

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

## **Cambios fisiopatogénicos durante la evolución de la desnutrición proteico-energética. I. Período prepatogénico y estadio subclínico o marginal**

Por los Dres.:

MANUEL AMADOR GARCIA\* y MIRTA P. HERMELO\*\*

Amador García, M.; M. P. Hermelo. *Cambios fisiopatogénicos durante la evolución de la desnutrición proteico-energética. I. Período prepatogénico y estadio subclínico o marginal.* Rev Cub Ped 55: 6, 1983.

Se hacen consideraciones acerca de la definición de desnutrición proteico-energética y los tres períodos evolutivos que caracterizan su historia natural: el prepatogénico, patogénico y postpatogénico. Se describen las características del período prepatogénico y se aborda el primer estadio del período patogénico: el subclínico o marginal, donde se origina la depleción de las reservas y aparecen los cambios bioquímicos, pero aún sin expresión clínica. Se subraya el valor que el conocimiento de los cambios fisiopatogénicos que ocurren durante el establecimiento del desequilibrio nutricional tiene en una mejor interpretación de los hallazgos clínicos, antropométricos, bioquímicos y funcionales que se realicen en las etapas ulteriores de la evolución de la desnutrición, y en un diagnóstico más preciso, y por ende, en un tratamiento más adecuado.

La desnutrición proteico-energética (DPE) ha sido definida por la OMS y la FAO como "un rango de condiciones patológicas que surgen de la falta coincidente en proporciones variables de proteína y energía, presentándose más frecuentemente en lactantes y niños pequeños y comúnmente asociada con infecciones".<sup>1</sup>

Sin embargo, esta definición es incompleta, pues en la DPE suelen estar presentes en mayor o menor grado estados carenciales específicos de diversos nutrientes (vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales), que se expresan clínicamente a través de los llamados signos circunstanciales. Otro aspecto esencial que debe incluirse en la definición consiste en que la DPE es la resultante de la interacción de la deprivación alimentaria con la deprivación social, donde convergen factores psicológicos y sociales que repercuten sobre el desarrollo normal del individuo.

\* Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Pediatría, Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico docente "William Soler". La Habana, Cuba.

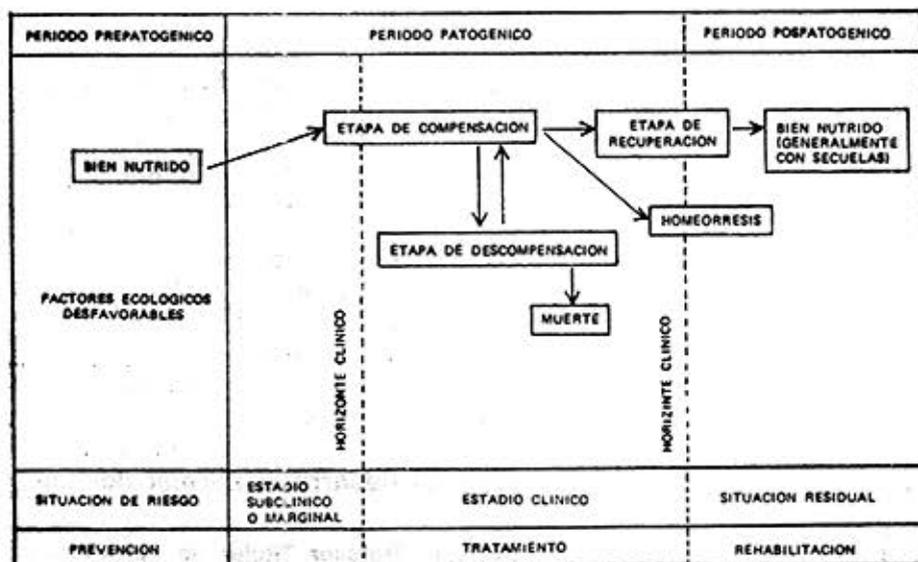
\*\* Candidata a Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular de Bioquímica. ISCMH. ICBP Victoria de Girón, La Habana.

