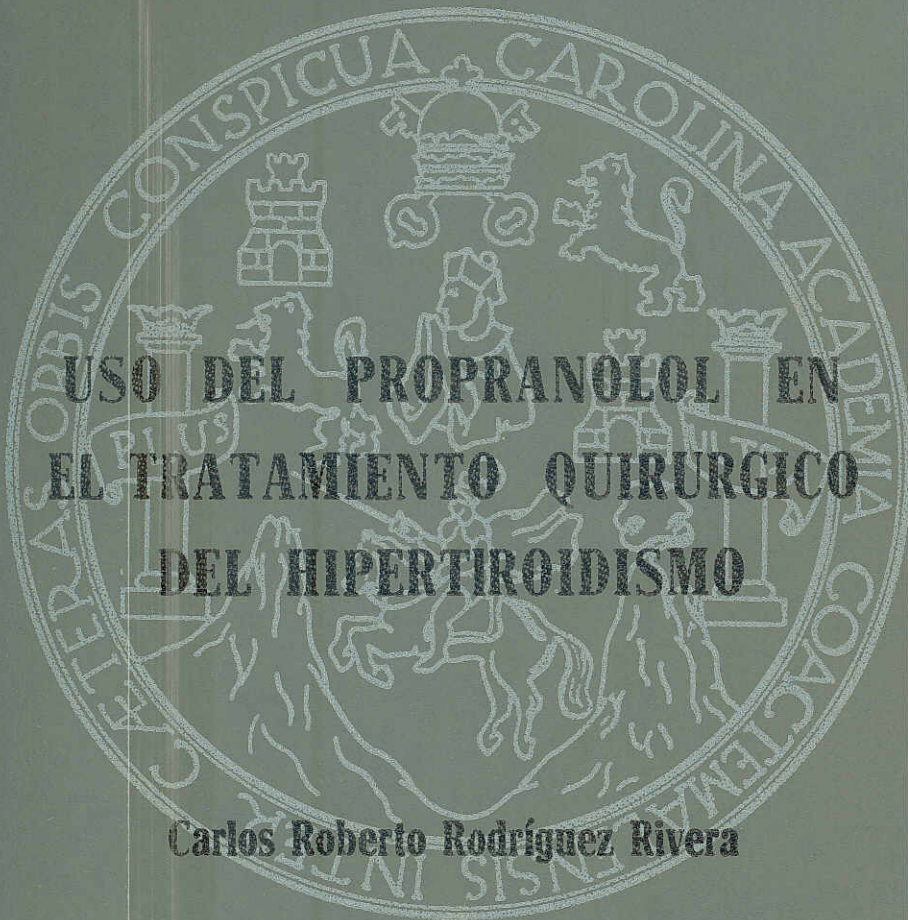
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Médicas



USO DEL PROPRANOLOL EN EL TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL HIPERTIROIDISMO

Carlos Roberto Rodríguez Rivera

PLAN DE TESIS

I INTRODUCCION

II OBJETIVOS

III MATERIAL Y METODOS

a) Breve historia de la Enfermedad de Graves
b) Resumen de la fisiología Tiroidea
c) Sistema de conducción cardíaca
d) Receptores Beta - adrenérgicos
e) El Propranolol
f) Cuadro clínico del Hipertiroidismo

IV PRESENTACION Y RESULTADOS

a) Distribución porcentual del grupo etario
b) Dosis empleada
c) Complicaciones encontradas
d) Pruebas Tiroideas, T3 - T4 Pre - operatorio.
e) Pruebas Tiroideas, T3 - T4 4o. día post - operatorio.
f) Pruebas Tiroideas, T3 - T4 1 mes post - operatorio.
g) Días de tratamiento pre - peratorio.

V CONCLUSIONES

VI BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El hipertiroidismo es una enfermedad que afecta a todas las edades en todas partes del mundo. Es conocida por el médico desde los albores de la ciencia médica y ha sido desde entonces una gran preocupación para muchos galenos é investigadores.

Los adelantos en la materia datan desde el siglo XVII y se han venido acumulando en proporción geométrica desde entonces, teniendose a la fecha los aportes de muchos hombres de ciencia que han enriquecido con su esfuerzo al conocimiento de esta enfermedad.

En la última década ha salido a luz un nuevo aporte, producto del trabajo de investigadores de países europeos y de los Estados Unidos, el cual constituye una innovación en la terapéutica de dicha enfermedad y consiste en el uso de substancias bloqueadoras de los receptores Beta - adrenérgicos.

