

# Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en hijos de madres adolescentes. Hospital Clínico Universidad de Chile. Período 2002-2011

JULIO NAZER H.<sup>1</sup>, LUCÍA CIFUENTES O.<sup>2</sup>

## Congenital malformations among newborns of teenage mothers

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Chile.  
<sup>2</sup>Programa de Genética Humana. Instituto de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Recibido el 10 de diciembre de 2012, aceptado el 1 de agosto de 2013.

Correspondencia a:  
Dr. Julio Nazer Herrera.  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Universidad de Chile.  
Santiago-Chile  
E-mail: jnazer@hcuuch.cl

**Background:** The Chilean Ministry of Health has reported a meaningful increase of births from teenager mothers (aged less than 20 years) in the period 1990-2008. On the contrary, there was a decrease of births from teenage mothers at The University of Chile Clinical Hospital (HCUUCH). **Aim:** To compare the prevalence rates at birth of congenital malformations (CMF) in newborns from mothers younger than 20 with those of mothers between 20 and 34 years old. **Patients and Methods:** The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) data base of the HCUUCH, since 1969 was analyzed. The last ten years (2002-2011) were studied. **Results:** There were 15,636 births in the period studied, 153 of them were stillbirths (0.97%). There were 1174 newborns from teenage mothers, 82 of them had one or more congenital malformations (7%). We found an association between smoking and drug consumption in mothers and CMF in their newborns. **Conclusions:** The rate of congenital malformations among offspring of teenage mothers is lower than the rate for mothers between 20 and 34 years old.

(Rev Med Chile 2013; 141: 1300-1306).

**Key words:** Malformations congenital, teenage mothers; Pregnancy in adolescence; Teenagers.

Según informe del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) del período 1990-2008<sup>1</sup> ha habido un aumento significativo de los nacimientos de hijos de madres adolescentes en el país (Tabla 1). En efecto, en 1990, 13,8% de los nacimientos fueron de mujeres menores de 20 años, cifra que aumentó en el año 2008 a 16,6%, lo que representa un incremento de 20,3%. Significa que alrededor de 40.000 nacimientos al año corresponden a hijos de mujeres adolescentes. Sin embargo, esto no ocurre en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUUCH) donde hubo una reducción de 34% de la proporción de madres adolescentes en el período 1982-2011, de 16,8% en el año 1982 a 7,50% en el 2011 (Tabla 2).

Hay varias situaciones de este grupo etario que es necesario estudiar en nuestro medio, ya que son potencialmente factores de riesgo para malformaciones congénitas (MFC), especialmente hábitos o forma de vida, escolaridad y nivel socio-económico.

Algunas publicaciones extranjeras han comunicado mayor prevalencia al nacimiento de MFC<sup>3,4</sup> de partos prematuros y bajo peso de nacimiento en los hijos de madres adolescentes<sup>5,6</sup>.

Según nuestros datos publicados en 2003<sup>7</sup> para el período 1982-2001, no encontramos mayor frecuencia de malformaciones congénitas, bajo peso de nacimiento ni de prematuridad en sus hijos.

Los objetivos del presente trabajo son verificar

**Tabla 1. Distribución de los nacimientos según grupos de edades maternas en Chile. Período 1990-2008**

Año	Total nacimientos	Edad de la madre					
		< de 20 años	%	20 a 34 años	%	> de 34 años	%
1990	292.145	40.285	13,8	222.569	76,2	29.291	10,0
1991	284.482	39.030	13,7	214.738	75,5	30.714	10,8
1992	279.098	38.483	13,8	209.366	75,0	31.249	11,2
1993	275.916	38.555	14,0	205.578	74,5	31.912	11,6
1994	273.766	38.848	14,2	202.740	74,1	32.178	11,8
1995	265.932	38.885	14,6	194.332	73,4	32.715	12,3
1996	264.793	39.701	15,0	191.255	72,2	33.837	12,8
1997	259.959	40.734	15,7	184.715	71,1	34.510	13,3
1998	257.105	41.530	16,2	180.568	70,2	35.007	10,2
1999	250.674	40.439	16,1	174.514	69,6	35.721	14,2
2000	248.893	40.312	16,2	171.628	69,0	36.953	14,8
2001	246.116	39.884	16,2	168.278	68,4	37.954	15,4
2002	238.981	37.618	15,7	163.764	68,5	37.599	15,7
2003	234.486	34.832	14,9	161.536	68,9	38.118	16,3
2004	230.831	34.424	14,9	158.264	68,7	37.664	16,3
2005	230.831	36.069	15,6	157.290	68,1	37.472	16,2
2006	231.383	37.773	16,3	156.034	67,4	37.576	16,2
2007	240.569	39.605	16,5	162.754	67,7	38.165	15,7
2008	246.581	40.927	16,6	166.644	67,6	38.977	15,8

