Descargado el: 31-10-2026 ISSN 1727-897X

ARTÍCULO ORIGINAL

Diabetes y malformaciones congénitas. Cienfuegos, 2005-2015

Diabetes and congenital malformations. Cienfuegos, 2005-2015

Oramis Isabel Padrón Aguilera[1] Maylé Santos Solí[1] Vivian Rosa Vázquez Martínez[1] Cristóbal Jorge Torres González[2] Gladys Bárbara Barberis Pérez[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Facultad de Ciencias Médicas, Cuba
[2] Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Padrón-Aguilera O, Santos-Solí M, Vázquez-Martínez V, Torres-González C, Barberis-Pérez G. Diabetes y malformaciones congénitas. Cienfuegos, 2005-2015. **Medisur** [revista en Internet]. 2019 [citado 2026 Oct 31]; 17(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4114

Resumen

Fundamento: la diabetes constituye el trastorno metabólico que más repercusión tiene sobre la salud materna y su descendencia, con mayor énfasis en las malformaciones congénitas.
Objetivo: describir las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas en la provincia de Cienfuegos.
Métodos: estudio de serie de casos realizado en Cienfuegos, desde enero de 2005 a diciembre de 2015, sobre fetos y neonatos con malformaciones congénitas hijos de madres diabéticas. Los datos se obtuvieron del modelo del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas y Prenatales y otros documentos del departamento de archivos del Hospital Materno de Cienfuegos y del Centro Provincial de Genética Médica. Se analizaron variables sociodemográficas, maternas, tipo de malformación y el diagnóstico pre y posnatal según el caso.
Resultados: la incidencia de malformaciones en hijos de madres diabéticas fue del 3,4 %; predominaron las malformaciones mayores, dentro de ellas, las cardiovasculares. No existieron diferencias en la aparición de malformaciones entre la diabetes mellitus pregestacional y la gestacional. Los factores de riesgo más frecuentes fueron: el sobrepeso materno, las enfermedades no transmisibles y el uso de medicamentos en el embarazo.
Conclusiones: en los hijos de madres diabéticas predominaron las malformaciones congénitas cardiovasculares y se relacionaron con el sobrepeso y la comorbilidad materna.

Palabras clave: diabetes mellitus, embarazo, anomalías congénitas

Abstract

Foundation: diabetes is the metabolic disorder with the greatest impact on maternal health and its offspring, with greater emphasis on congenital malformations.
Objective: to describe congenital malformations in children of diabetic mothers in the province of Cienfuegos.
Methods: case series study conducted in Cienfuegos, from January 2005 to December 2015, on fetuses and neonates with congenital malformations, children of diabetic mothers. The data were obtained from the model of the Cuban Registry of Congenital and Prenatal Malformations and other documents of the archives department of the Maternity Hospital of Cienfuegos and the Provincial Center of Medical Genetics. We analyzed socio- demographic, maternal variables, type of malformation and pre and postnatal diagnosis according to the case.
Results: the incidence of malformations in children of diabetic mothers was 3.4%; Major malformations predominated, including cardiovascular malformations. There were no differences in the appearance of malformations between pre-gestational and gestational diabetes mellitus. The most frequent risk factors were: maternal overweight, non-communicable diseases and the use of drugs in pregnancy.
Conclusions: congenital cardiovascular malformations predominated in children of diabetic mothers and were related to overweight and maternal comorbidity

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, congenital abnormalities

Aprobado: 2019-09-03 10:57:29

Correspondencia: Oramis Isabel Padrón Aguilera. Facultad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. mf4756@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad metabólica que con mayor frecuencia complica el embarazo. Las malformaciones congénitas son resultados adversos perinatales frecuentes en las gestantes con diabetes con gran repercusión en la morbimortalidad y discapacidad futura en la descendencia.[1]

En el mundo, entre un 2-3 % de los recién nacidos presentan algún defecto detectable al nacimiento y a pesar de las investigaciones que se han realizado aún sigue siendo desconocida la causa en la mayoría de los casos. Se denomina malformación congénita al defecto estructural primario de un órgano, parte de él o zonas más extensas del organismo. Se clasifican según su severidad en mayores y menores. Las primeras, cuando los defectos, de no ser corregidos, pueden comprometer significativamente el funcionamiento corporal normal o reducir la expectativa de vida y tienen una repercusión psicosocial. Las menores no ocasionan daño estético ni funcional grave, ni comprometen la vida de quien las porta.[1]

