149, 1963.