\*Datos proporcionados por Ministerio de Salud de Chile.

en el HCUCH la tendencia de las edades maternas bajas a disminuir en porcentaje respecto a otros grupos etarios, obtener las tasas de prevalencia de MFC en los hijos de madres adolescentes. Comparar estas tasas con las del grupo de hijos de madres de 20 a 34 años. Investigar la relación que pudiera haber entre la prevalencia de MFC y los hábitos de vida, como consumo de alcohol, tabaco y drogas, en este grupo etario. Comparar algunos factores demográficos de este grupo con el grupo control, como prematuridad, bajo peso de nacimiento, mortinatalidad, mortalidad neonatal, RCIU.

### Pacientes y Método

Se analizó la base de datos que el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malfor-

maciones Congénitas) tiene en el HCUCH desde 1969. A ella ingresan todos los recién nacidos (RN), vivos y mortinatos con peso de nacimiento de 500 g o más y que presenten una o más malformaciones congénitas. Se tomó como grupo control a los hijos de las madres entre 20 y 34 años de edad. Los malformados nacidos muertos no tienen control<sup>8</sup>.

Se distribuyó los nacimientos en tres grupos según la edad materna, menores de 20 años, entre 20 y 34 años y mayores de 34 años (Tabla 3).

Se estudia el período de 10 años comprendido entre el 1 de enero de 2002 y 31 de diciembre de 2011. Anteriormente publicamos el período 1982-2001<sup>7</sup>.

El estudio estadístico se realizó comparando proporciones con prueba  $\chi^2$  o test exacto de Fisher en las muestras pequeñas y con prueba t de Student para la comparación de variables cuantitativas.

## Resultados

La distribución por años de los nacimientos según los grupos etarios maternos estudiados, menores de 20 años, entre 20 y 34 años y mayores de 34 años, se muestran en la Tabla 3. En el período

**Tabla 2. Distribución porcentual de edades maternas por grupos. Hospital Clínico Universidad de Chile**

Año	< 20 años	20-34 años	> 34 años	
1982	16,08	74,12	9,8	100
1983	13,56	76,96	9,48	100
1984	13,86	74,90	11,24	100
1985	12,48	77,27	10,25	100
1986	11,97	78,48	9,55	100
1987	7,92	80,58	11,50	100
1988	7,33	80,65	12,02	100
1989	8,05	80,64	11,31	100
1990	11,50	77,37	11,13	100
1991	12,69	76,56	10,75	100
1992	13,17	75,59	11,24	100
1993	12,98	73,52	13,50	100
1994	11,09	75,86	13,05	100
1995	4,11	82,08	13,81	100
1996	4,40	81,67	13,93	100
1997	5,68	79,56	14,76	100
1998	6,24	77,92	15,84	100
1999	5,87	75,55	18,58	100
2000	5,93	74,46	19,61	100
2001	6,14	73,46	20,40	100
2002	5,93	74,02	20,05	100
2003	4,92	72,31	22,77	100
2004	4,61	72,06	23,33	100
2005	6,70	71,85	21,45	100
2006	8,16	69,39	22,45	100
2007	7,62	71,98	20,40	100
2008	10,51	70,30	19,19	100
2009	8,47	69,09	22,44	100
2010	9,09	68,74	22,16	100
2011	7,50	70,75	21,74	100

ocurrieron 15.636 nacimientos consecutivos de los que 15.483 fueron nacidos vivos (NV) y 153 mortinatos. Esto representa una mortinatalidad o mortalidad fetal tardía de 0,98%.