impidiendo la plena manifestación de sus potencialidades genéticas, y la cifra de aquellos que sobreviven con estas limitaciones resulta muy superior a la de aquellos que mueren tempranamente.<sup>2</sup>

En los países subdesarrollados nacen anualmente alrededor de 122 millones de niños de los cuales 12 millones mueren antes de cumplir el primer año de vida, la inmensa mayoría por afecciones de algún modo vinculadas con una nutrición deficiente.<sup>2</sup> En un estudio hecho acerca de los patrones de mortalidad en la niñez de América Latina, se observó que el 57% de los niños fallecidos antes de los cinco años de edad mostró como causa subyacente o asociada, inmadurez o deficiencia nutricional de grado variable.<sup>3</sup>

En la historia natural de la DPE, podemos considerar tres períodos: el prepatogénico, el patogénico y el pospatogénico. El conocimiento de estos períodos y sus características tiene un gran valor, no sólo para comprender los cambios que ocurren en el organismo del desnutrido, sino también para un mejor diagnóstico y un tratamiento más adecuado. En el esquema, se pueden apreciar los tres períodos con sus diversas etapas y su relación con el horizonte clínico. En la parte inferior, las acciones correspondientes a cada período: prevención en el prepatogénico; tratamiento en el patogénico y rehabilitación en el pospatogénico.

#### ETAPAS EVOLUTIVAS DE LA DESNUTRICION PROTEICO-ENERGETICA



### *Periodo prepatogénico*

Si partimos del concepto que la DPE de causa primaria tiene como factores condicionantes toda una serie de circunstancias ecológicas adversas (cuadro), es posible establecer mediante el análisis de estos factores una *situación de riesgo o periodo prepatogénico*. En este período, si bien no se ha establecido aún un desequilibrio entre las necesidades y los aportes de energía y nutrientes, los factores antes enumerados generalmente combinados permiten predecir con alta probabilidad que este desequilibrio va a producirse y nos posibilitan ejercer las medidas preventivas para que esto no ocurra. Generalmente, este período es muy inestable y evoluciona de modo desfavorable con rapidez en aquellos países donde existe una alta prevalencia de desnutrición, que son precisamente aquellos en los cuales las acciones preventivas son más deficientes por la falta de un sistema nacional de salud y por la estructura económico-social prevaleciente en los mismos que impide acciones verdaderamente efectivas.

De hecho, en este período, el aporte de energía y nutrientes puede ser y es generalmente próximo a los límites inferiores del rango capaz de mantener un ritmo de crecimiento normal y ya pueden iniciarse situaciones que precisen la utilización de las reservas hísticas tanto energéticas (grasa corporal) como proteínicas (masa muscular), que en estos sujetos son por las razones antes expresadas, bastante limitadas, es decir, el individuo en riesgo se encuentra en un equilibrio nutricional precario, pero aún mantiene la homeostasis sin que ocurran trastornos metabólicos, por lo que, todavía no se observan cambios en las distintas variables bioquímicas que reflejan el estado de nutrición.

### *Periodo patogénico*

Este período se inicia tan pronto el desequilibrio entre los aportes de energía y nutrientes se hace permanente, por lo cual el organismo precisa —para mantener el equilibrio homeostático— utilizar en forma continuada y muchas veces creciente las reservas hísticas. Lo habitual es que los aportes se encuentren reducidos cuantitativa y cualitativamente, a lo que puede sumarse un incremento de las necesidades como se observa en lactantes nacidos pretérmino o en individuos que sufren una infección intercurrente.

En este período es posible distinguir dos estadios (esquema): el subclínico o marginal y el clínico. En el presente artículo describiremos solamente el primero.

