

MALARIA EN NIÑOS: DISCUSION DE ALGUNOS ASPECTOS CLINICOS, DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS

MARIA ISABEL MEDINA,* CARLOS A. ESPINAL,* ARIEL E. ARIAS,*
OSCAR AVELLANEDA,** ROBERTO BAENA.**

Se describen 3 casos de malaria en niños incluyendo el diagnóstico y tratamiento, la evolución y las complicaciones. El primer caso corresponde a una lactante menor con un avanzado estado de desnutrición y una infección post-transfusional por *Plasmodium vivax*. La respuesta a la cloroquina no fue adecuada requiriendo 2 ciclos adicionales para eliminar los parásitos circulantes. El segundo caso describe un neonato de 25 días de edad con una infección por *Plasmodium vivax* cuyo mecanismo de transmisión pudo ser transplacentario aunque no se descartó la transmisión natural. La madre fue positiva para *Plasmodium vivax* durante el embarazo y puerperio. El paciente presentó además un metahemoglobinemia como complicación del tratamiento con primaquina. Finalmente se presenta el caso de un escolar con una malaria por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina tratada en forma inadecuada con 4 esquemas terapéuticos diferentes, que incluyen quinina intravenosa, trimetoprim-sulfametoxazol y sulfadoxina-pirimetamina.

INTRODUCCION

La malaria presenta cuadros clínicos muy diversos que dependen del estado inmune del individuo, la virulencia de las cepas del *Plasmodium* y la susceptibilidad individual para manifestar ciertas complicaciones de la enfermedad. La forma de transmisión también es un factor importante, ya que en la malaria post-transfusional que se presenta en individuos no inmunes la multiplicación del parásito es muy rápida y se desarrollan parasitemias elevadas en muy corto tiempo (1).

Las manifestaciones clínicas han sido estudiadas tradicionalmente en adultos. Hay menos información en los niños especial-

mente en el lactante menor y en el neonato, en los cuales los procesos infecciosos son en general más severos y comprometen rápidamente varios órganos y sistemas (2). Este artículo describe tres casos de malaria en niños observados en el Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos que presentaron diversos tipos de complicaciones durante el curso clínico y tratamiento de la enfermedad.

Descripción de casos clínicos

Caso No. 1

Paciente de dos meses de edad, de sexo femenino, producto del primer embarazo que cursó sin complicaciones. Durante el

* Grupo de Malaria, Instituto Nacional de Salud. A.A. 80080, Bogotá, Colombia.

** Residentes de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos.

segundo mes de gestación la madre visitó la población de Puerto Lleras en el departamento del Meta, zona de alta transmisión de la malaria, sin manifestar posteriormente evidencia clínica de enfermedad. El parto fue atendido en un hospital de Bogotá. La paciente se hospitalizó a los siete días de nacida por un posible cuadro de bronconeumonía.

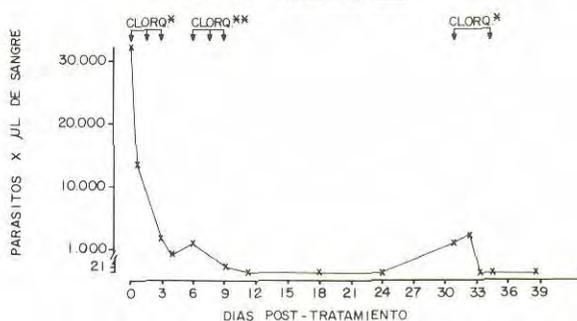
Recibió tres transfusiones de sangre completa de donantes desconocidos y antibióticos; fue dada de alta tres días después de la última transfusión. Una semana después fue remitida de un Centro de Salud por presentar palidez mucocutánea y soplo cardíaco. Al examen físico peso 1.600 gr., midió 43 cms, tenía una frecuencia cardíaca de 160/min, respiratoria de 34/min y temperatura de 36,8°C, presentaba marcada palidez mucocutánea, inadecuado desarrollo pondo-estatural, dificultad respiratoria y soplo sistólico G IV/VI. Se encontró esplenomegalia palpable a 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo. Se hizo una impresión diagnóstica de desnutrición GII, síndrome anémico para estudio y cardiopatía congénita. Cardiología interpretó el cuadro como un ductus arterioso persistente con C.I.V. En el extendido de sangre periférica, inicialmente se encontró *Plasmodium falciparum* que revisado posteriormente en el Instituto Nacional de Salud se interpretó como un *Plasmodium vivax* con un recuento de 35.280 parásitos/ μ l de sangre. Los exámenes paraclínicos más importantes así como el curso de la parasitemia pueden observarse en el Cuadro No. 1 y en la Figura No. 1. Se inició tratamiento con cloroquina P.O a la dosis total de 25 mg/kg repartida en 48 horas y primaquina, 0,3 mg/kg/día por 14 días. Cuatro días después de iniciado el tratamiento presentó ictericia grado III. Se decidió suspender la primaquina hasta aclarar la etiología de la ictericia, la cual disminuyó notoriamente dos días después. Los hemoparásitos continuaron positivos a los siete días postratamiento con un recuento de 1.320p/ml de sangre por lo cual se inició un segundo ciclo de cloroquina a la dosis de 5mg/kg/día por tres días. Los hemoparásitos se negativizaron 3 días después de este segundo ciclo pero a los veinte días reaparecieron en la gota gruesa de control