En esta muestra se encontraron 1.174 RN hijos de madres menores de 20 años (7,5%; 1.174/15.636). De ellos 1.162 eran nacidos vivos (7,4%; 1.162/15.636) y 12 mortinatos (7,8%; 12/153); mortinatalidad semejante a aquella observada en hijos de madres entre 20 y 34 años ( $p = 0,68$ ). Tres mil trescientos noventa y nueve RN (21,7%; 3.399/15.636) eran hijos de mujeres mayores de 34 años, de ellos 3.358 fueron NV (21,4%; 3.358/15.636) y 41 mortinatos (26,8%; 41/153). En el grupo de hijos mujeres de 20 a 34 años hubo 11.063 RN distribuidos de la siguiente manera: 10.963 NV (70%; 10.963/15.636) y 100 mortinatos (0,9%) (Tabla 3).

En la Tabla 4 se compara algunos factores demográficos de los hijos malformados de madres adolescentes con sus controles no malformados. Se puede apreciar que hay diferencias significativas sólo en consumo de drogas y tabaquismo. El resto de las diferencias no alcanzaron significación estadística. Entre los hijos de madres adolescentes, 19 RN tenía menos de 38 semanas de gestación al nacer (23,2%) y 20 RN pesaron menos de 2.500 g (24,4%), 34,1% de sus madres refería ingerir alcohol, en tanto que 64 RN eran adecuados a la edad gestacional (AEG) (78%), 13 RN eran pequeños para la edad gestacional (PEG) (15,9%) y 5 RN eran grandes para la edad gestacional (GEG) (6,1%). Treinta madres adolescentes tenían el antecedente de otro malformado en la familia (36,5%) y no había casos de consanguinidad.

Respecto de los antecedentes educacionales, 12 madres tenían estudios universitarios incompletos (14,6%), 18 tenían estudios secundarios completos (22%), 48 con secundaria incompleta (58,5%), 3 con primaria completa (3,7%) y 1 con primaria incompleta (1,2%).

En el grupo de hijos de adolescentes se encontró 82 RN que presentaban una o más malformaciones congénitas (7%), 81 eran NV y sólo 1 NM (1,2%). Esta prevalencia es 25,5% menor ( $p = 0,009$ ) comparada con 9,6% encontrada en el estudio previo efectuado para el período 1982-2001.

La Tabla 5 muestra la distribución de malformaciones congénitas por sistema, donde las anomalías de piel y fanéreos, esqueléticas y cardiovasculares son las más frecuentes.

**Tabla 3. Distribución por año de los nacimientos por grupos de edades maternas. Total de nacimientos 15.636. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 2002-2011**

Año	< de 20 años			de 20-34 años			> de 34 años			Total
	NV	NM	Total	NV	NM	Total	NV	NM	Total	
2002	109	2	111	1.362	12	1.374	369	6	375	1.890
2003	89	2	91	1.230	8	1.238	389	3	392	1.721
2004	90	0	90	1.126	13	1.139	322	3	325	1.554
2005	101	0	101	1.082	11	1.093	323	5	328	1.522
2006	121	1	122	1.034	6	1.040	333	2	335	1.497
2007	120	1	121	1.127	10	1.137	340	2	342	1.600
2008	172	0	172	1.137	12	1.149	314	6	320	1.641
2009	125	3	128	1.019	9	1.028	331	5	336	1.492
2010	129	0	129	979	11	990	317	5	322	1.441
2011	106	3	109	867	8	875	320	4	324	1.305
Total	1.162	12	1.174	10.963	100	11.063	3.358	41	3.399	15.636

**Tabla 4. Comparación entre los hijos malformados de madres menores de 20 años y sus controles sanos. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 2002-2011**