El estadio *subclínico* o *marginal* es aquel en el cual no han hecho su aparición los síntomas ni los signos clínicos de carencia. El mismo tiene una gran importancia desde el punto de vista epidemiológico, pues en los países con alta prevalencia de desnutrición el número de sujetos en estadio marginal sobrepasa con creces el de individuos con manifestaciones clínicas.<sup>4</sup>

## CUADRO

### FACTORES DE CAUSA DE LA DESNUTRICION PROTEICO-ENERGETICA

---

- I. *Geográfico-climáticos*
    - Terrenos improductivos y climas extremos
  - II. *Educacionales*
    - Pobre desarrollo del sistema nacional de educación
    - *Analfabetismo*
  - III. *Sociales*
    - Inestabilidad familiar
    - Actitudes antisociales
    - No planificación familiar. Partos múltiples en cortos intervalos
  - IV. *Económicos*
    - Bajo producto nacional bruto. Pobreza nacional y familiar
    - Desempleo o subempleo
    - Dependencia político-económica
  - V. *Agronómicos*
    - Tecnología agrícola atrasada
    - Producción deficiente de alimentos
    - Pobre desarrollo de la industria detransformación, elaboración y conservación de alimentos.
  - VI. *Médicos*
    - Ausencia o marcada deficiencia del sistema nacional de salud
    - Pocos recursos humanos dedicados a la salud
    - Alta prevalencia de infecciones e infestaciones condicionantes (sarampión, diarreas, tuberculosis, paludismo, tosferina, parasitismo intestinal y otras)
    - Priorización de los recursos existentes en acciones curativas y poco en acciones preventivas
  - VII. *Sanitarios*
    - Suministro de agua inadecuado y contaminado
    - Deficiente disposición de excretas y desechos
  - VIII. *Culturales*
    - Hábitos de alimentación inadecuados. Tabúes alimentarios, alimentación deficiente de lactantes y niños pequeños
    - Destete brusco y precoz. Ablactación inadecuada
    - Cambio de hábitos de alimentación. Migración a grandes centros urbanos
-

Este estadio se inicia con el gradual agotamiento de las reservas, no sólo energéticas sino proteicas y de otros nutrientes específicos sin tener aún expresión clínica o antropométrica. Esta gradual depleción de las reservas puede ir produciendo cambios fisiológicos y metabólicos, los cuales pueden ser detectados por estudios bioquímicos.<sup>7</sup> Generalmente, estos cambios afectan la síntesis de algunas sustancias como las proteínas transportadoras, entre las que se hallan la albúmina y las llamadas proteínas de recambio rápido,<sup>6,7</sup> como la transferrina, la proteína unida al retinol (PUR) y la prealbúmina, que según *Smith y colaboradores*<sup>8</sup> y *Reeds y Laditan*<sup>9</sup> muestran buena correlación con otros indicadores y decrecen precozmente antes de que aparezcan síntomas o signos clínicos o se alteren otras variables antropométricas, bioquímicas o funcionales.

La aparición de cambios bioquímicos tiene lugar más precozmente, si la deficiencia es primariamente proteínica. Así, *Whitehead*<sup>10</sup> ha informado que la caída de la albúmina sérica se inicia en la DPE en la línea del kwashiorkor antes de que aparezcan los signos clínicos, lo que le confiere a este indicador bioquímico una alta especificidad. La concentración plasmática de albúmina es función, tanto de su ritmo de síntesis, como del ritmo de degradación, y su vida media es relativamente larga. Sus concentraciones pueden fácilmente permanecer en el rango normal hasta semanas y por ello, en contraste con su alta especificidad, la albúmina plasmática tiene un bajo índice de sensibilidad, especialmente en individuos marasmáticos.<sup>7</sup>