El presente trabajo de tesis lleva el reporte de 22 casos de hipertiroidismo tratados quirúrgicamente con una de éstas substancias, el propranolol, no pretende ser más que eso, el reporte de 22 casos tratados con esta droga gracias al esfuerzo, dedicación, acuciocidad, estudio é investigación de un hombre, el Doctor Rafaél Minondo Herrera con quien estoy en deuda por el resto de mis días.

OBJETIVOS

1o. Enfocar el aspecto del tratamiento del hipertiroidismo, previa administración pre - operatoria de propranolol mediante el estudio de los casos tratados - con esta droga en la sala 1a. Cirugía de Mujeres del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

2o. Análisis de la edad, dosis empleada, complicaciones, días de tratamiento pre - operatorio, de los casos estudiados.

3o. Análisis de las Pruebas Tiroideas efectuadas en los casos estudiados.

4o. Efectuar una revisión bibliográfica, de la droga empleada.

III MATERIAL Y METODOS

Se efectuó una revisión de literatura sobre el tema para llegar a comprender el mecanismo propuesto para el tratamiento del Hipertiroidismo por método quirúrgico mediante el empleo del Propranolol.

Para presentar los datos de las pacientes tratadas con esta droga, se revisaron las fichas clínicas de 22 pacientes tratadas pre-operatoriamente con propranolol en la Sala 1a. Cirugía de Mujeres del Hospital General San Juan de Dios, buscando generales, edad, historia clínica, antecedentes, diagnóstico clínico, tratamiento, dosis empleada, técnica quirúrgica, evolución, complicaciones.

Además a todos los pacientes se les efectuaron pruebas tiroideas para comprobar el diagnóstico y tener parámetros, de laboratorio comparativamente, en sus fases pre operatorias, 4o. días post - operatoria y al mes post tiroidectomía parcial.

De las Pruebas Tiroideas empleadas en Guatemala para comprobar el Diagnóstico de Hipertiroidismo, se escogió solamente las de Determinaciones de T3 y T4 por considerarlas más fidedignas y confiables.

RECURSOS:

a) Fichas Clínicas de 22 pacientes tratadas en la Sala 1a. Cirugía de Mujeres del Hospital General "San Juan de Dios".

b) Tablas diseñadas para la tabulación de datos.

BREVE HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

El Hipertiroidismo fue descrito por primera vez en el año 1896 por el doctor Caleb Parry como una enfermedad caracterizada por aumento del tamaño del tiroides, dilatación cardíaca, palpitaciones, exoftalmos, y trastornos nerviosos y menstruales.

En el período comprendido entre los años 1835 y 1843, los doctores Graves y Basedow publicaron, separadamente, tratados sobre la enfermedad que ahora lleva sus nombres.

En 1896, Baumann obtuvo un hidrolizado ácido de tejido tiroideo en polvo, que contenía 10 % de yodo y por esta observación se dedujo que el tiroides poseía un gran contenido de ese metal. En 1904 Oswald, al preparar la yodotiroglobulina demostró que la hormona tiroidea es una substancia protéica. En 1915 Kendall aisló por primera vez la Tiroxina y posteriormente, en 1927, Harington y Barger Lissitsky y Michel identificaron la 3, 5, 3 , triyodotironina después de aislarla con métodos cromatográficos del plasma y del tejido tiroide.

FISIOLOGIA DEL TIROIDES

La actividad hormonal de la glándula tiroides es controlada principalmente por la hormona Tirotrópica, también

llamada Hormona Estimulante del Tiroides (H. E. T.) del lóbulo anterior de la hipófisis. La liberación de la Hormona Estimulante del Tiroides de la hipófisis es regulada, en parte, por los centros hipotalámicos y depende generalmente de la cantidad de hormonas tiroideas disponibles para los tejidos.

Una reducción en la disponibilidad de las hormonas estimula la producción de Hormona Estimulante del Tiroides la cual, a su vez, tiende a aumentar la secreción y tamaño de la glándula tiroides. Un exceso de las hormonas tiroideas disponibles tiende a inhibir la secreción de Hormona Estimulante del Tiroides y éste a su vez, reduce la actividad y tamaño de la glándula, constituyendo un sistema de retroalimentación.

El primer paso en la síntesis hormonal es el transporte activo del yoduro del plasma a una velocidad que excede su salida de la glándula, dando por resultado que se mantenga un gradiente de concentración para el yoduro. Los gradientes Tiroides/suero pueden variar de 10 a 500 o más, bajo diversas condiciones fisiológicas.