CUADRO Nº 1
EXAMENES PARACLINICOS EN EL CASO Nº 1
(PLASMODIUM VIVAX)

FECHA	PARASITOS POR μ L DE SANGRE	HEMATO CRITO	BILIRRUBINAS		TGP*	TGO**	FA***
			DIRECTA	TOTAL			
11-08-83	35 280	24 %					
16-08-83	1 200	30 %	17 15	23 18	27	48	80 8
19-08-83	1 320	44 %	6 45	7 25	ND	ND	ND
23-08-83	Ng	41 %	3 07	3 78	30	45	198 2
12-09-83	1 320	34 %					
13-09-83	2 040	34 %					
14-09-83	Ng	28 %					

* Transaminasa glutámico-piruvico Control normal hasta 12 UI/L
 ** Transaminasa glutámico-oxalacetica Control normal hasta 12 UI/L
 *** Fosfatasa alcalina Control normal 15-69 UI/L
 Ng Negativo para hemoparásitos
 ND No determinado

FIGURA Nº 1
Caso Nº 1 - *Plasmodium vivax*



* Cloroquina 25 mg/kg V.O dosis total x 8 días
 ** Cloroquina 5 mg/kg/día V.O x 3 días
 X—X Parásitos por μ l de sangre

con un recuento de 1360p/ml. Se inicio un tercer ciclo de cloroquina a la dosis total de 25mg/kg en 48 horas eliminándose así la parasitemia circulante al segundo día de tratamiento. Durante el curso clínico el soplo cardíaco desapareció. Fue dada de alta 10 días después con control por consulta externa del hospital y control parasitológico en el Instituto Nacional de Salud. El Cuadro No. 2 muestra los valores de anticuerpos antimaláricos de la paciente demostrados por la técnica de inmunofluorescencia indirecta.

COMENTARIO

La paciente además de tener muy bajo peso para su edad presentó una infección por *Plasmodium vivax* con un recuento alto de parásitos por μ l de sangre. El origen de la infección fue posiblemente post-transfusional. La madre, aunque visitó el área malarica durante el segundo mes de gestación, no presentó signos ni síntomas de

CUADRO N° 2

ANTICUERPOS ANTIMALARICOS (I.F.I. *)
 EN EL CASO N° 1
 (PLASMODIUM VIVAX)

INMUNO- GLOBULINAS	I.F.I. *
IgG	NEGATIVO
IgM	80

*: Expresión valor recíproco. Antígeno: *P. falciparum* ^{est}

la enfermedad. Es muy frecuente observar gotas gruesas positivas para *Plasmodium* en los exámenes post-parto tomados a mujeres que han desarrollado infecciones crónicas no demostrables en sangre periférica (3). Sin embargo, gotas gruesas seriadas post-parto tomadas a la madre de la paciente siempre fueron negativas así como los anticuerpos antimaláricos de IgG e IgM evaluados por la técnica de la inmunofluorescencia indirecta. Aunque la determinación de anticuerpos se hizo utilizando antígenos de *Plasmodium falciparum* la reacción cruzada con sueros de pacientes infectados con *Plasmodium vivax* muestra una frecuencia del 90-95% (4).

