

ORIGINALES BREVES

Incidencia de amputaciones de extremidades inferiores en la población con diabetes mellitus de Málaga (1996-1997)

M.C. Almaraz, F. Soriguer, D. Zamorano, S. Ruiz de Adana, E. González, I. Esteva, J. García y M.J. López

Unidad de Atención al Pie Diabético. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil. Complejo Hospitalario Carlos Haya.

Objetivo. Conocer la frecuencia de amputaciones de miembros inferiores (AMI) para el diseño de un programa preventivo de AMI en personas con diabetes mellitus (DM).

Diseño. Estudio observacional, retrospectivo.

Emplazamiento. Estudio poblacional en Málaga y provincia.

Pacientes. Se revisaron las historias clínicas de todas las personas con AMI de hospitales públicos o concertados de la provincia de Málaga entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 1997. Se excluyeron las AMI traumáticas o tumorales. Se calculó la incidencia acumulada, el riesgo relativo (RR) de AMI y la tasa de mortalidad en personas con DM.

Resultados. Se realizaron 449 AMI durante el período estudiado, 316 (70,3%) en personas con DM y 133 (29,6%) en población sin DM. La incidencia de AMI por 100.000 personas y año fue de 6,3 (IC, 4,7-7,8) en población sin DM y de 136,1 (IC, 114,9-157,3) en personas con DM. El RR de AMI fue 21,6 (IC, 17,6-26,4) para la población con DM, con diferencias entre varones y mujeres (16,8 frente a 36,1, respectivamente). La edad media de AMI fue significativamente mayor ($p < 0,05$) para la población con DM ($70,0 \pm 10,2$ frente a $68,9 \pm 15,9$ años, respectivamente). Las AMI mayores fueron más numerosas tanto en mujeres como en varones en los 2 grupos estudiados. La tasa de mortalidad y las complicaciones, así como la estancia media hospitalaria, fueron mayores en la población con DM.

Conclusiones. Este estudio confirma el mayor riesgo de AMI en personas con DM. La incidencia de AMI en este estudio fue menor que la de países del norte de Europa, Estados Unidos y Australia, y mayor que la publicada anteriormente en España.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Amputación no traumática de miembro inferior. Incidencia acumulada. Riesgo relativo.

INCIDENCE OF AMPUTATIONS OF LOWER LIMBS IN THE POPULATION OF MÁLAGA WITH DIABETES MELLITUS (1996-1997)

Objective. To find the frequency of amputations of lower limbs (ALL) with the aim of designing a programme to prevent ALL in people with diabetes mellitus (DM).

Design. Retrospective observation study.

Setting. Population study in Málaga and its province.

Patients. The clinical records of everyone with ALL in public or subsidised hospitals in the province of Málaga between January 1 1996 and December 31 1997 were reviewed. Traumatic or tumoural ALL were excluded. Cumulative incidence, relative risk (RR) of ALL and the mortality rate of people with DM were calculated.

Results. 449 ALL took place during the period studied, 316 (70.3%) in people with DM and 133 (29.6%) in people not suffering DM. The incidence of ALL per 100000 people and per year was 6,3 (CI: 4,7-7,8) in the population without DM and 136,1 (CI: 114,9-157,3) in people with DM. The RR of ALL was 21,6 (CI: 17,6-26,4) for the population with DM, with differences between men and women (16,8 vs. 36,1, respectively). Mean age of ALL was significantly greater ($p < 0,05$) for the population with DM ($70,0 \pm 10,2$ vs. $68,9 \pm 15,9$ years old). Older ALL were more numerous in both women and men in the two groups studied. The mortality rate, complications and mean stay in hospital were greater in the population with DM.

Conclusions. This study confirmed the greater risk of ALL run by people with DM. The incidence of ALL in this study was less than in countries of Northern Europe, the USA and Australia, but more than in any study published before in Spain.

Key words: Diabetes mellitus. Non-traumatic amputation of lower limb. Cumulative incidence. Relative risk.