La actividad del mecanismo de atrapamiento o transporte de yoduro es aumentado directamente por la Hormona Estimulante del Tiroides é indirectamente a través de los bajos depósitos de yodo tiroideo y proporciona un sustrato concentrado para las subsecuentes etapas en la síntesis de hormona tiroidea.

En seguida, por medio de una reacción influída al parecer por una peroxidasa intratiroidea, el yoduro es oxidado a una forma de valencia más alta, posiblemente yodo o hipoyodito. Esta forma de yodo altamente reactiva existe solo momentáneamente, pues se combina con rapidez con los grupos tirosilo en las proteínas tiroideas para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).

Estas yodotirosinas sufren entonces un aparentamiento oxidativo posiblemente también por mediación de una peroxidasa tiroidea, para formar diversas yodotironinas, incluyendo la Tiroxina (T4) y la 3, 5, 3," triyodotironina (T3); esta última y la Tiroxina son los principales productos hormonales activos secretados por la glándula tiroides.

Estos productos, así como los otros aminoácidos yodados, son formados dentro de la molécula de Tiroglobulina y almacenados como tal en el folículo tiroideo.

En condiciones fisiológicas, la Tiroglobulina no entra a la circulación. La secreción de materiales hormonales activos requiere la hidrólisis de la Tiroglobulina por un grupo de proteasas y peptidasas tiroideas.

Las hormonas tiroideas liberadas por la proteólisis de la Tiroglobulina pueden entrar al torrente sanguíneo, mientras que la Mono y Diyodotirosina no pueden hacerlo por la acción de una yodotirosina deyodinasa, que le quita el yoduro.

En la corriente sanguínea, la T4 y T3, se encuentran casi totalmente ligadas a las proteínas del plasma. El

análisis eléctroforetico indica que la Tiroxina se encuentra ligada principalmente a una globulina interalfa llamada Globulina Ligadora de Tiroxina o G. L. T., a una prealbúmina, llamada Prealbúmina Ligadora de Tiroxina o P. A. L. T. y a una albúmina, en orden decreciente.

La interacción entre T4 y sus proteínas ligadoras estructura un equilibrio ligador reversible, en el cual la mayor parte dela hormona está unida y una proporción muy pequeña está libre, (normalmente menos del 0.1 %).

Como solo la hormona libre o nó ligada está disponible para los tejidos, el estado metabólico del paciente se relacionará más estrechamente con la concentración de hormonas libre que con la concentración total de hormona. Además, la regulación homeóstática de la función tiroidea se dirigirá hacia el mantenimiento de una concentración normal de hormona libre y nó hacia la hormona total.

La actividad ligante de la G. L. T. aumenta en el embarazo normal, durante la administración de estrógenos y en pacientes con tumores secretantes de estrógenos. Disminuye en pacientes que se encuentran recibiendo esteroides anabólicos o andrógenos, en la nefrosis (cuando se pierden por la orina cantidades importantes de G. L. T.), y en los pacientes que están recibiendo hidantoínas que son inhibidores competitivos de la unión de Tiroxina por la G. L. T.

En raras ocasiones, la actividad ligante de la G. L. T,, puede estar aumentada o casi faltar por razones desconocidas. Estos trastornos idiopáticos de la unión hormonal parecen ser hereditarios.

No se sabe si la actividad ligante de la Tiroxina de la P. A. L. T., se encuentre aumentada en algún padecimiento pero disminuye en pacientes con una amplia variedad de enfermedades generalizadas y por los inhibidores competitivos como los salicilatos el dinitrofenol y sus similares.

La triyodotironina no es ligada por la PALT y solo lo es débilmente por la GLT. En consecuencia, la proporción de triyodotironina libre es normalmente de ocho a diez veces mayor que la tiroxina.

La triyodotironina es, por lo tanto, removida de la sangre mucho más rápidamente que la tiroxina, lo cual explica que no pueda contribuir materialmente a la concentración total de yodo hormonal en la sangre y, posiblemente, tambien la rápida iniciación y finalización de su acción. Sin embargo, sus características de ligamiento no explican completamente el hecho de que presenta una actividad metabólica 3 o 4 veces mayor que la tiroxina cuando se administra por vía bucal.

