



PROGRAMA

Miércoles 15 de octubre de 2014
19:00 horas

Auditorio de la Academia Nacional de Medicina

Presentación del trabajo de ingreso:

El tiempo de evolución de la fiebre como indicador
de la etiología del síndrome febril de origen oscuro
Cuauhtémoc Raúl Ariza Andraca

Comentario oficial:

Adolfo Chávez Negrete

SESIÓN CONJUNTA CON EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

SIMPOSIO:

**APORTACIONES RECIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

Coordinador

Gerardo Gamba Ayala

Introducción

Gerardo Gamba Ayala

**Regulación del crecimiento celular como potencial
tratamiento del cáncer de mama**

Fernando Larrea Gallo

Biomarcadores en lupus neuropsiquiátrico

Luis Llorente Peters

**Programa de prevención a nivel comunitario
de enfermedades crónicas no transmisibles**

Carlos Alberto Aguilar Salinas



Vasorreactividad cerebral y encefalopatía hepática

Aldo Torre Delgadillo*

Modelo para identificar factores genéticos y ambientales asociados a defectos genéticos

Osvaldo M. Mutchinick

Discusión

* Por invitación

Inicia la sesión en punto de las 19:00 hrs. con la presentación del video de Protección Civil. Posteriormente el Dr. Enrique Ruelas presidente de nuestra corporación da la palabra al Dr. Cuauhtémoc Raúl Ariza Andraca para que presente su trabajo de ingreso titulado "El tiempo de evolución de la fiebre como indicador de la etiología del síndrome febril de origen oscuro". El Dr. Ariza comienza agradeciendo a la ANM y comenta sobre los médicos que definieron y caracterizaron a la fiebre de origen oscuro (FOO) como fueron los doctores Osler y Petersdorf quienes hablaron sobre el concepto como fiebre de ≥ 38.3 °C de por lo menos 3 semanas de duración y sin diagnóstico después de exámenes básicos generales. Continúa mencionando un breve resumen de antecedentes de la FOO destacando los retos del diagnóstico por su multicausalidad, comportamiento atípico de las enfermedades, epidemiología cambiante, iatrogenia, entre otros, por lo que se requiere contar con indicadores adecuados. La propuesta para facilitar este diagnóstico va desde diagramas de flujo, estudio por etapas, el tipo de paciente, etc., y ninguna de ellas han aceptado totalmente las propuestas por lo que el objetivo del estudio fue ver si existía una relación entre la etiología y el tiempo de evolución de la fiebre en los pacientes, para ello se realizó un estudio ambispectivo analizando expedientes de tres hospitales con una muestra de 100 pacientes con criterios de FOO clásica, les investigaron datos demográficos, clínicos, de laboratorio, de imagen e histológicos y se relacionó el tiempo de evolución con la etiología. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos, el 1 con fiebre mayor de 30 días, el 2 de 31 a 60 días el 3er grupo de 61 a 90 días y el cuarto con más de 90 días de fiebre. Fueron 54 hombres y 46 mujeres con edad promedio de 40.7. Los resultados muestran que los de grado 4 fueron más frecuentes en el 41% seguido del 2do grupo con 33%. La etiología fue principalmente infecciosa 52% seguido de inflamatoria no infecciosa en el 25%, neoplasias en el 19%, entre otras. El procedimiento diagnóstico más empleado fueron los frotis, serología cultivos bacterianos, biopsia, estudios inmunológicos, ultrasonido, hasta estudios de PET-CT (2%). Los OR fue la edad menor de 55 años para infecciosas, y más de 55 años de enfermedad inflamatoria. Con relación al tiempo de duración menor de 60 días con las infecciosas y más de 61 días en neoplasias. Concluye que ciertos tiempos de