(*Aten Primaria* 2000; 26: 677-680)

Este trabajo ha sido financiado con una beca de Laboratorios Novo.

Correspondencia: María Cruz Almaraz.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil. Complejo Hospitalario Carlos Haya.
Plaza del Hospital Civil, s/n. 29009 Málaga.

Correo electrónico: almaraz@arrakis.es.

Manuscrito aceptado para su publicación el 9-X-2000.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) figura entre las primeras causas de amputación de miembros inferiores (AMI)¹⁻⁴; al revisar la bibliografía, encontramos ciertas diferencias en la frecuencia de AMI entre países y grupos étnicos^{5,6}, si bien los estudios suelen coincidir en que cerca de la mitad de AMI que se realizan ocurren en personas con DM. Algunas de estas amputaciones se consideran evitables: en la Declaración de St. Vincent⁷, los Estados participantes se comprometieron a disminuir a la mitad el número de AMI en un plazo de 5 años. Para conseguir ese fin, la puesta en marcha de programas preventivos ha demostrado capacidad para reducir el número de AMI^{8,9}. Con este objetivo (disminuir la frecuencia de AMI), se puso en funcionamiento en 1998 en el Área Sanitaria de Málaga una unidad de atención específica a las lesiones del pie de personas con DM. Conocer la ocurrencia de un proceso es una condición imprescindible para evaluar el impacto de cualquier medida de intervención. En España existen algunas investigaciones publicadas, dos de ellas^{3,10} realizadas en el Área de Madrid en momentos diferentes (1989-1993) y (1994-1996), en las que se determina la frecuencia de AMI, así como el gasto ocasionado por ellas. Posiblemente, esos datos sean extrapolables a nuestra comunidad, en la cual no existen hasta la fecha estudios realizados para determinar la frecuencia de AMI. Los objetivos de nuestro estudio han sido:

1. Estudiar la frecuencia y las características de AMI en la población general y en la población con DM en Málaga, durante el período comprendido entre 1996 y 1997.

dido entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 1997.

2. Conocer el riesgo relativo de presentar AMI asociado a la condición de DM.

Material y método

Se diseñó un estudio retrospectivo y descriptivo y, mediante los departamentos de documentación clínica de los 6 hospitales de Málaga y provincia (2 regionales y 4 comarcas), se identificaron todas las historias clínicas de aquellas personas que habían sufrido alguna amputación entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 1997. Las historias clínicas fueron revisadas por uno de los investigadores, y se obtuvieron datos referidos al hospital de procedencia, sexo, edad, presencia o ausencia de DM, tipo de amputación, días de estancia y ocurrencia de complicaciones y muerte durante el ingreso. Se excluyeron las AMI traumáticas y tumorales.

Los datos poblacionales del Área Sanitaria de Málaga fueron obtenidos del Censo de Población de 1991 (1.160.897 habitantes, de los que 570.326 eran varones y 590.571 mujeres). Se asumió una prevalencia global de DM en el área del 10%¹¹; por grupos de edad, se asumieron las tasas obtenidas en Cataluña¹² por incluir este estudio sujetos mayores de 65 años, edad a partir de la cual fue mayor la frecuencia de AMI.

Definición de conceptos

1. Persona con diabetes mellitus (PDM): se consideró como tal a la sometida a tratamiento con dieta y/o tratamiento con hipoglucemiantes orales, y ese diagnóstico constaba entre sus antecedentes en la historia clínica; o cuando no constaba lo anterior.

2. Pero su glucemia en ayunas era ≥ 140 mg/dl el primer día del ingreso y se mantenía al egreso.

3. AMI: se consideró como tal la pérdida completa en el plano anatómico transversal de cualquier parte de la extremidad inferior. Se establecieron dos tipos: AMI mayor, cuando la sección se produjo más proximal al plano transmetatarsiano sin conservación del talón, y AMI menor cuando la sección se produjo en ese plano o más distal a él.