El Cuadro No. 2 muestra que la niña tenía IgM positivas en un título de 1:80 y las IgG negativas, resultados que indican la presencia de una infección activa reciente y que además no hubo paso transplacentario de IgG antimaláricas confirmando la ausencia de infección en la madre. El curso post-tratamiento de la infección (Figura No. 1) fue inesperado debido a que la paciente aun presentaba parásitos circulantes en el día siete a pesar de recibir las dosis adecuadas de cloroquina. Aún más llamativo es el hecho de que 20 días después de un segundo ciclo de cloroquina con 5mg/kg/día presentó un tercer pico de parasitemia requiriendo un ciclo completo adicional de 25mg/kg. El curso de la parasitemia corresponde a una recrudescencia y no a una recaída de la infección debido a que las formas hepáticas de evolución lenta del parásito conocidas como hipnozoitos (5) están presentes únicamente cuando la infección es adquirida en forma natural a

través de mosquitos infectados. Una inadecuada utilización de la droga en su absorción, metabolismo o excreción debido al estado nutricional e inmadurez de la paciente es una de las posibles explicaciones para este curso anormal de la infección por *Plasmodium vivax*.

Caso No. 2.

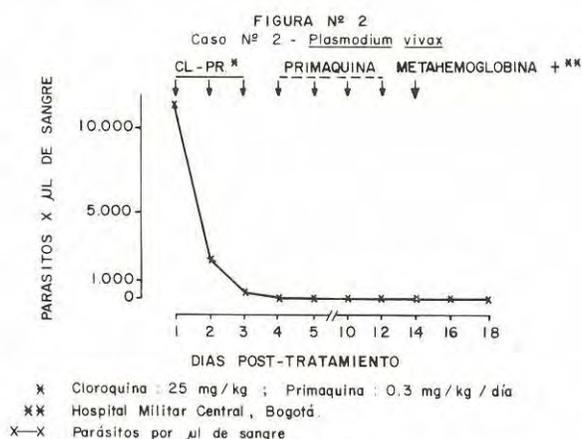
Paciente de 25 días de edad de sexo masculino, natural y procedente de Puerto Rico, Caquetá, producto del segundo embarazo que cursó con malaria diagnosticada y tratada durante el tercer mes de gestación. La madre continuó sintomática hasta el momento del parto sin recibir tratamiento adicional específico. El parto fue atendido en la casa. El paciente fue llevado a un hospital de la región al tercer día de nacido por un cuadro de obstrucción intestinal y con diagnóstico de ano imperforado bajo se practicó colostomía epigástrica. Posteriormente fue remitido a Bogotá para ser sometido a anoplastia que se realizó sin complicaciones. A los tres días de la cirugía se dio salida del hospital y reingresó tres días después por palidez mucocutánea, dificultad respiratoria y cianosis. Al examen físico pesó 3.4kg, se encontraba somnoliento y con signos de dificultad respiratoria. La frecuencia cardíaca era de 140/min, respiratoria de 36/min y temperatura de 37°C; presentaba además palidez mucocutánea, colostomía epigástrica funcionando y esplenomegalia palpable 4 cm por debajo del recorde costal izquierdo. Se hizo una impresión diagnóstica de bronconeumonía, ano imperforado bajo corregido, paludismo y sepsis. Los exámenes de laboratorio así como la evolución de la parasitemia se observan en el Cuadro No. 3 y en la Figura No. 2. Los hemoparásitos iniciales fueron positivos para *Plasmodium vivax* con recuento de 11.610/ μ l de sangre. Se inició tratamiento con cloroquina a la dosis total de 25 mg/kg repartida en 48 horas y primaquina 0.3mg/kg/día por 14 días. Su evolución fue satisfactoria y los hemoparásitos se negativizaron a los tres días. Nueve días después de iniciada la primaquina, se acentuó la palidez mucocutánea con cianosis perioral sin signos de dificultad respiratoria. Con diagnóstico de metahemoglobinemia

CUADRO Nº 3

EXAMENES PARACLINICOS EN EL CASO Nº 2
(PLASMODIUM VIVAX)

FECHA	HEMOFASIS	HEMOGLOBINA	HEMATOCRITO
03-09-83	11.610	7 gm	27 %
04-09-83	2.250	13.6	41 %
05-09-83	21	N.D.	42 %
08-09-83	Ng	13.3	42 %
12-09-83	Ng	10	30 %

ND: No determinado
Ng: Negativo para hemoparásitos



secundaria a la primaquina, se enviaron muestras de sangre al laboratorio de hematología del Hospital Militar Central para determinar los niveles sanguíneos de metahemoglobina, que fue informada como positiva. Se suspendió la primaquina y se le inició tratamiento con vitamina C y oxígeno. Después de la aplicación de azul de metileno por vía intravenosa, el paciente presentó paro cardiorespiratorio que respondió adecuadamente a las maniobras de reanimación. La evolución clínica y parasitológica fue satisfactoria. El cuadro No. 4 muestra los valores de los anticuerpos antimaláricos del paciente demostrados por la técnica de inmunofluorescencia indirecta.