La patogénesis de las malformaciones congénitas asociadas a la diabetes se ha estudiado ampliamente tanto en el humano como en modelos animales, demostrando la relación entre la presencia de estas alteraciones y el pobre control de glucosa durante etapas tempranas del embarazo, confirmado por el estudio *Hiperglicemic Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO, por sus siglas en inglés).[2,3]

La normoglicemia durante el embarazo es la piedra angular para disminuir los resultados adversos perinatales incluidas las malformaciones congénitas. La obesidad materna puede incrementar el riesgo de anomalías congénitas de la misma forma que una diabetes franca.[4,5] En la provincia Cienfuegos en los últimos años ha aumentado la obesidad y los trastornos lipídicos en mujeres jóvenes en edad fértil, incrementándose los niveles de glicemia y de la diabetes en el embarazo; lo que supone un incremento del riesgo de malformaciones congénitas.

El desconocerse las características de las gestantes con diabetes que presentaron malformaciones congénitas en su descendencia, es la premisa que ha justificado la presente investigación con el objetivo de describir las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas en la provincia Cienfuegos durante el periodo 2005-2015.

METODOS

Se realizó un estudio de serie de casos en la provincia Cienfuegos, en el periodo de enero de 2005 a diciembre 2015 sobre neonatos con malformaciones congénitas cuyas madres son diabéticas.

Los datos se obtuvieron del modelo del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) y Registro Cubano de Malformaciones Congénitas Prenatales (RECUPREMAC) así como historias clínicas de las madres diabéticas, registros hospitalarios y otros documentos del Departamento de Archivos del Hospital Materno de Cienfuegos y del Centro Provincial de Genética Médica de la provincia.

Se analizaron las siguientes variables: edad materna, índice de masa corporal (IMC), tipo de diabetes, tratamiento, antecedentes de hijos y/o familiares con malformaciones, municipio de procedencia y tipo de malformación. Se tuvo en cuenta además el diagnóstico prenatal o posnatal de malformación, según el caso.

Para el procesamiento estadístico se confeccionó una base de datos utilizando el Procesador Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 15.0. Los resultados se presentan en tablas mediante números absolutos y porcentajes.

Se solicitó de manera oficial a la Dirección del Centro Provincial de Genética de Cienfuegos, la autorización para realizar la investigación y se cumplió con los requerimientos reguladores aplicables y los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki del 2013. Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida durante el estudio con propósitos docentes e investigativos.

RESULTADOS

En la provincia Cienfuegos, entre 2005-2015, se registraron 646 nacimientos con malformaciones congénitas por múltiples causas. Las malformaciones en hijos de madres diabéticas fueron un total de 24 lo que representó el 3,4 % del total. Predominaron las mayores (95,7 %) en madres con diabetes gestacional en más de la mitad de los casos y en madres con diabetes tipo

I. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las malformaciones congénitas según tipo de diabetes mellitus

Malformaciones Congénitas	Diabetes pregestacional		Diabetes gestacional		Total	%
	No	%	No	%		
Mayores	10	45,4	12	54,5	22	95,7
Menores	1	50	1	50	2	4,3
Total	11		13		24	100

$X^2=0,3$ p=0,5

Atendiendo a la distribución de las madres diabéticas con hijos malformados según lugar de residencia los municipios con mayor incidencia fueron Aguada de Pasajeros y Cumanayagua. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de las madres diabéticas con hijos malformados según área de salud

Municipio de residencia	No.	%
Abreus	4	16,7
Aguada de Pasajeros	5	20,8
Cienfuegos	4	16,7
Cumanayagua	5	20,8
Palmira	3	12,5
Rodas	3	12,5
	n =24	

Al determinar la frecuencia de los factores de riesgo para las malformaciones congénitas en la población general se observó un predominio del sobrepeso en las madres (61%) seguidas de la comorbilidad materna de enfermedades no transmisibles (ENT) en el 30%, dentro de estas, la hipertensión arterial (HTA) tuvo mayor representatividad, seguidas del uso de medicamentos durante el primer trimestre en el 21,7%. La edad materna igual o mayor de 35 años y el antecedente familiar de malformaciones fueron menos frecuentes (13%) así como la edad menor de 20 años en solo el 8,7%. (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los factores de riesgo asociados a malformaciones congénitas en gestantes con diabetes

Factores de riesgo materno	No	%
Sobrepeso.	12	61,0
ENT asociadas.	7	30,4
Uso de medicamentos.	5	21,7
Antecedentes familiares de malformaciones	3	13,0
Edad igual o mayor de 35 años	3	13,0
Edad menor de 20 años	2	8,7