evolución de la FOO orientan a su etiología. Que la FOO con evolución menor a 60 días sugiere etiología infecciosa y con evolución mayor a 61 días sugiere neoplasia maligna. Existe una correlación negativa entre FOO con evolución menor de 60 días y neoplasia. Que se requiere investigar otros indicadores que orienten a la etiología de la FOO y faciliten su diagnóstico. Continúa el Dr. Adolfo Chavez Negrete para hacer el comentario oficial, quien además de agradecer comenta que la fiebre ha sido una manifestación de estudio desde la época de Hipócrates. Hoy día se dice que la FOO es el resultado de padecimientos poco frecuentes o inusualmente de diagnósticos ordinarios. En un estudio multicéntrico publicado en el NEJM se presenta una gráfica con la distribución de diagnósticos donde a pesar de la tecnología más del 50% de las fiebres prolongadas se quedan sin diagnóstico. El trabajo del Dr. Raúl entonces es adecuado al relacionar su propuesta en la duración más que en las características propias de la fiebre. Describe brevemente los resultados ya presentados por el Dr. Ariza así como las conclusiones. Lo felicita por su trabajo.

El Dr. Ruelas da la bienvenida al Dr. Ariza a la ANM y posteriormente da la palabra al Dr. Gerardo Gamba para que coordine la Sesión conjunta con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán titulado "Aportaciones recientes del INNSZ". El Dr. Gamba comenta que este sería la continuación del simposio del año anterior y menciona los temas que fueron abordados. Posteriormente presenta los trabajos en esta sesión así como sus ponentes. Menciona también el informe general de CONACyT 2012 donde muestra el INNSZ su impacto en los trabajos publicados que es de 4.7 en relación a las citas con el número de publicaciones por debajo solo de Instituto Mexicano de Petróleos.

En el uso de la palabra, el Dr. Fernando Larrea Gallo comienza su presentación titulada "Regulación del crecimiento celular como potencial tratamiento del cáncer de mama" mencionando aspectos sobre el departamento de biología de la reproducción. Presenta una revisión publicada sobre el rol de la vitamina D en reducir el riesgo de cáncer y progresión. Ellos también tuvieron el interés de la vitamina D y explica las razones de ello, señalando que las células en el cáncer cérvico uterino tienen un canal iónico de potasio conocido como hEAG1 y cuya función es también en el crecimiento celular, y algunas células también lo expresan, y es considerado un oncogén, por ello su pregunta de investigación fue si realmente hEAG1 es el blanco del calcitriol y qué efectos tiene la coadministración de calcitriol con un inhibidor de la actividad de EAG1. Lo que estudiaron fue en células de cáncer de mama y cervico uterino investigando dos interacciones farmacológicas entre el astemizol y el calcitriol y ver la regulación de la proliferación celular en un modelo *in vivo* en ratones a quienes se les administró estos compuesto y lo observado fue que la combinación de ambos disminuyó en forma significativa el crecimiento celular, indicando que el calcitriol regula la proliferación celular por este canal y más recientemente demostraron que interactúa con elementos de respuesta de forma negativa al promotor de hEAG1 por VDR. Otra pregunta es si se el calcitriol restaura la respuesta hormonal en cáncer de mama receptor de

estrógenos negativos; y lo observado fue que efectivamente la presencia de calcitriol restauraba la presencia de esta respuesta. Comenta sobre que pasa en mujeres menopáusicas y la respuesta es que también tiene acción epigenética. Otro estudios muestran que expresión génica en proteínas DICER que afecta en la biogénica de los microRNAs y explica como se lleva a cabo esto, donde la actividad biológica de estas proteínas se evaluaron en micro arreglos de forma diferencial en presencia o ausencia de calcitriol, que aumenta de manera significativa en micro arreglos de M-miniRNAs principalmente el miR-22 y el Mir-296-3p. Concluye que hEAG1 es un marcador tumoral, que el hEAG1, el RE α y modificaciones epigenéticas son blancos de acción del calcitriol para el control del crecimiento celular y que la vitamina D representa una opción segura, económica y accesible para la prevención y tratamiento temprano del cáncer. Finaliza agradeciendo a todos los participantes de su departamento.