	Malformados		p
	Hijos de madres < 20 años n: 82	Controles n: 81	
Peso nacimiento (g)	X = 3.073,4 (d.s. = 764,6)	X = 3.229,7 (d.s. = 690,2)	0,170
% nacidos vivos	98,7	100	0,320
% mortinatos	1,2	0	0,320
% mortineonatos	1,2	0	0,320
% PEG	15,9	7,9	0,370
Edad gestacional (sem.)	X = 37,7 (d.s. = 3,3)	38,0 (d.s. = 3,0)	0,630
Tabaquismo %	39	22,2	0,004
Droga % (marihuana)	18,3	0,0	0,001
% bajo peso	24,4	16,3	0,120
% prematuros	23,2	25,5	0,880
Consumo de alcohol %	34,1	37,0	0,690
Consumo de tabaco %	39,0	22,0	0,100
Metrorragia %	6,1	1,2	0,100

X = promedio; d.s. = desviación standard.

**Tabla 5. Distribución de las malformaciones por sistemas**

Sistema	n de malformaciones	%
Piel y fanerios	30	34,3
Esqueléticas	17	18,9
Cardiovasculares	10	11,1
Digestivas	6	6,7
Renourinarias	4	4,3
Sistema nervioso central	4	4,3
Glándulas de secreción interna	4	4,3
Órganos de los sentidos	4	4,3
Cromosómicas	3	3,3
Otras	8	8,5
Total	90	100

**Tabla 6 a. Comparación de las tasas de prevalencia al nacimiento de las malformaciones congénitas en hijos de madres adolescentes con los hijos de madres de entre 20 y 34 años. Período 2002-2011. Hospital Clínico Universidad de Chile. Total de nacimientos del período: 15.636**

Diagnóstico	< de 20 años	Tasa/1.000	20-34 años	Tasa/1.000	p
Total de nacimientos por grupo	1.174		11.063		
Total de niños con malformaciones	82	70,0	968	87,5	0,04
Agenesia del cuerpo calloso	1	0,9	0	0,0	0,10
Agenesia renal	0	0,0	4	0,4	0,67
Anencefalia	0	0,0	6	0,6	0,54
Ano imperforado	3	2,6	9	0,8	0,10
Aplasia cutis	2	1,7	9	0,8	0,29
Arteria umbilical única	2	1,7	23	2,1	0,56
Artrogriposis	0	0,0	3	0,3	0,74
Atresia de esófago	0	0,0	5	0,5	0,60
Atresia duodenal	0	0,0	2	0,2	0,81
Atresia rectal	0	0,0	1	0,1	0,90
Atresia yeyuno-ileal	0	0,0	2	0,2	0,81
Bridas amnióticas	0	0,0	1	0,1	0,90
Cardiopatía congénita	8	6,8	88	8,0	0,68
Catarata bilateral	1	0,9	1	0,1	0,18
Craneosinostosis	0	0,0	2	0,2	0,81
Criptorquidia	3	2,6	32	2,9	0,56
Diafragma duodenal	1	0,9	0	0,0	0,10
Displasia esquelética	1	0,9	5	0,5	0,45
Displasia renal	1	0,9	3	0,3	0,33
Fístula auris	3	2,6	30	2,7	0,60
Fisura palatina central	1	0,9	0	0,0	0,10
Fosita pilonidal	7	6,0	33	3,0	0,08
Gastrosquisis	2	1,7	9	0,8	0,29
Hemangioma	7	6,0	58	5,2	0,75
Hidronefrosis	0	0,0	23	2,1	0,10
Hidrops no inmunológico	1	0,9	2	0,2	0,26
Hiperplasia suprarrenal congénita	1	0,9	2	0,2	0,26
Holoprosencefalia	2	1,7	5	0,5	0,14
Ictiosis	1	0,9	0	0,0	0,10
Labio Leporino	0	0,0	21	1,9	0,12

No encontramos mayor prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en los hijos de madres adolescentes comparadas con las madres de 20 a 34 años. En la Tabla 6 se muestra que si bien algunas malformaciones (ano imperforado, fosita pilonidal, pie bot y gastrosquisis) son ligeramente más frecuentes en hijos de madres adolescentes que en hijos de madres de 20 a 34

años estas diferencias no alcanza la significancia estadística.