En las gestantes estudiadas se utilizó la dieta como tratamiento para el control de la glucemia en el 45,4% y el uso de dieta más insulina en el 54,5%; no existieron diferencias entre ambos tratamientos en la aparición de malformaciones. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de malformaciones congénitas según tratamiento médico durante el embarazo

Tratamiento en el embarazo	Malformaciones congénitas			
	Mayores		Menores	
	n=22	95,7 %	n =2	4,3 %
Dieta	10	45,4	1	50
Dieta + Insulina	12	54,5	1	50
	22		2	
	X^2=0,5	p=0,4		

Las malformaciones congénitas de mayor incidencia fueron las cardiovasculares en el 50% seguidas de las malformaciones renales con el 16,7%. En el 12,5% de los casos presentaron malformaciones que involucraron a más de un sistema del organismo. (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de malformaciones congénitas por sistemas afectados

Malformaciones por sistemas	N	%
Cardiovascular	12	50,0
Renal	4	16,7
Tegumentario	3	12,5
Genital	2	4,2
Osteomuscular	3	12,5
Total	**24**	**100**
Más de un sistema afectado	3	12,5

El diagnóstico de las malformaciones en el 56,5% se realizó mediante el método de ultrasonografía prenatal. En algunos casos las malformaciones fueron diagnosticadas después del nacimiento, las que representaron el 34,8% del total. (Tabla 6).

Tabla 6. Detección de malformaciones pre y posnatales

Malformaciones diagnosticadas	Total	%
Por ultrasonido prenatal	13	56,5
Por estudio citogenético prenatal	3	8,7
Diagnóstico posnatal	8	34,8
Total	**24**	**100**

DISCUSIÓN

Se ha planteado por diferentes autores que la frecuencia de la DMG se ha duplicado en la última década en forma paralela a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades modernas.[4,5] Existe un consenso respecto al predominio de la misma sobre otros tipos de diabetes. Sin embargo, los defectos al nacer son más comunes en hijos de madres con diabetes pregestacional por su grado de dimorfismo o formación anormal de tejidos ya que presentan glucemias más elevadas desde el inicio de la gestación.[1]

La DMG, al desarrollarse después de las 20 semanas, cuando la embriogénesis es completa y no induce la embriopatía diabética, tiene como principal complicación la macrosomía fetal. Aunque algunos casos de malformaciones congénitas en estas pacientes se podrían deber a que la DMG sea la interpretación de un trastorno metabólico solapado, quizás no diagnosticado debido a cambios discretos en los niveles de glucosa sanguínea que aumentan durante el embarazo y que ha mostrado en los últimos años una tendencia a la aparición en edades tempranas.[4,5]

Respecto al índice de masa corporal previo al embarazo, se sabe que es predictor de malformaciones congénitas y que el aumento del riesgo de DMG tiene relación importante con la ganancia de peso. Algunos autores plantean que la obesidad constituye un factor de riesgo independiente para un pronóstico obstétrico adverso, relacionándola con una mayor resistencia a la insulina.[5] Otros investigadores

apoyan la asociación entre malformaciones congénitas y obesidad preembarazo aun cuando no haya sido posible el diagnóstico certero de DMG.

A partir del hecho que el embarazo constituye una sobrecarga fisiológica y metabólica para la madre y que la diabetes materna *per sé* es considerada como riesgo relevante, entonces la presencia de otras condiciones maternas que impliquen riesgo para la gestación cobran importancia por la posibilidad de efectos adversos en la madre y su descendencia.[6-8]

Muchas de las enfermedades no transmisibles (ENT) tienen efecto en el sistema endocrino y pueden actuar directa e indirectamente en el control de la glucemia.[9] El síndrome metabólico implica una serie de patologías interrelacionadas como la hipertensión arterial, aumento de los lípidos e hiperglucemia, muy frecuente en la actualidad y en nuestra población. Estas comorbilidades resultaron frecuentes entre las pacientes de este estudio y pudiera explicarse la frecuencia elevada de ENT entre los factores de riesgo de la población estudiada.