4. Complicación: se consideró como tal la ocurrencia, durante la hospitalización, de algún episodio cardiovascular, digestivo, infeccioso, respiratorio y/o de otro tipo que, sin producir la muerte, prolongara la estancia.

Análisis estadístico

Se obtuvo la incidencia acumulada (media e intervalos de confianza [IC] del 95%) de AMI durante el período estudiado para las poblaciones con DM y sin DM y para cada sexo. El mismo indicador se calculó por grupo de edad y sexo en la población con

TABLA 1. Distribución de AMI según población, tipo de amputación, edad y sexo

	Población con DM			Población sin DM		
	Mayor	Menor	Total	Mayor	Menor	Total
Número (%)	198 (62,66)	118 (37,34)	316 (70,38)	93 (69,92)	40 (30,08)	133 (29,62)
Varón/mujer	1,3	1,7	1,4	3,6	2,3	3,1
Edad (años)	71,8 \pm 8,7*	66,8 \pm 11,8	70,0 \pm 10,0	73,4 \pm 12,5	58,3 \pm 18,1	68,9 \pm 15,9

*p < 0,05.

TABLA 2. Distribución de amputaciones según población, sexo, incidencia acumulada y riesgo relativo en el Área Sanitaria de Málaga (1996-1997)

	Población con diabetes mellitus			Población sin diabetes mellitus		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
Edad ^a	67,6 \pm 11,5	72,9 \pm 9,2	70,0 \pm 10,2	67,9 \pm 15,0	71,7 \pm 18,3	68,9 \pm 15,9
Mayor/Menor	1,5	1,9	1,6	2,6	1,6	2,3
Casos/100.000 ^b	164,8	108,3	136,1	9,8	3	6,3
	(131,6-198,0)	(82,3-135,3)	(114,9-157,3)	(7,1-12,5)	(1,5-4,4)	(7,8-4,7)
Riesgo relativo ^b	16,8	36,1	21,6			
	(13,2-21,4)	(33,4-38,9)	(17,6-26,4)			

^ap < 0,05. ^bIC del 95%.

DM. Se obtuvieron los porcentajes de fallecimiento, complicaciones y la tasa de mortalidad por AMI para ambas poblaciones, así como los días de estancia expresados como media \pm DE.

Se calculó el RR (media e IC del 95%) como la razón entre las tasas de incidencia acumulada de la población con DM y la población sin DM.

Para comparar porcentajes y promedios, se utilizaron los test de χ^2 y t de Student. En todos los casos el nivel de rechazo de la hipótesis nula fue de $\alpha = 0,05$ (2 colas).

Resultados

Durante el período estudiado (1996-1997), en el Área Sanitaria de Málaga (España) se realizaron 449 AMI; de ellas, 316 (70,3%) se practicaron en personas con DM y 133 (29,6%) en personas sin DM (tabla 1).

En ambas poblaciones (con y sin DM), los varones predominaron sobre las mujeres: la razón varón/mujer fue de 1,4 (188/128) y de 3,1 (101/32), respectivamente; este predominio también se mantuvo para el tipo de AMI (tabla 1).

La edad ($70,0 \pm 10,0$ años) en la que ocurrieron las AMI en la población con DM fue significativamente mayor ($p < 0,001$) que la edad ($68,9 \pm 15,9$ años) en la población sin DM. Sin embargo, al analizar la edad en relación al tipo de AMI, se observó que las AMI mayores en la población con DM ocurrieron a una edad pro-

medio menor ($71,8 \pm 8,7$ años) que en el grupo sin DM para el mismo tipo de AMI ($73,4 \pm 12,5$ años) ($p < 0,001$). No sucedió lo mismo para las AMI menores (tabla 1).