Continua el Dr. Luis Llorente Peters con el tema de biomarcadores en lupus neuropsiquiátrico (NP), quien además de agradecer señala que su ponencia es más en busca de los biomarcadores. Menciona antecedentes como los mecanismos patogénicos de las manifestaciones neuro-psiquiátricas atribuibles al lupus eritematoso son desconocidos y que se han propuesto diversos mecanismos patogénicos: vasculares, disfunción neuronal y producción local de mediadores de inflamación, y que no se han identificado marcadores específicos de afección del sistema nervioso atribuidos a lupus eritematoso y las implicaciones fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas. Define el objetivo del trabajo Definir el perfil de citocinas y quimiocinas en líquido cefalorraquídeo de pacientes con: i) lupus eritematoso generalizado (LEG) que presentan manifestaciones neuro-psiquiátricas (NP) graves y ii) LEG con deterioro cognitivo. Estudiaron 42 pacientes con LEG, con manifestaciones graves que requirieron punción lumbar, de ellos 30 consintieron la realización de un nuevo análisis de LCR, seis meses después, para los estudios del protocolo. 40 pacientes con LEG y deterioro cognitivo que consintieron la realización de una punción lumbar para análisis de LCR. Los controles LEG no NP: 16 pacientes con lupus, sin historia de manifestación NP, sometidos a cirugía electiva y bloqueo espinal. LEG ms: 6 pacientes con lupus y meningitis séptica y no autoinmune: 25 pacientes sin enfermedad autoinmune, sometidos a cirugía electiva y bloqueo espinal. Presenta el análisis de citometría de flujo o luminometría y señala las citocinas y quimiocinas estudiadas. Presenta las manifestaciones NP de 42 pacientes fueron crisis convulsivas, cefalea refractaria, estado confusional agudo, enfermedad vascular cerebral entre otras. Presenta los resultados donde de todas las citocinas la IL-6 fue la que presentó resultados significativos. Donde fue más alta en LEG NP que en el resto de grupos. Las CXCL-8 (antes IL8) también fue significativamente mayor en el LEGNP que en los otros con perfiles similares para CCL5, CXCL9, CCL2 y la CXCL10 solo fue diferente con el grupo autoinmune. Posteriormente a los 6 meses después se observó un descenso significativo para todos ellos. En el caso de la evaluación de deterioro cognitivo, se realizó en 40 pacientes donde se agruparon en 7 dominios como atención compleja, memoria, procesamiento visuo-espacial, lenguaje, velocidad psicomotora,

motor y razonamiento). Se definió deterioro cognitivo: -2 DE en 2 o más dominios. Puntaje total: ausente: 0-1, leve: 2-3, moderado: 4-5 y grave: ≥ 6 . Presenta que a CCL2 fue la mayor en LEG con déficit cognitivo moderado grave en comparación de los que no lo tenían. Las otras citocinas no presentaron resultados significativos. Concluye que solo la citocina IL-6 y todas las quimiocinas estuvieron significativamente más elevadas entre los pacientes con lupus NP en comparación con los pacientes con lupus sin manifestaciones NP o sin enfermedad autoinmune. En los pacientes con lupus y meningitis séptica, todas las citocinas y quimiocinas se encontraron significativamente elevadas. Seis meses después de la manifestación neuropsiquiátrica, los niveles de IL-6 y las quimiocinas disminuyeron, alcanzando los niveles de los pacientes con lupus sin manifestaciones NP. Sin embargo, no alcanzaron los niveles de los pacientes sin enfermedad autoinmune. Los pacientes con deterioro cognitivo tuvieron niveles significativamente más elevados de CCL2 en LCR. La IL-6 y quimiocinas en LCR parecen ser indicadores de compromiso del SNC en pacientes con lupus y su cuantificación podría ser útil en el seguimiento de este grupo de pacientes y que los niveles elevados de CCL2 en LCR diferencian a los pacientes con lupus y deterioro cognitivo moderado o grave de aquellos con deterioro cognitivo leve o sin deterioro.