COMENTARIO

Este paciente de 25 días de edad procedente de una de las más importantes zonas endémicas del país que presentó una infección por *Plasmodium vivax* adquirida a través de la picadura de mosquitos

infectados o por vía transplacentaria ya que la madre aún presentaba 760 parásitos/ μ l de sangre a los 25 días post-parto. No puede descartarse la infección natural con esporozoitos debido a que el paciente permaneció durante tres días después del parto en la zona malárica donde existe el antecedente epidemiológico de enfermedad de la madre. Las IgG e IgM positivas (Cuadro Nº 4) indican anticuerpos transplacentarios e infección activa respectivamente. El curso de la infección (Figura Nº.2) muestra una respuesta adecuada al tratamiento establecido con descenso de la parasitemia en 3 días. Sin embargo, después de las primeras dosis de primaquina el paciente presentó una metahemoglobinemia, sin cuantificación del proceso oxidativo. La cianosis de piel y mucosa desapareció 3 días después de la suspensión de la medicación. La metahemoglobinemia puede resultar por la exposición a drogas o a químicos que aceleren la oxidación de la hemoglobina más allá de la capacidad de los mecanismos reductores, por deficiencia de la NADH-metahemoglobina reductasa o por la presencia de una anomalía estructural en la molécula de la hemoglobina que la haga más susceptible a la oxidación (6). La metahemoglobinemia se manifiesta clínicamente por cianosis generalizada y una cantidad tan pequeña como 1.5 mg% puede ser cuantificada. Los síntomas son atribuibles a la hipoxia y la severidad de los mismos depende de la rapidez con que se desarrolle la metahemoglobinemia y la capacidad del sistema cardiovascular y respiratorio del paciente para adaptarse a la hipoxia (6). En la metahemoglobinemia adquirida, la cianosis desaparece espontáneamente 24 a 72 horas después de suspendido el medicamento. El azul de metileno a la dosis de 1-2 mg/kg intravenoso lento es la droga de elección. El ácido ascórbico es de poco o ningún valor en el tratamiento de la entidad, pero si lo es cuando la causa de la metahemoglobinemia se debe a la deficiencia de NADH-metahemoglobina reductasa o a una anomalía estructural de la hemoglobina (6). Durante el tratamiento el hematocrito puede disminuir aunque no haya parásitos circulantes debido posiblemente a mecanismos autoinmunes (7, 8).

CUADRO Nº 4

ANTICUERPOS ANTIMALARICOS (I.F.I. *)
EN EL CASO Nº 2 Y EN LA MADRE
(PLASMODIUM VIVAX)

INMUNO- GLOBULINAS	I.F.I.*	
	PACIENTE	MADRE
IgG	40	80
IgM	80	20

* : Expresión valor recíproco. Antígeno: P. falciparum est.