### Discusión

El primer hecho que llama la atención en nuestra muestra, por ser diferente a lo publicado

**Tabla 6 b. Comparación de las tasas de prevalencia al nacimiento de las malformaciones congénitas en hijos de madres adolescentes con los hijos de madres de entre 20 y 34 años. Período 2002-2011. Hospital Clínico Universidad de Chile. Total de nacimientos del período: 15.636**

Diagnóstico	< de 20 años	Tasa/1.000	20-34 años	Tasa/1.000	p
Total de nacimientos por grupo	1.174		11.063		
Luxación de cadera	4	3,4	21	2,0	0,21
MF Adenomatosa quística	0	0,0	4	0,4	0,67
MF de dedos de los pies	3	2,6	11	1,0	0,15
Microcefalia	0	0,0	4	0,4	0,6
Micrognatia	0	0,0	17	1,5	0,18
Microtia	2	1,7	11	1,0	0,36
Nevo pigmentado	9	7,7	145	13,1	0,11
Nevo sebáceo	2	1,7	8	0,7	0,25
Papiloma preauricular	4	3,4	54	4,9	0,48
Pie baldness	1	0,9	2	0,2	0,26
Pie Bött	8	6,8	52	4,7	0,33
Pielectasia renal	3	2,6	20	1,8	0,38
Polidactilia	1	0,9	14	1,3	0,57
Quiste de ovario	1	0,9	6	0,6	0,51
Secuestro pulmonar	0	0,0	5	0,5	0,60
Sexo ambiguo	0	0,0	1	0,1	0,90
Síndrome de Down	1	0,9	17	1,5	0,47
Síndromes Otros	1	0,9	18	1,6	0,44
Trisomía 18	1	0,9	12	1,1	0,64
Trisomía 13	0	0,0	4	0,4	0,67
Triploidía	0	0,0	1	0,1	0,90
Tumores	0	0,0	2	0,2	0,81
Ventrículomegalia	1	0,9	4	0,4	0,40

por nosotros en el año 2003<sup>7</sup>, es que el porcentaje de madres adolescentes disminuyó 19,1% ( $p < 0,0001$ ), de 9,4% a 7,6%. Por el contrario el MINSAL da para este grupo etario en el período 1990-2008, un incremento de las frecuencias de 15,6%, desde 13,8% en 1990 a 16,6% en el año 2008. Lo observado en el HCUCH es una tendencia que se ha observado desde 1982 a la fecha, en 1982 el porcentaje de madres menores de 20 años era de 16,08% y en el año 2011 fue de 7,5%, lo que corresponde a 53,4% de disminución ( $p < 0,0001$ ). Ello demuestra que hay factores socioculturales y económicos diferentes a los de la población de las maternidades de los hospitales del Ministerio de Salud que convendría estudiar, especialmente con el fin de disminuir los embarazos en las adolescentes. La encuesta de

caracterización económica (CASEN 2000) encontró que 28,7% de las niñas entre 14 y 17 años que estaban fuera del sistema escolar obligatorio, se debía principalmente a maternidad y embarazo<sup>9</sup>. Según el Estudio Nacional de Drogas (CONACE), 1 de cada 7 escolares (15,5%) consumió una o más veces drogas ilícitas, siendo la marihuana la más frecuentemente utilizada<sup>10</sup>. En nuestra muestra también lo constatamos, pero con frecuencias mayores, 34% de las madres adolescentes de los niños malformados habían ingerido alcohol antes o durante el embarazo, 39% fumaban tabaco (39%) y 18,3% reconocieron haber fumado marihuana. Si a esto agregamos que cerca de 35% de estas niñas tenían estudios secundarios completos o estaban estudiando alguna carrera universitaria, tenemos un grupo bastante importante de un nivel cultural

suficiente como para estar en conocimiento de aspectos de educación sexual.

Existe un hecho que se ha estudiado y comunicado y es la relación que existe entre hábitos de vida de las madres, como consumo de alcohol, drogas y tabaco y la aparición de MFC en sus hijos<sup>11-15</sup>.