El consumo de medicamentos en nuestra población es elevado, incluyendo la automedicación y polifarmacia, también es elevada la frecuencia del consumo de estos durante el embarazo, incluso en la etapa embrionaria, pero solo se observó en el 21,7% de los malformados. El uso de medicamentos durante la gestación sobre todo en sus inicios constituye uno de los principales factores de riesgo para el producto de la concepción, se enuncian los efectos de las sales de litio, algunos anticonvulsivantes, la vitamina A y las anfetaminas en la génesis de defectos cardíacos.[10,11]

En este estudio, en los grupos etáreos maternos de riesgo para malformaciones congénitas, igual o mayor de 35 y 20 años o menos, no se observaron con gran frecuencia. La edad materna constituye el factor de riesgo con mayor frecuencia relacionado en la aparición de diabetes mellitus gestacional, incluso, se plantea que constituye la principal determinante de la necesidad o no de tamizaje en ausencia de otros factores de riesgo.[5]

En cuanto a control metabólico, sigue siendo una limitante el no poder identificar el valor de glucemia materna en los cuales comienza el riesgo teratogénico o aumenta con mayor rapidez a pesar de las múltiples investigaciones realizadas en torno a esta problemática.[6]

A pesar de que más de la mitad de las malformaciones en el presente estudio estuvieron relacionadas con el uso de insulina, para la mayoría de los investigadores continúa siendo el fármaco de elección. Incluso de forma preventiva, ha sido descrita para el control metabólico en la diabetes mellitus gestacional.[7, 8]

Los autores del presente estudio encontraron investigaciones en las cuales se identifica a la diabetes pregestacional como el mayor factor de riesgo para defectos cardíacos congénitos en humanos.[9,12] De ahí la importancia que reviste el control preconcepcional a las pacientes diabéticas y/o con factores de riesgo.

La frecuencia de anomalías cardiacas fue mayor que las del Sistema Nervioso y al comparar este resultado con otros estudios, no se corresponden, esto se justifica porque el corazón en la etapa previa a la septación es altamente susceptible a factores toxicológicos, incluyendo la hiperglucemia, debido a la disminución de la proliferación celular de sus tejidos.[13,14] En sentido general, las malformaciones cardiovasculares fueron las que predominaron en los hijos de madres diabéticas, dentro de estas la comunicación interventricular (CIV) representó el 40%, lo que coincide con todas las bibliografías revisadas, las que ubican a los defectos del tabique interventricular como la cardiopatía congénita más frecuente.[4-6]

En el presente estudio no se reportó el antecedente de hábitos tóxicos en las madres diabéticas, tampoco constituyó un factor de riesgo el antecedente de malformaciones congénitas de primer orden (en los padres).

Las cardiopatías en el 66,7% fueron diagnosticadas por ultrasonido prenatal. Este resultado coincide con muchos estudios realizados sobre la base de este medio de diagnóstico que afirman la existencia de un número considerable de malformaciones cardiovasculares que escapan al diagnóstico prenatal y comienzan durante la vida posnatal al producirse los cambios adaptativos a la vida extrauterina.[15-19]

Atendiendo a lo anteriormente planteado, son muchos los factores involucrados en el diagnóstico por ultrasonido, por ejemplo, se ha hablado de la pericia del especialista, el equipo que se emplee, el tiempo de gestación en que se

realice, independientemente de que hay malformaciones que no son visibles por imágenes. Dentro de estas las del sistema tegumentario, genital, incluso aquellas cardiopatías donde el defecto es pequeño y son difíciles de visualizar. Un ejemplo de ello, la CIV membranosa.[17]

En Cienfuegos, desde los inicios del programa, se realizaron estudios de ultrasonido obteniéndose resultados similares. González G, concluyó al respecto en la combinación de dos o más elementos.[20] El profesor Oliva, en relación a las cardiovasculares, señala que los pequeños defectos del tabicamiento de las cavidades cardiacas, no siempre pueden ser detectables por ultrasonografía.[17]

Se concluye que en los hijos de madres diabéticas predominaron las malformaciones congénitas cardiovasculares y se relacionaron con el sobrepeso y la comorbilidad materna.

Contribución de autoría:

Idea conceptual: Dra. Oramis Isabel Padrón Aguilera; análisis estadístico: Dr. Cristóbal Torres González; revisión de la literatura: Dra. Maylé Santos Solís y Dra. Vivian Vázquez Martínez; recogida de la información: Dra. Oramis Isabel Padrón Aguilera; escritura del artículo: Dra. Oramis Isabel Padrón Aguilera, Dra. Maylé Santos Solís y revisión crítica: Dr. Cristóbal Torres González y Dra. Vivian Vázquez Martínez.

Conflicto de interés:

No existen conflictos de intereses.