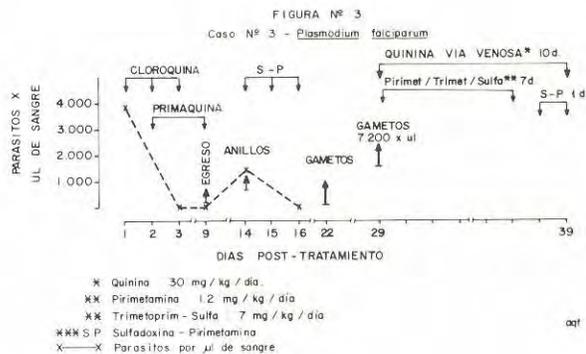
Caso 3

Paciente de 8 años de sexo masculino, natural y procedente de San Vicente del Caguan, Caquetá, que consultó por presentar fiebre no cuantificada de 30 días de evolución, escalofríos, náuseas, vómito de contenido alimenticio y cefalea global. Fue llevado a un hospital de la región donde recibió una ampolla de Repal® (cloroquina 100 mg.) antipiréticos y antieméticos sin mejoría alguna por lo cual fue trasladado a Bogotá. Al examen físico se encontró un paciente en aceptable estado general, con palidez mucocutánea, peso de 23.5kg, la frecuencia cardíaca era de 120/min, respiratoria de 30/min, una temperatura de 38°C, esplenomegalia palpable a 2 cm por debajo del recorde costal izquierdo. Se hizo una impresión diagnóstica de paludismo y síndrome febril prolongado. El cuadro hemático mostró 8,9 gr% de hemoglobina, un hematocrito de 28%, anisocitosis, poiquilocitosis e hipocromia, y velocidad de sedimentación globular de 63mm/h. El leucograma fue informado como normal. La gota gruesa reveló *Plasmodium falciparum* con recuento de 3.900p/μl de sangre. Se inició tratamiento con cloroquina 5mg/Kg/día durante 2 días por vía intramuscular y líquidos parenterales además de primaquina 7.5 mg/día durante 7 días. Al segundo día de tratamiento se cambió la cloroquina a la vía oral, a la dosis inicial de 300 mg y 150 mg a las 6 horas. Egresó a los 9 días de hospitalización por mejoría clínica, con hemoparásitos negativos. Quince días después asistió a consulta externa por presentar cuadro febril (39.5°C) y escalofríos. Se encontró un paciente febril con polo

esplénico palpable. Se interpretó como una recrudesencia de su infección malárica y se le tomó gota gruesa y extendido de sangre periférica. El resultado de la gota gruesa dos días después mostró formas anulares de *Plasmodium falciparum*. Se formuló con pirimetamina mg/kg/día y sulfadoxina 15 mg/kg durante 3 días. En un nuevo control ocho días después, se encontraba asintomático, pero continuaba con 7.200 gametocitos/μl de sangre y no se observaron eritrocitos parasitados. Se hospitalizó nuevamente con la impresión diagnóstica de paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a los esquemas establecidos. Se inició tratamiento con quinina 30 mg/kg/día I.V., pirimetamina 1.2 mg/kg/día y trimetoprim-sulfametoxazol, (Bactrim®) asociación que se administró durante 10 días. Al décimo segundo día se suspendió el Bactrim®, la pirimetamina y la quinina y se administró una dosis única de Falcidar® (Sulfadoxina 1.500 mg-pirimetamina 75 mg). Evolucionó satisfactoriamente y fue controlado en la consulta externa del hospital. La figura No. 3 muestra la evolución parasitológica y los tratamientos administrados durante su hospitalización.

COMENTARIO

Este caso ilustra el uso inadecuado de las drogas antimaláricas en un paciente con una infección por *Plasmodium falciparum* (Figura No. 3). La infección inicialmente tratada con cloroquina y primaquina mostró una resistencia R I ya que hubo reaparición de los parásitos en sangre periférica en el día vigésimoprimerò. Después del tratamiento satisfactorio con sulfadoxina-pirimetamina aparecieron los gametocitos



como es lo usual después de la fase aguda de la infección. Debe recordarse que los gametocitos representan las formas sexuales del parásito que infectan a los anofelinos vectores y no tienen ninguna significación clínica; por lo tanto no requieren tratamiento con los esquizotomicidas sanguíneos utilizados en el control de la parasitemia circulante. Esquemas terapéuticos como los presentados en la figura No. 3 no tienen justificación alguna y por el contrario pueden ocasionar complicaciones iatrogénicas por el uso prolongado e inadecuado de las drogas antimaláricas. La administración prolongada por vía parenteral de quinina puede desencadenar el síndrome de cinchonismo caracterizado por cefalea, vómito, fotofobia y tinnitus. Asimismo las altas dosis de trimetoprim, sulfas y pirimetamina pueden conducir a una anemia megaloblástica por deficiencia del ácido fólico especialmente en pacientes con alteraciones nutricionales previas.

Los gametocitos de *Plasmodium falciparum* deben tratarse con gametocidas

del tipo de las 8-aminoquinolinas, como la primaquina, en una dosis única para el adulto de 30-45 mg. y para niños de 0.6-0.9 mg/kg. Estas dosis son suficientes para esterilizar los gametocitos y aunque no desaparezcan de la circulación periférica, no serán infectantes para los mosquitos vectores (9).

Es nuestro interés resaltar los siguientes puntos como conclusiones prácticas para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes pediátricos infectados con malaria. Aunque la infección aguda por *Plasmodium* cursa generalmente con esplenomegalia discreta, en los tres casos este fue uno de los signos que fundamentaron la sospecha diagnóstica. Una adecuada historia clínica con los antecedentes epidemiológicos de infecciones especialmente en la madre, puede orientar hacia el diagnóstico específico de la malaria. La certeza de la especie de *Plasmodium* infectante es importante para iniciar el tratamiento. En el Cuadro No. 5 se resumen los esquemas terapéuticos para la malaria en niños. La quinina en los casos severos y

CUADRO Nº 5

TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN NIÑOS

1. *P. vivax* :

Cloroquina 25 mg/kg dosis total V.O.