Cuando analizamos el tipo de AMI (mayor/menor) en relación con el sexo, se observó que las AMI mayores fueron las más numerosas (en valores absolutos), tanto en varones como en mujeres, en ambas poblaciones. Sin embargo, la razón entre ambos tipos de amputación es mayor en la población sin DM (2,3) y dentro de ella, para el sexo masculino (2,6) (tabla 2).

En la tabla 2 vemos que la incidencia acumulada de AMI en la población con DM fue de 136,1 (IC del 95%, 114,9-157,3) por 100.000 personas con DM/año frente a 6,3/100.000 personas sin DM/año. El riesgo relativo (RR) fue de 21,6 (IC del 95%, 17,6-26,4), mayor para mujeres con DM que para varones (36,1 frente a 16,8).

En la tabla 3 vemos que la incidencia acumulada de AMI en población con DM por grupo de edad y sexo aumenta con la edad y es mayor para el sexo masculino.

En la tabla 4 se puede observar que un 76% de fallecimientos y de complicaciones ocurrieron en la población con DM. La tasa de mortalidad por AMI fue de 32,3/1.000 amputados en población con DM frente al

TABLA 3. Incidencia acumulada de AMI en población con DM según edad y sexo

Edad (años)	Varones	Mujeres	Total
30-49	181,6 (59,6-303,6)	19,8	124,9 (43,3-206,5)
50-69	295,0 (209,4-380,6)	131,5 (75,3-187,7)	211,8 (161,0-262,7)
70-89	536,1 (373,4-698,7)	352,9 (247,0-458,8)	424,6 (334,0-515,2)

Incidencia/100.000 personas con DM/año.

TABLA 4. Distribución de AMI según población, fallecimientos, tasa de mortalidad, complicaciones y estancia media

	Fallecimientos nº (%)	Tasa de mortalidad (por 1.000 AMI/año)	Complicaciones nº (%)	Estancia media*
AMI con DM	23 (76,66)	36,39/1.000	71 (76,34)	29,28 ± 23,70
AMI sin DM	7 (23,33)	26,30/1.000	22 (23,65)	21,86 ± 15,18
Total	30 (100)	33,40/1.000	93 (100)	

*p < 0,05.

26,3/1.000 en la población sin DM. La estancia media fue de 29 días en el grupo con DM, con diferencias estadísticamente significativas respecto a la estancia media del grupo sin DM (21 días).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los resultados de otros previos; casi tres cuartas partes de las AMI se realizaron en personas con DM, con predominio de amputaciones por encima del tobillo, con estancia media mayor en la población con DM y con mayores tasas de mortalidad y complicaciones en esta población, siendo el RR de presentar AMI de 21. La incidencia aumentó con la edad y fue mayor entre los varones que entre las mujeres de esa población, en cada grupo de edad.

Si analizamos los trabajos realizados en Europa, vemos que las incidencias varían desde 570 AMI por 100.000 personas/año con DM en Newcastle⁶ hasta 34 AMI/100.000 personas con DM/año en población asiática del Reino Unido⁵. En este mismo trabajo la incidencia para población caucásica fue de 142 AMI/100.000 personas con DM/año. Otros estudios realizados en Europa^{1,4,13,14} presentan incidencias intermedias entre las referidas por Guyrol et al⁵ y Deerochanawong et al⁶.

En Estados Unidos se han realizado estudios en diferentes etnias y lugares¹⁵⁻²⁰, con incidencias que oscilan desde 1.800 AMI/100.000 personas

con DM/año en los indios de Oklahoma¹⁶ hasta 550 AMI/100.000 personas con DM/año en Wisconsin¹⁹.

En España se dispone de 2 trabajos publicados^{3,10}, realizados en períodos diferentes, con incidencias de 69,7 AMI/100.000 personas con DM/año para el período 1989-1993³, y de 46,1 AMI/100.000 personas con DM/año para el período 1994-1996¹⁰. Al comparar nuestros resultados con los de otros autores, vemos que nuestra incidencia fue superior que la obtenida por Calle et al en España; sin embargo, fue en general inferior a las cifras encontradas en las demás publicaciones revisadas, tanto de Europa como de Estados Unidos o Australia^{21,22}.