Financiación:

Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivas A. Diabetes y embarazo: acuerdos y controversias sobre el diagnóstico y tratamiento. Salud [revista en Internet]. 2015 [cited 18 Mar 2017] ; 19 (1): [aprox. 12p]. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382015000100006.

2. Polanco Ponce AC, Revilla Monsalve MC, Palomino Garibay MA, Islas Andrade S. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. Ginecol Obstet Mex [revista en Internet]. 2005 [cited 11 Dic 2016] ; 73: [aprox. 18p]. Available from: http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2005/gom0510f.pdf.

3. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008 ; 358: 1991-2002.

4. Valdes Amador L. La diabetes mellitus gestacional (DMG). Rev Cub Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2010 [cited 11 Dic 2016] ; 36 (2): Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2010000200001.

5. Nazer Herrera J, García Huidobro M, Cifuentes Ovalle l. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev Méd Chile [revista en Internet]. 2005 [cited 10 Sep 2015] ; 133 (5): [aprox. 8p]. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-.

6. Clapés S, Fernández T, Suárez G. Oxidative Stress and Birth Defects in Infants of Women with Pregestational Diabetes. MEDICC Rev [revista en Internet]. 2013 [cited 11 Feb 2017] ; 15 (1): [aprox. 6p]. Available from: http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?get=2013/1/37.

7. Campo Campo MN, Posada Estrada G. Factores de riesgo para Diabetes Gestacional en población obstétrica. Rev CES Med [revista en Internet]. 2008 [cited Feb 11] ; 22 (1): [aprox. 20p]. Available from: http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/525.

8. Caravia Bernaldo F, Santurio Gil A, Santana Bacallao O, Saldívar Guerra O, Osmin Barbeito T, Valdés Amador L. Morbilidad neonatal y peso al nacimiento en diabéticas gestacionales con tratamiento insulínico preventivo. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2010 [cited 12 May 2017] ; 36 (1): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2010000100004&script=sci_arttext.

9. Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. Curr Diab Rep [revista en

Internet]. 2014 [cited 18 Feb 2017] ; 14 (5): [aprox. 16p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984422/.

10. Langman J, Sadler TW. Embriología médica con orientación clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.

11. Moore KL, Persaud TV, Torchia M. Embriología Clínica. 9na. ed. Barcelona: Elsevier; 2013.

12. Sánchez Ortiz BM. Diabetes gestacional: actualidades y desafíos en el diagnóstico, manejo y sus complicaciones obstétricas [Tesis]. Machala: Universidad Técnica de Machala; 2017. Available from: http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/10174.

13. Moazzen H, Lu X, Ma NL, Velenosi TJ, Urquhart BL, Wisse LJ, Gittenberger-de Groot AC, Feng Q. N-Acetylcysteine prevents congenital heart defects induced by pregestational diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2014 ; 13: 46.

14. Wang F, Wu Y, Quon MJ, Li X, Yang P. ASK1 mediates the teratogenicity of diabetes in the developing heart by inducing ER stress and inhibiting critical factors essential for cardiac development. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015 ; 309 (5): E487-E499.

15. Carlson BM. Problemas del desarrollo. In: Carlson BM, editors. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 5ta. ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 216-56.

16. Aviña JA, Hernández DA. Embriopatía congénita en los niños de madres diabéticas. Rev Mex Pediatr [revista en Internet]. 2014 [cited 11 Feb 2019] ; 81 (2): [aprox. 12p]. Available from: http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=49305.

17. Oliva Rodríguez JA. Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.

18. Martínez Leyva G, Blanco Pereira M, Rodríguez Acosta Y, Enrique Domínguez L, Marrero Delgado I. De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y de pared abdominal. Rev Med Electrón [revista en Internet]. 2016 [cited 11 Feb 2019] ; 38 (2): [aprox. 8p]. Available from: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000200012&lng=es&nrm=iso.

19. Santos-Solís M, Vázquez-Martínez V, Torres-González C, Torres-Vázquez G, Aguiar-Santos D, Hernández-Monzón H. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. Medisur [revista en Internet]. 2016 [cited 11 Feb 2019] ; 14 (6): [aprox. 10p]. Available from: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3418.

20. González Jiménez G, Gómez Baute R, González Iglesias Y. Evaluación de la eficacia diagnóstica por ultrasonografía en malformaciones congénitas mayores. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2002 [cited 11 Feb 2019] ; 128 (3): [aprox. 14p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2002000300001.