Se han realizado pocos estudios sobre el efecto de la deficiencia de proteínas en la dieta del hombre sobre las proteínas transportadoras.<sup>6</sup> Una dieta libre de proteínas administrada a individuos adultos durante tres semanas, no produce cambios significativos en las concentraciones de albúmina plasmática, ni se ha informado síntomas o signos de carencia, lo que evidencia acerca de la capacidad del organismo de resistir la etapa inicial de un desequilibrio nutricional sin cambios aparentes en el metabolismo proteico. Sin embargo, los estudios en primates sometidos a dietas pobres en proteínas muestran un gradual descenso en las concentraciones de albúmina plasmática, sólo después que el desequilibrio ha rebasado la vida media de la albúmina,<sup>6</sup> e incluso en dietas totalmente carentes de proteínas por cuatro meses, la caída de la albúmina plasmática nunca alcanza los bajos niveles que se observan en niños con kwashiorkor.

Particularmente interesante resulta el estudio realizado por *Samonds y Hegsted*,<sup>11</sup> quienes mostraron que cuando daban una dieta deficitaria tanto en energía como en proteínas, no se producía una caída de la albúmina plasmática, lo que sí ocurría si la dieta era sólo deficitaria en proteínas; esto parece deberse a que el déficit energético conduce a una mayor entrada de aminoácidos al hígado y motiva que no se produzca una masiva caída en la síntesis hepática de albúmina. Por otra parte, el déficit proteico conduce a una caída en el ritmo de síntesis de albúmina que en parte es compensado por una disminución del catabolismo, y se produce una redistribución de la albúmina desde el espacio intersticial al intravascular.<sup>12</sup> La concentración de albúmina plasmática se relaciona, por tanto,

con la masa total de albúmina y con el tamaño del *pool* de albúmina y no depende exclusivamente del estado de nutrición.<sup>13</sup> Esto último ha sido estudiado por distintos autores; así, se ha demostrado que existe una estrecha asociación entre hipoalbuminemia e hipozincemia: de cada 6 moléculas de albúmina, una está unida a un átomo de zinc: *Wahlquist y colaboradores*<sup>14</sup> encontraron que, cuando se suplementa con zinc a pacientes con hipoalbuminemia, la concentración de albúmina plasmática se eleva sin que se haya modificado el estado de nutrición en general. También, desde hace más de 30 años, se sabe que la infección que tan frecuentemente acompaña a la DPE es causa común de hipoalbuminemia o agrava la ya existente.<sup>15</sup>

Los estudios realizados que emplean albúmina marcada han mostrado que la mayor parte de esta proteína se encuentra en condiciones fisiológicas depositada fuera del lecho vascular.<sup>16</sup> La variabilidad de la cantidad de albúmina extravascular en distintos estados de nutrición fue investigada por *Kudlicka y Kudlicková*<sup>16</sup> en 7 pacientes con signos bioquímicos de desnutrición marginal, las medidas de la distribución de la albúmina se hicieron antes y después de la rehabilitación parenteral del estado de nutrición. Como la concentración intravascular de proteína es regulada a expensas de la masa extravascular, se considera que es, precisamente, la variación del volumen o *pool* de albúmina extravascular (PAEV) el cambio más precoz que tiene lugar una vez producido un desequilibrio nutricional y por el contrario, la estabilidad del nivel de albúmina intravascular (AIV) es mantenida a expensas del PAEV.

La caída precoz de las proteínas transportadoras de recambio rápido se ha considerado también una manifestación característica de la desnutrición en su estadio subclínico, pero recientemente han surgido dudas crecientes en cuanto a la especificidad de estos cambios, pues otros factores además de la deficiencia energética y la infección pueden alterarlos.<sup>6</sup> Por ejemplo, la proteína unida al retinol (PUR) decrece en sujetos con carencia de vitamina A<sup>17</sup> y se eleva rápidamente en horas— cuando se administra esta vitamina, independientemente de la existencia de un severo estado de desnutrición acompañante.<sup>18</sup> Esta proteína es también afectada por la disfunción tiroidea, enfermedades hepáticas y la deficiencia de zinc. Además de afectar la concentración de PUR, la restricción energética tiene un efecto marcado sobre la prealbúmina unida a la tiroxina.<sup>19</sup> La prealbúmina sérica es grandemente deprimida por una restricción energética y por la carencia de hierro.<sup>16,20</sup>