Continúa el Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas con el tema “ Programa de prevención a nivel comunitario de enfermedades crónicas no transmisibles” Comienza comentando que la OMS menciona las 4 intervenciones que deben estar incluidas en el programa de prevención de enfermedades crónicas. Presenta los resultados de un programa comunitario para modificar el estilo de vida en niños por una intervención escolar. Iniciaron el trabajo seleccionando comunidades de <30000 hab, con alta prevalencia de obesidad, y se quedaron con dos comunidades, las que fueron aleatorizadas para comunidad control o caso. Crearon un programa estandarizado donde implementaron actividades como el programa CATCH , modelo basado en competencias, después de adquirir los derechos del material CATCH entrenaron a los profesores, se piloteó el programa en las escuelas, y se implementó un programa de activación física, modificaron los servicios de alimentación y también acciones en el hogar. En lo profesiones de la salud se hicieron múltiples sesiones interactivas basas en casos clínicos por 6 meses, la evaluación del funcionamiento de los equipos, sesiones de reforzamiento mensual por dos años y el registro de escolares y sus familiares referidos de las escuelas. Los resultados de la intervención escolar fue exitoso pues se redujo el consumo de alimentos de contenido alto de grasa y/o carbohidratos, pero no en el aumento de la actividad física, pese a ello se logró una reducción en el índice de masa corporal. Otras variables que se modificaron fueron los conocimientos, se incrementó el número de consultas y con el programa de participantes en las escuelas. El segundo producto es generar una herramienta predictiva de la diabetes y para ello hicieron una cohorte en población mayor de 25 años, inició hace más de 5 años, se incluyó población de diferentes estados y a quienes les evaluaron un antes y un después (en tres años) con desenlaces de diabetes y comorbilidades. Se



seleccionaron 8949 pacientes y encontraron 304 diabéticos. Los resultados fueron las grandes diferencias de los diabéticos incidentes en comparación con sin diabetes y presenta detalladamente todos los resultados encontrados. En el análisis multivariado encontraron muchas variables siendo más importante el síndrome metabólico, en el modelo de predicción fue glucosa, aumento de triglicéridos, IMC y hombres. Muestra el modelo comentando que tienen una predicción aceptable. Concluye mencionando que el INNSZ contribuye para la prevención de diabetes y finaliza dando las gracias.

En el uso de la palabra el Dr. Aldo Torre quien presenta el tema Vasorreactividad cerebral y encefalopatía hepática. Comienza señalando la magnitud del problema pues existe una incidencia anual de cirrosis a nivel mundial 72.3 por cada 100,000 habitantes; 27,000 muertes anuales; prevalencia mundial de 0.15%. En México en el 2000 quinta causa de muerte, la segunda causa entre personas de 35 y 55 años y esto en lo que repercute es que hacia el 2020 habrá 1,498,096 cirróticos; y para el 2050 serán 1,866,613 cirróticos. La prevalencia de EH es del 30 al 45% con un riesgo anual de desarrollo del 20%, prevalencia estimada de EHM del 60 al 84%. Para el año 2020 pacientes con EH 444,209, hacia el 2050 serán 565,984 y con EHM 2020: 888,576, y hacia el 2050 1,258,400. Posteriormente continúa explicando la fisiopatología de la encefalopatía hepática. Donde muestra la integridad del astrocio, músculo, riñón, hígado, intestino, señalando como es esta relación. Enfoca su atención en la glutamina comentando que se considera el caballo de Troya y muestra también su fisiopatología. Señala como actúa el glutamato que principalmente intoxica al astrocito lo que ocasiona el edema de bajo grado. De aquí son las dietas de terapias potenciales para ello. Posteriormente dice que el metabolismo del amonio es controlado por dos enzimas Glutamin sintetasa: Detoxifica el amonio en glutamina y glutamato y la Glutaminasa: Deamida la glutamina y produce amonio. Continúa presentando la fisiopatología que pasa en el SNC presenta imágenes del flujo sanguíneo cerebral y consumo de oxígeno en la encefalopatía hepática demostrando que el metabolismo cerebral de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral disminuido en los pacientes cirróticos con EH y una no relación directa con el amonio cerebral. DAM et al a través de tomografía por emisión de positrones mostraron modificaciones del metabolismo cerebral de oxígeno de 0.73 l mol oxígeno/mL de tejido cerebral/min durante la EH con recobro a 0.91 l mol oxígeno/mL de tejido cerebral/min $p < 0.05$. El flujo sanguíneo cerebral incremento de 0.28 mL a 0.38 mL/min $p < 0.05$. En los pacientes controles no hay modificaciones en los flujos. El amonio arterial al recobro disminuyó 20%, sin modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral del amonio. Presenta como se mide la vasoconstricción y las vías implicadas, El grupo eligió la relación con vasoconstricción cerebral en 60 pacientes: 30 casos y 30 controles, evaluaron la hemodinámica cerebral. Los resultados muestran que los casos tienen mayor índice de pulsatividad, y el índice de retención respiratoria es menor en pacientes cirróticos con EH. El análisis multivariado muestra que el MELD-Na y el TNF tienen mayor riesgo para esos pacientes. Posteriormente comenta que el único tratamiento definitivo de la EH es el trasplante y presenta lo que hicieron con 17 pacientes mostrando que los resultados



en todos los pacientes existió mejoría. Termina comentando sobre las terapias del futuro y con las líneas de investigación que actualmente están siguiendo.