En el individuo normal, el estado metabólico refleja una suma de la acción de T4, hormona que contribuye sustancialmente a la concentración de yodo ligado a proteínas, y de la triyodotironina, que no contribuye.

En circunstancias fisiológicas, se mantienen concentraciones normales de tiroxina libre en el suero merced a que el eje tiroideo hipofisiario está intacto, por medio de un mecanismo de retroalimentación con la hormona Estimulante del Tiroides. Sin embargo en circunstancias patológicas como en la Enfermedad de Graves o tumores tiroideos autó-

nomos, la Hormona Estimulante del Tiroides es inhibida completamente por el aumento de concentración de T4 libre.

En la enfermedad de Graves, la secreción tiroidea persistentemente excesiva es provocada por medio de una inmunoglobulina circulante con prolongadas propiedades similares a las de la HE^T, conocida como ETLA (Estimulador Tiroideo de Larga Acción).

CONTROL HIPOTALAMICO:

La hipótesis de que la secreción de la Hormona Estimulante del Tiroides por la hipófisis anterior se encontraba bajo control de agentes neurohumorales los cuales llegaban a ella por vía del sistema portal hipofisario, fué hecha a través de numerosos experimentos incluyendo la estimulación eléctrica del hipotálamo, transección de la hipófisis y transplante de la hipófisis a sitios alejados del hipotálamo.

El concepto del control central sobre la hipófisis culminó con el aislamiento, purificación, análisis estructural y síntesis de la Hormona Liberadora de Tirotropina (T. R. H) la cual ha sido identificada como un tripéptico L - piro - glutamil L histidil L prolinamina, con un peso molecular de 362.

Investigaciones al respecto sugieren que esta hormona se produce en el hipotálamo por unión enzimática simple de aminoácidos.

ACCION DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA

La Hormona Liberadora de Tirotropina estimula la síntesis y liberación de la Hormona Estimulante del Tiroides de la hipófisis anterior in vitro, en presencia de oxígeno, Ca, e iones de sodio.

Este efecto no parece incluir la síntesis de proteínas o ácidos nucléicos, ya que inhibidores como Puromicina, Ciclohexamida y Antinomicina D, no tienen esos efectos inhibidores en vitro ni en vivo.

Evidencias acumuladas sugieren que el monofosfato - cíclico de 3', 5', de adenosina (AMP cíclico) sirve como un mensajero intracelular para iniciar la liberación de Hormona Estimulante del Tiroides por la hipófisis anterior bajo la acción de la Hormona Liberadora de Tirotropina.

El concepto de un factor hipotalámico para cada una de las hormonas hipofisarias ha venido a ser insostenible - con el descubrimiento de que ocurre liberación de Prolactina después de la administración de Hormona Liberadora de Tirotropina. Este efecto ha sido demostrado tanto in vivo como in vitro.

Una cantidad mínima de Hormona Liberadora de Tirotropina, capaz de liberar Hormona Estimulante del Tiroides está también asociada a la liberación de Prolactina.

La succión eleva los niveles séricos de Prolactina, pero no tiene efectos sobre los niveles séricos de Hormona Estimulante del Tiroides.

En circunstancias normales la Hormona Liberadora - de Tirotropina no causa liberación de Hormona del Crecimiento, Hormona Folículo Estimulante, o de A C T H. Sin embargo, pacientes con Acromegalia pueden responder a la administración o efectos de Hormona Liberadora de Tirotropina con elevación de sus ya elevados niveles de Hormona de Crecimiento.

CONTROL DE HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA:

Si la Hormona Liberadora de Tirotropina es el mediador de la liberación de Hormona Estimulante del Tiroides, uno puede esperar un aumento en la producción de Hormona Liberadora en casos de insuficiencia de la glándula Tiroides y, por el contrario, una producción disminuída de Hormona Liberadora en casos de actividad aumentada de la glándula.

Desafortunadamente los métodos disponibles en la actualidad no son suficientes para probar esta hipótesis.

En ratas, la exposición al frío lleva a una liberación aumentada de Hormona Estimulante del Tiroides, un efecto aparentemente mediado por la Hormona Liberadora de Tirotropina.

En el hombre la liberación de Hormona Estimulante - del Tiroides inducida por frío ha sido demostrada solamente en el neonato.

HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES:

La hormona Estimulante del Tiroides (Tirotropina) contribuye en muchos aspectos a la estructura, funcionamiento de la glándula, tales como tamaño, vascularización de la misma, tamaño y actividad del epitelio folicular, cantidad - de coloide, biosíntesis y liberación de las hormonas tiroidea y un gran número de procesos bioquímicos en el tejido tiroideo como: utilización de la glucosa, consumo de oxígeno y síntesis de fosfolípidos, proteínas y ácidos nucléicos.