También la comparación de los RR de presentar AMI entre los distintos estudios ofrece diferencias importantes, aunque todos los estudios coinciden en el mayor RR de AMI de las personas con DM. Así, por ejemplo, en el estudio de Van Houtum¹³, un 47% de amputaciones ocurrió en personas con DM, y aunque el RR fue similar al nuestro hubo diferencias importantes en el RR entre sexos, pues mientras que en nuestro estudio el RR es doble en las mujeres que en los varones, en el estudio citado¹³ los varones presentan un RR mayor que el de mujeres. En un estudio realizado en Leverkusen (Alemania), Trautner et al¹⁴ encuentran unas tasas de incidencia (209,2/100.000) mayores que las nuestras; sin embargo, el RR fue prácticamente el mismo.

Como se puede ver, a pesar de la gran variabilidad de las tasas de in-

cidencia de AMI en los estudios realizados en las décadas de los años ochenta y noventa, existe una gran coincidencia en considerar que el RR de AMI en las personas con DM es al menos 15-20 veces mayor que para la población sin DM. La gran variabilidad de la incidencia puede ser explicada por varias razones: diferente metodología utilizada en los estudios (carácter retrospectivo de la mayoría y prospectivo de algunos, diferente prevalencia de diabetes asumida por cada autor, exclusión de las amputaciones practicadas en dedos), diferencias genéticas entre poblaciones, grado de accesibilidad al sistema de salud y características de éste, calidad de los cuidados sanitarios proporcionados y presencia de programas preventivos. Todas estas contingencias ayudan a explicar las diferencias entre las tasas de incidencia; ahora bien, el grado de acuerdo encontrado en el riesgo relativo nos permite afirmar que la DM es una condición que, por sí misma, favorece la amputación.

La enfermedad vascular periférica es uno de los 3 componentes del llamado «pie diabético». El segundo componente, la neuropatía periférica, se manifiesta en pacientes con mal control metabólico mantenido durante años. Es de suponer que este componente no se manifiesta en personas sin DM. Por lo tanto, y aunque es sabido que la enfermedad vascular periférica es 5 veces más frecuente en la DM, existe consenso en considerar a la neuropatía periférica como la causa más importante de úlceras en pies de diabéticos y se documenta que un 85% de AMI en población con DM son precedidas por úlceras²³.

En nuestro estudio, no pudimos obtener información fiable de la presencia de esas complicaciones; sin embargo, se podría dar una explicación a la inferior incidencia detectada por nosotros respecto a las de los estudios del norte de Europa, asumiendo la hipótesis de que la enfermedad vascular periférica es más frecuente en esos países y que su sistema salud proporciona servicios similares al nuestro.

Es conocida la mayor frecuencia de enfermedad vascular periférica en varones. En nuestro estudio la presencia de DM aproxima el RR de presentar AMI entre varones y mujeres. La DM parece neutralizar el efecto «protector» del sexo femenino de padecer enfermedad vascular y de su-

frir AMI. Las causas por las que se acerca el RR entre sexos no han sido contempladas en este estudio. Entre otros, podrían ser consideradas diferencias en el hábito tabáquico, cuidados de los pies, riesgos de traumatismos, así como en la peroxidación de lípidos y en los niveles de fibrinógeno²⁴.

En resumen, nuestro estudio aporta información sobre la frecuencia de amputaciones de miembros inferiores en la población diabética, y aunque la tasa de incidencia parece ser inferior a la de otros países del norte de Europa, Estados Unidos y Australia, es mayor que la publicada en España y sobre todo demuestra que el RR de presentar AMI en la población diabética es muy elevado, incluso superior que la de otros estudios publicados. El estudio también demuestra que la tasa de complicaciones intra-hospitalarias y de fallecimiento es superior en la población diabética con AMI. En la línea de las recomendaciones de la Conferencia de St. Vincent, los resultados sugieren la necesidad de ofrecer una política específica para la prevención de las AMI en la población diabética.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda prestada por los documentalistas José del Río (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria), Pilar Ruiz (Hospital Comarcal de Antequera), Salvador de Oña (Medicina Preventiva, Hospital Comarcal de la Axarquía), Luisa Lorenzo (Hospital Comarcal Costa del Sol), Salud Benítez (Complejo Hospitalario Carlos Haya) y Antonio Moro (Hospital Comarcal de Ronda).