El último en presentar la sesión titulada “Modelo para identificar factores genéticos y ambientales asociados a defectos genéticos” es el Dr. Osvaldo Mutchinick quien comenta que los defectos congénitos afectan a 1 de cada 33 RNV y causan 3,2 millones de discapacidades al año. Al año 270,000 RN fallecen durante los primeros días de vida por defectos congénitos. Los DC pueden ocasionar discapacidades crónicas con gran impacto en los afectados, sus familias, los sistemas de salud y la sociedad y que las MC graves más frecuentes son las malformaciones cardíacas, los defectos del tubo neural y el labio hendido c/s PH donde más del 50% de los DC aislados son de etiología desconocida. Menciona sobre la epidemiología los DCTN, anencefalia y espina bífida, tienen una elevada prevalencia al nacimiento en la población mexicana: 2.75:1,000 (1 en 364 RN), RYVEMCE, 2012, de estos, el mielomeningocele (MMC) constituye el mayor problema asistencial. Señala que la deficiencia de folatos y otras vitaminas del grupo B, en particular la B12 favorecen la ocurrencia de los DCTN. Ciertos genes que participan en el metabolismo de los folatos y metilación han sido identificados como factores de riesgo asociados a los DCTN y al MMC en especial. Señala el desarrollo del tubo neural y en las semanas que ocurre. Al terminar los antecedentes presenta la hipótesis de su trabajo que es si la etiología de una determinada patología en este caso el MMC es multifactorial y la gravedad del defecto está relacionada con una definida predisposición genética en interacción con diversos factores de riesgo ambiental, ciertos modelos para investigar una posible correlación genotipo-fenotipo permitirían identificar el efecto de determinados genes y factores ambientales de riesgo, actuando en forma aislada o en interacción gen-gen y gen-ambiente y explicar en parte la compleja etiología de la enfermedad. Menciona los criterios mínimos para integrar el modelo como son etiología multifactorial de la enfermedad, la variabilidad fenotípica evidente: gravedad, localización, la agregación familiar que sugiera predisposición genética de tipo poligénica, los posibles FR ambientales, nutricionales, reproductivos, maternos y que el modelo incluya una serie de genes candidato y que también incluya una serie de factores ambientales y que permita Investigar posible correlación genotipo-fenotipo. El análisis realizado para probar el modelo fue determinar en una muestra de pacientes con MMC, sus familias y familias control las frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos de 20 variantes de 17 genes candidato que participan en el metabolismo de los folatos, estrés oxidativo y adhesión celular; la presencia de factores de riesgo clínico-genéticos, nutricionales y ambientales; el efecto de las variables mencionadas en forma aislada o en interacción gen-gen y gen-gen-ambiente como posibles factores de riesgo asociados al MMC y la existencia de correlación genotipo-fenotipo para el MMC-alto y el MMC-bajo en relación a las variables a ser analizadas. Se estudiaron 250 familias nucleares (tríos) y como grupo de comparación 250 familias sin antecedentes de MMC. La muestra se reclutó en 15 Centros de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) de 15 diferentes estados del país, se aplicaron encuestas de