No obstante todas estas objeciones, es evidente que existe una estrecha relación entre la síntesis de proteínas y el estado de nutrición, y es lógico también que aquéllas de vida media más corta se alteren más tempranamente. Aunque no resulta absolutamente específico, una disminución en las concentraciones de estas proteínas en suero tiene grandes probabilidades de estar vinculada con un desequilibrio nutricional.

Durante el estadio marginal o subclínico se han descrito también cambios en la concentración de aminoácidos plasmáticos y sus relaciones

entre sí,<sup>21</sup> pero en realidad, los resultados de distintos autores han resultado contradictorios, y en la mayoría de los estudios realizados no se han hallado diferencias entre individuos bien y mal nutridos en relación con las concentraciones absolutas en plasma. La caída de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos esenciales (e) por disminución del aporte dietético, el aumento del consumo de los liberados por el catabolismo muscular y el aumento de los aminoácidos no esenciales (ne) por aumento del catabolismo muscular, pueden llevar a un incremento del cociente ne/e introducido por *Whitehead* y *Dean*<sup>22</sup> como indicador en la evaluación de los estados marginales de desnutrición, por considerarlo un cambio de inicio precoz detectable tanto en la DPE en la línea del kwashiorkor,<sup>22</sup> como en la línea del marasmo nutricional.<sup>23</sup>

No siempre es posible detectar los cambios antes descritos y en ello influyen tres circunstancias: 1) las diferencias metodológicas en los métodos analíticos; 2) la falta de control de las carencias específicas asociadas en cada sujeto con DPE, lo que puede alterar el *status* proteínico y 3) la posible influencia del contenido de aminoácidos de la dieta en el momento inmediatamente previo al examen, que no necesariamente tiene que ser igual a la dieta habitual del sujeto.

Los cambios intracelulares, tanto en la concentración de aminoácidos totales como en la relación ne/e, parecen ser no solamente más precoces, sino más estables y menos influidos por los factores dietéticos. *Hermelo* y *Bacallao* han estudiado la concentración intraeritrocitaria de aminoácidos totales<sup>24</sup> y la relación ne/e,<sup>25</sup> mediante la comprobación de que los cambios intraeritrocitarios preceden a los plasmáticos, lo que puede estar en relación con el carácter de reservorio de aminoácidos esenciales que tiene el eritrocito cuya concentración en aminoácidos se eleva, a pesar de su descenso en el plasma en individuos con desnutrición.<sup>26</sup> Se ha comprobado que en la membrana eritrocitaria ocurren cambios en la concentración de la lecitina que alteran su permeabilidad<sup>27</sup> en sujetos con DPE lo que pudiera influir en las diferencias entre plasmas y eritrocitos señaladas.

En ratas sometidas a dietas cuyo aporte proteico era subóptimo, se encontró que los indicadores bioquímicos más sensibles para detectar la situación marginal fueron la albúmina sérica y los aminoácidos de cadena ramificada.<sup>7</sup> *Salem, Hegazi* y *Morcos*<sup>28</sup> hallaron también en estudios experimentales hechos en ratas, que los cambios bioquímicos en las concentraciones de aminoácidos que precedían a los síntomas y signos clínicos de carencia, se relacionaban con el incremento de los índices *alanina/treonina* y *serina + glicina/treonina*.

Como se observa, el estadio marginal o subclínico, inicio del período patogénico, plantea aún interesantes interrogantes. La necesidad de profundizar en el conocimiento de los cambios que ocurren en el organismo en los momentos iniciales de un desequilibrio nutricional es evidente, si deseamos desarrollar métodos más eficientes de diagnóstico. Si bien las acciones preventivas a realizar en el período prepatogénico o de riesgo

deben impedir la evolución de los sujetos al estadio siguiente, resulta también cierto que es, durante el estadio marginal, que las acciones terapéuticas tendrán un resultado más efectivo y, sobre todo, con menor probabilidad de secuelas.