El segundo hecho es la importancia de la edad materna como factor de riesgo para MFC. En un trabajo nuestro publicado el año 2007<sup>16</sup>, concluíamos que había “una alta asociación entre las mayores prevalencias al nacimiento de MFC y la edad materna, presentándose en una curva en “U” o “J” donde las mayores frecuencias estaban en las madres adolescentes y en las de 35 o más años”. En esa muestra la tasa de MFC en los hijos de madres menores de 20 años fue de 9,4%. Sin embargo, en esta muestra no pudimos demostrar lo mismo, ya que la tasa de prevalencia en los hijos de mujeres adolescentes es de 7%, en circunstancia que la tasa de prevalencia de MFC en hijos de madres entre 20 y 34 años es de 8,8% ( $p = 0,04$ ).

Al tratar de identificar que anomalías congénitas son más frecuentes en los hijos de este grupo etario, comparado con grupos de madres de mayor edad, encontramos que las tasa de prevalencia de gastrosquisis, pie bot, ano imperforado y fosita pilonidal fueron ligeramente superiores en hijos de madres adolescentes que en hijos de madres entre 20 y 34 años, aunque no alcanzaron la significación estadística ( $p = 0,29$ ) debido probablemente al bajo número de madres adolescentes en nuestra muestra. Hubo también otras diferencias, no significativas, que se presentan en la Tabla 6.

## Conclusión

La tasa de prevalencia al nacimiento malformaciones congénitas en hijos de madres adolescentes (7%) fue 25,5% menor ( $p = ,009$ ) comparada con 9,6% encontrada en el estudio previo efectuado para el período 1982-2001<sup>7</sup> y es menor a la tasa encontrada en hijos de madres entre 20 y 34 años de edad.

## Referencias

1. www.Minsal.cl (Links).
2. Ramírez C, Nazer J, Cifuentes L, Águila A, Gutiérrez R. Cambios en la distribución etaria de las madres en Chile y en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y su influencia en la morbimortalidad neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77 (3): 183-9.
3. Grazi RV, Redheendran R, Mudaliar N, Bannerman RM. Offspring of teenage mothers: congenital malformations, low birth weights and other findings. *J. Reprod Med* 1982; 27: 89-96.
4. Vinatier D, Monnier JC, Muller P, Releccour M, Crepin G. Pregnancy and delivery in adolescents. A propos of 122 case reports. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1984; 79: 549-54.
5. Hutchins FL, Kendall N, Rubino J. Experience with teenage pregnancy. *Obstet and Gynecol* 1979; 54: 1-5.
6. Larsson J, Svanberg L. Teenage deliveries in Swedish population in 1979's. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 467-72.
7. Pardo RA, Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas y de menor peso de nacimiento en hijos de madres adolescentes. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1165-72.
8. Castilla EE. *Manual Operacional del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)*. 1995. Fio Cruz. Río de Janeiro. Ed Fundación Oswaldo Cruz.
9. Ministerio de Educación de la República de Chile. Encuesta de caracterización socioeconómica nacional (CASEN 2000) sobre el estado de la educación en Chile. 2001. (Links).
10. Ministerio del Interior de la República de Chile. CONACE. Estudio nacional de drogas en la población escolar de Chile. 2001. (Links).
11. Morales-Suárez M, Mille C, Christensen K. Smoking habits, Nicotina Use and Congenital Malformations. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 51-7.
12. Bianchi F, Calzolari E, Hermien EK, Knill-Jones R, and the Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *Am J Public Health*. 2000.
13. Baumann P, Schild C, Hume RF, Sokol RJ. Alcohol abuse. A persistent preventable risk for congenital anomalies. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2006) 95, 66-72.
14. Woods S, Raju U. Maternal Smoking and the risk of Congenital Birth Defects: A Cohort Study. *JABFP* September-october 2001; Vol. 14 No. 5.
15. Behnke M, Davis Eyley F, Wilson C, Wobie K. The search for congenital Malformations in Newborns with fetal cocaine. *Pediatrics* 2001; 107: 74.
16. Nazer J, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, Melibosky R. Edad materna y malformaciones congénitas. Un Registro de 35 años. 1970-2005. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1463-69.