antecedentes clínicos genéticos y frecuencia de consumo de alimentos. Se tomaron muestras de sangre periférica o saliva a los pacientes y sus progenitores y de 250 controles. La muestra de casos se estratificó en altos (MMC-A), si tenían compromiso de vertebras torácicas (torácico y tóracolumbar) y MMC bajos (MMC-B), lumbar, lumbosacro y sacro. Los resultados y conclusiones muestran que las las variantes génicas y factores ambientales aislados, excepto obesidad materna, nada aportaron a la identificación de factores de riesgo asociados al MMC; el análisis de PDT mostró diferencias evidentes que muestran patrones de desequilibrio de transmisión alélica distintos para el MMC-A y el MMC-B. La Transmisión preferencial del alelo de riesgo materno sobre el paterno (relación 2:1), fenómeno de difícil explicación, observado en otros estudios que requiere especial investigación. La identificación de correlación genotipo-fenotipo, muestra que debe considerarse este modelo de análisis en DC que presentan expresividad fenotípica variable, manifestación de predisposición genética asociada a la gravedad del padecimiento y los resultados del análisis de interacción gen-gen y gen-gen-ambiente muestran la importancia de este tipo de enfoque en patología multifactorial como la presente y de enfermedades crónicas comunes complejas del adulto

Acto seguido se inicia la sesión de preguntas y comentarios comienza el Dr. Martín German García quien pregunta sobre el factor de transferencia tumoral con el CaCu que se han realizado en otros animales y pregunta que se conoce al respecto y sobre el uso de remedios naturales para los que están en una resaca y que se puede considerar al respecto y la respuesta del Dr. Larrea es sobre la colaboración que tienen con el CINVESTAV y que el trabajo en el canal que mencionó es sobre tiburones, encontrando un marcador temprano en tumores. El Dr. Gamboa pregunta sobre los niveles de calcitrol si su nivel que se alcanza es con una dosis terapéutica fisiológica o farmacológica. El Dr. Larrea contesta que no conoce la manera de determinar el calcitrol directamente y de lo que se mide es del precursor. El Dr. Torre comenta sobre la resaca que no necesariamente es encefalopatía, y ésta no tiene que ver con el amonio circulante y que es cuestión de definiciones. La Dra. Gloria Soberón pregunta sobre el IMC en diabetes y en la detonación de efectos congénitos y si la intervención para revertir estos efectos se basan en la disminución del IMC y si existen datos de que pueden ser reversibles los daños. Se responde que no se puede reducir la masa en los niños pues tiene otros efectos. El programa presentado demostró que lograron reducir el IMC. La Dra. Rafaela Schiavon pregunta sobre la vitamina D y la prevención y sobre el modelo teórico de indicadores de impacto intermedio es el aumento de personas referidas y tratadas y solo el indicador último es disminución de la incidencia de la enfermedad, y pregunta si existen indicadores de proceso intermedio más tangibles. También pregunta sobre la CCL2 sobre la diversidad de los valores en forma individual y que sugerencias se harían para la población en general de acuerdo a los modelos presentados por el Dr. Mutchinick. Se responde que efectivamente existía gran variabilidad de las quimiocinas, sin embargo que la CCL2 es un buen marcador y puede ser un predictor de que puede llegar a una crisis renal.



Hasta el momento los pacientes son muy diferentes entre si y es difícil entonces tener estandarización. También se responde con los desenlaces intermedios que fueron cuidadosos en realizarlos y terminan las respuestas comentando que para prevenir los defectos congénitos es saber planear un embarazo, y que esto es muy difícil, y que se debe dar suplementos con ácido fólico periconcepcional y embarazo planeado y que la fortificación de harinas con ácido fólico es una medida bastante buena para lograr este suplemento y ha logrado una disminución progresiva de los defectos congénitos principalmente la anencefalia. El Dr. Javier Mancilla también felicita la sesión y pregunta sobre las citosinas, que el Lupus es una enfermedad sistémica, sin embargo que se ha investigado sobre el comportamiento en los compartimentos del SNC y compararlo con las citosinas inflamatorias, y observaron que la IL6 es un pirógeno endógeno central y se comporta diferente ante estímulos generales. Las IL8 son también diferentes y que las manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con Lupus podría ser por otras citosinas. Responden que no se tiene mayor información y que la IL6 es la más prevalente con compromiso de SNC y de las otras no conoce si se han estudiado hasta ahora así como el papel que juegan.

Acto seguido el Dr. Enrique Ruelas felicita la sesión y agradece a los ponentes y al coordinador por su participación y da por concluida la sesión a las 20:50 hrs.

Atentamente:

Dra. Elsa Sarti.
Secretaria Adjunta de la ANM.

"La providencia nos ha dado el sueño y la esperanza como compensación a los cuidados de la vida".
V^oStairo (1694-1778) escritor y filósofo francés