#### SUMMARY

Amador García, M.; M. P. Hermelo. *Physiopathogenic changes during evolution of protein-energy malnutrition. I. Prepathogenic period and subclinical or marginal stage.* Rev Cub Ped 55: 6, 1983.

Considerations are made about definition of protein-energy malnutrition and the three evolutive period which characterize its natural history: prepathogenic, pathogenic and postpathogenic. Characteristics of prepathogenic period are described, and first stage of pathogenic period, the subclinical or marginal stage is approached. At this time, depletion of reserves is originated, and biochemical changes appear, but still without clinical expression. Value of understanding physiopathogenic changes occurring during nutritional unbalanced state for a better interpretation of clinical, anthropometric, biochemical and functional findings which should take place in further stages of malnutrition evolution, and for a more accurate diagnosis and, therefore, for an adequate treatment, is outlined.

#### RÉSUMÉ

Amador García, M.; M. P. Hermelo. *Changements physiopathogéniques pendant l'évolution de la dénutrition protéico-énergétique. I. Période prépathogénique et stade subclinique ou marginal.* Rev Cub Ped 55: 6, 1983.

Des considérations sont faites à propos de la définition de dénutrition protéico-énergétique et des trois périodes évolutives qui la caractérisent: la prépathogénique, la pathogénique et la post-pathogénique. Les caractéristiques de la période prépathogénique sont décrites et l'on envisage le premier stade de la période pathogénique: le subclinique ou marginal, où s'origine la déplétion des réserves et apparaissent les changements biochimiques, mais encore sans traduction clinique. Il est souligné la valeur de la connaissance des changements physio-pathogéniques qui surviennent pendant l'établissement du déséquilibre nutritionnel, pour une meilleure interprétation des trouvailles cliniques, anthropométriques, biochimiques et fonctionnelles qui se réalisent au cours des étapes ultérieures de l'évolution de la dénutrition, ainsi que pour un diagnostic plus précis, donc pour un traitement plus adéquat.

#### BIBLIOGRAFIA

1. WHO and FAO: Food and nutrition terminology: definition of selected terms and expressions in current use. (Compiled with the contribution of the IUNS). WHO (NUTR/73.2), Geneva, 1973.
2. Petros Barzazian, A.: Foreword. In: Prevention in Childhood of Health Problems in Adult Life. F. Falkner Ed., WHO, Geneva, 1980. Pp. VII-IX.
3. Puffer, R. R.; C. V. Serrano: Patterns of Mortality in Childhood. PAHO. Scientific Publications No. 262, Washington, 1973.
4. Doudou, T. A.; J. C. Waterlow: Biochemical tests of marginal protein deficiency in the rat. Proc Nutr Soc 34: 42A, 1975.