(10 mg/kg inicial, 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 horas).

Primaquina 0.3 mg/kg/día V.O. durante 14 días.

2. *P. falciparum* :

I. Complicado (Malaria cerebral, vómito o diarrea intensos, más de 50000 parásitos/ul).

Diclorhidrato de quinina : 7-10 mg/kg/dosis I.V. cada 8 hs.*

disuelta en solución de dextrosa.

II. No complicado

Sulfato de quinina V.O. 7-10 mg/kg/dosis cada 8 hs. durante 3 días.

ó Amodiaquina 25 mg/kg dosis total repartida en 48 horas.

ó Cloroquina 25 mg/kg dosis total.

Asociaciones para I y II

1- Sulfadoxina 25 mg/kg - Pirimetamina 1.25 mg/kg dosis única.

2- Clindamicina 5-10 mg/kg cada 12 horas durante 7-10 días.

3- Doxaciclina 4 mg/kg/día durante 7 días.

* Cada 24 horas si hay insuficiencia renal o hepática.

oqt

con complicaciones como la malaria cerebral se debe administrar en infusión intravenosa lenta en el curso de 8 horas. En casos de extrema gravedad con altas parasitemias puede administrarse en 2-4 horas conservando la dosis total de 30 mg/kg para 24 horas. La evaluación con la gota gruesa cada 12 a 24 horas durante los primeros 5 días de tratamiento es esencial en el control del paciente y deberá proseguirse dos veces por semana durante el primer mes post-infección. Es importante además determinar la forma de transmisión de la infección porque los casos de malaria por *Plasmodium vivax* adquirida por transfusión no requieren tratamiento con esquizotomicidas tisulares como la primaquina debido a que en estos casos el parásito no presenta la fase hepática (5).

SUMMARY

Malaria infections in children often present difficulties in diagnosis and chemotherapy. Here we describe three cases of malaria with several considerations about the diagnosis, course of infection and post-treatment evolution. The first case was a 2 month old girl with a severe malnutrition and a post-transfusional *Plasmodium vivax* infection. Three different regimens of chloroquine were required to clear the infection. The second case was a 25 day-old boy who developed a *Plasmodium vivax* infection and methahemoglobinemia after treatment with primaquine. The last patient was a 8 year-old boy infected with a chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. After radical treatment with sulfadoxine-pyrimethamine and due to the presence of circulating gametocytes the patient received at the hospital 4 different therapeutic schemes including 10 days of I.V. quinine, sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazol.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar sus agradecimientos a Gladys Cortés y a Patricia Guerra del Grupo de Malaria del INS y al personal del Pabellón de Lactantes y Escolares del Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos por su colaboración en el estudio de pacientes. Este trabajo fue realizado con fondos del Instituto Nacional de Salud y del contrato No. DPE-0453.C-00-2009-00(01) INS/AIBS/AID.

BIBLIOGRAFIA

1. Espinal C.A., Olaya P. ELISA for Malaria in Blood Banks. Aceptado para publicación en el Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1984.
2. Hwuphre, J.H., White, R.G., Immunology for students of Medicine, Third Edition. Blackwell Scientific Publications. Oxford and Edimburgh. 1970. 39.
3. Gilles, H.M., Lawson, J.B., Sibellas, M., Valler, A., and Allan N. Malaria, anemia and pregnancy. Ann. Trop. Med. and Parasitol. 1969. 63: 245.
4. Groot, M., Espinal, C.A., Iregui, M.V., Olaya, P., ELISA and I.F.A. techniques in malaria infected patients. (En preparación).
5. Krotoski, W.A., Collins, W.F., Bray, R.S., Garnham, P.C.C., Cogswell F.B., Gwadz, R.W., Killick-Kendrick, R., Wolf, R., Siden, R., Koontz, L.C., Stanfill, P.S. Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1982. 31: 1291.
6. Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edition. Mc Graw-Hill Book Company. 1977. 1710.
7. Perrin, L.H., Mackey, L.J., Miescher, P.A. The hematology of Malaria in Man. Seminars in Hematology. 1982. 19 (2): 70.
8. Woodruff, A.W., Ansdell, V.F., Pettitt, L.E. Cause of Anemia in Malaria. Lancet Mi 19, 1979. 1 (8125): 1055.
9. Espinal, C.A., Drogas antimalaricas. Serie de notas técnicas No. 7. Instituto Nacional de Salud, 1982.