Bibliografía

1. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyörälä K. Lower-extremity amputations in diabetic and non diabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 1993; 16: 16-20.
2. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87-91.
3. Durán M, Martínez M, Rubio JA, Marañes JP, Calle-Pascual AL. Amputaciones de miembros inferiores en personas con y sin diabetes mellitus en Madrid (1989-1993). Avances en Diabetología 1995; 10: 41-46.
4. Morris AD, McAlpine R, Steinke D, Boyle, Abdul-Ram E, Naveen V. Diabetes and lower-limb amputations in the community. A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 1998; 21: 738-743.
5. Gujral JS, McNally PG, O'Malley BP, Burden AC. Ethnic differences in the incidence of lower extremity amputation secondary to diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993; 10: 271-274.
6. Deerchanawong C, Hone P, Alberti KGMM. A survey of lower limb amputation in diabetic subjects. *Diabet Med* 1992; 9: 942-946.
7. World Health Organization (Europe), International Diabetes Foundation (Europe). Diabetes care and research in Europe: the St. Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990; 7: 360.
8. Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenstrom A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med* 1995; 12: 770-776.
9. Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, Hays L, Welch MA, Bild DE et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 119: 36-41.
10. Calle-Pascual AL, Redondo MJ, Balsteros M, Martínez-Salinas MA, Díaz JA, De Matías P et al. Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. *Diabetic Metab* 1997; 23: 519-523.
11. Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en la población del Bajo Guadalhorce (sureste de Andalucía). Comunicación oral al IV Congreso Nacional de la SEEDO. Sevilla, 1998.
12. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras LL. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diab Res Clin Prat* 1999; 43: 33-40.
13. Van Houtum WH, Lavery LA, Harkless LB. The impact of diabetes-related lower-extremity amputations in the Netherlands. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 325-330.
14. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 1006-1009.
15. The LEA Study Group. Comparing the incidence of lower extremity amputations across the world: the global lower extremity amputation study. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 14-18.
16. Lee JE, Lu M, Lee VS, Russell D, Bahr C, Lee E. Lower-extremity amputations. Incidence, risk factors and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes* 1993; 42: 876-882.
17. Moss SE, Klein R, Klein B. Long-term incidence of lower extremity amputations in a diabetic population. *Arch Fam Med* 1996; 5: 391-398.
18. Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, Hartner JA, Zwemer FL, Pettitt DJ et al. Lower extremity amputations in NIDDM: 12 year follow-up study in Pima Indians. *Diabetes Care* 1988; 11: 8-16.
19. Moss SE, Klein R, Klein B. The prevalence and incidence of lower-extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1992; 152: 610-616.
20. Humphrey LL, Palumbo PJ, Butters MA. The contribution of non-insulin-dependent diabetes to lower-extremity amputation in the community. *Arch Intern Med* 1994; 154: 885-892.
21. Humphrey AR, Dowse GK, Thoma K, Zimmet PZ. Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention-a 12 year follow-up study in Nauru. *Diabetes Care* 1996; 19: 710-714.
22. Jones LE. Lower limb amputation in three Australian states. *Int Disabil Studies* 1990; 12: 37-40.
23. International Working Group on The Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Third International Symposium on the diabetic foot. mayo 1999.
24. Romero JC, Licea M, Mallea L, Hernández A, Almaraz MC. Valor del fibrinógeno plasmático como factor de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de insulina). *Endocrinología* 1993; 40: 67-70.