5. Béhar, M.: Appraisal of the nutritional status of population groups. In: Nutrition in Preventive Medicine. G. H. Beaton and J. M. Bengoa, Ed. WHO Monograph Series No. 62. Geneva, 1976. P. 556-575.
6. Golden, M. H. N.: Transport proteins as indices of protein status. *Am J Clin Nutr* 35: 1159, 1982.
7. Cooper, A.; W. C. Heird: Nutritional assessment of the pediatric patient including the low birth weight infant. *Am J Clin Nutr* 35: 1132, 1982.
8. Smith, F. R. y cols.: Plasma vitamin A, retinol-binding protein and prealbumina concentrations in protein-caloric malnutrition. III— Response to varying dietary treatments. *Am J Clin Nutr* 28: 732, 1975.
9. Reeds, P. J.; A. A. C. Laditan: Serum albumin and transferrin in protein-caloric malnutrition. *Br J Nutr* 36: 255, 1976.
10. Whitehead, R. G.; J. D. L. Froom; E. M. E. Poskitt: Value of serum albumin measurements in nutritional surveys: a reappraisal. *Lancet* 2: 287, 1971.
11. Samonds, K. W.; D. M. Hegsted: Protein deficiency and energy restriction in young cebus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 1600, 1978.
12. James, W. P. T.; A. M. Hay: Albumin metabolism: effect of the nutritional state and the dietary protein intake. *J Clin Invest* 47: 1958, 1968.
13. Forse, R. A.; H. M. Shizgal: Serum albumin and nutritional status. *JPEN* 4: 450, 1980.
14. Wahlquist, M. L. y col.: Effect of zinc supplementation on serum albumin and folic acid concentrations in a group of hypoalbuminaemic aged persons. In: Recent Advances in Clinical Nutrition. A. Howard and I. Baird MCL, Ed., Vol. I. John Libbey, London, 1981. Pp. 83-84.
15. Peters, J. P.: Malnutrition and edema. *Nutr Rev* 8: 33, 1950.
16. Kudličková, V.; V. Kudličková: Albumin reserves as an indicator of protein nutritional status in man. *Nutr Rep Internat* 8: 111, 1973.
17. Muhilal, H.; J. Glover: Effects of dietary deficiencies of protein and retinol on the plasma level of RBP in the rat. *Br J Nutr* 32: 549, 1974.
18. Large, S. y cols.: The early changes in retinol-binding protein and prealbumin concentrations in plasma of protein-energy malnourished children after treatment with retinol and an improved diet. *Br J Nutr* 43: 393, 1980.
19. Shetty, P. S. y cols.: Rapid turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* 2: 230, 1979.
20. Delpeuch, F.; A. Cornu; P. Chevalier: The effect of iron-deficiency anaemia on two indices of nutritional status, prealbumin and transferrin. *Br J Nutr* 43: 375, 1980.
21. Saunders, S. J.; A. S. Truswell; J. D. L. Hansen: Plasma free amino acid patterns in protein-caloric malnutrition. *Lancet* 2: 795, 1967.
22. Whitehead, R. G.; R. F. A. Dean: Serum amino acids in kwashiorkor. II—An abbreviated method of estimation and its application. *Am J Clin Nutr* 14: 320, 1964.
23. Singh, P. I.; S. C. Sood; A. S. Saini: Plasma non-essential to essential amino acid ratio in marasmus. *Am J Clin Nutr* 26: 484, 1973.
24. Hermelo, M. P.; J. Bacallao: Concentración plasmática e intraeritrocitaria de aminoácidos totales. Su posible aplicación al diagnóstico de la desnutrición marginal. *Rev Cub Ped* 49: 547, 1977.
25. Hermelo, M. P.: Relación aminoácidos no esenciales/esenciales en plasma y eritrocito y sus proporciones relativas en niños normales y con valores medios de peso para la talla y con valores limítrofes con estados de mala nutrición. *Actas I Jornada Nacional de Nutrición*. Santiago de Cuba, 1976.
26. Illnait, J. y cols.: Relación intraeritrocitaria entre aminoácidos no esenciales y esenciales. Influencia de una sobrecarga de glucosa. *Rev CENIC* 5: 35, 1974.

27. *Coward, W. A.*: The erythrocyte membrane in kwashiorkor. *Br J Nutr* 25: 145, 1971.
28. *Salem, S.; S. M. Hegazi; S. R. Morcos*: Experimental protein-energy deficiency in rats. Ratio of serine + glycine to threonine as an index of deficiency. *Br J Nutr* 29: 113, 1973.

Recibido: 22 de marzo de 1983

Aprobado: 25 de abril de 1983

*Prof. Manuel Amador Garcia*

Hospital pediátrico "William Soler"

Avenida San Francisco No. 13112, Ciudad de La Habana 8.