Estas acciones varían en tiempo y pueden muy bien resultar por la activación de un sistema Adenilato - ciclasa - AMP cíclico proteínaquinasa, después de la unión de la Hormona Estimulante del Tiroides a un receptor de la membrana celular en el tiroides.

El resultado en la formación de A M P cíclico lleva, a traves de un efecto sobre el A R N mensajero, a la activación de un gran número de pasos metabólicos.

También se ha reportado que el sistema A M P cíclico es un mediador de muchos efectos que la Hormona Estimulante del Tiroides ejerce sobre la glándula misma.

SISTEMA DE CONDUCCION CARDIACA:

El sistema de conducción del impulso eléctrico que realiza y ejecuta el movimiento del corazón se encuentra formado así: las fibras atriales especializadas que conectan al Nódulo sinusal (Keith y Flack) y al Nódulo atrioventricular

(Ashoof - Tawara) forman, además tres tractos comple - mentarios (Anterior, Medio y Posterior): Tractos inter- nodales.

El Tracto internodal anterior forma otra rama llama_ da Tracto de Bachmann, el cual cruza las auriculas a nivel del nacimiento de los grandes vasos, siguiendo una trayecto- ria hacia la izquierda.

El Nódulo atrioventricular está conectado al haz de His el cual dá lugar a la formación de ramas: Izquierda con sus fasciculos anterior y posterior, y a su rama derecha, De ésto resulta un sistema trifascicular que incluye a la red de Purkinje, la cual conduce el impulso eléctrico al músculo ventricular.

También existe el llamado Tracto de Mahaim, el cual conecta el haz de His directamente al núsculo ventricular - septal, y el Tracto de Kent, el cual sirve de puente atrio_ ventricular en cualquier localización, en casos de arritmias.

RECEPTORES BETA ADRENERGICOS :

El concepto de los receptores beta adrenérgicos fué desarrollada hace más o menos 25 años, para explicar en a_ quel entonces, algunas reacciones inexplicables de la activi - dad estructural de las catecolaminas.

El receptor adrenérgético fué descrito por primera - vez por Dale en 1910 llamándolo " el mecanismo receptivo - para la adrenalina ". Funcionalmente es una parte de la u_

nión neuroefectora edrenérgica. Esta unión tiene 4 partes importantes e interrelacionadas:

1o. La terminación nerviosa, que es el sitio de depósito y liberación de la norepinefrina.

2o. El espacio sináptico hacia el cual es liberado el trans_ misor por la acción potencial del nervio.

3o. La célula efectora, músculo o glándula controlada - por el nervio.

4o. El receptor, aquella parte del sistema efector que detecta al transmisor químico e inicia la respuesta e_ fectora característica.

Fisiológicamente, el receptor adrenérgico es el si- tio de acción de los transmisores, tanto norepinefrina como epinefrina, que son las principales hormonas de la médula su_ prarrenal.

Basados en estudios comparativos de la actividad es_ tructural se ha propuesto un concepto de receptores adrenér- gicos: El receptor Alfa, asociado a una respuesta excitatoria (excepto en el corazón) y el receptor Beta, asociado a exci- tación cardíaca y relajación del músculo liso.

Farmacológicamente los receptores adrenérgicos - son definidos en términos de agentes específicos: exitadores y bloqueadores.

Los receptores beta responden mejor al Isoprotere -

nol, responden bien a la epinefrina y normalmente no responden a la fenilefrina o metoxamina.

Los bloqueadores beta adrenérgicos son substancias que selectivamente previenen la respuesta del receptor Beta a la acción de los transmisores como norepirefrina, epinefrina, y cualquier otro transmisor afín como el Isoproterenol.

El receptor Alfa responde bien a la epinefrina, responde específicamente a la fenilefrina o metoxamina y normalmente no responde al Isoproterenol.

El receptor alfa adrenérgico es específicamente bloqueado por la fentolamina o fenoxibenzamina.

Desde un punto de vista clínico, el receptor beta está asociado a efectos adrenérgicos cronotrópicos e inotrópicos positivos, vasodilatación, relajados miometrial y bronquial, lipólisis y glucogenólisis hepática

Cuando el receptor beta es bloqueado, el receptor alfa, que no se encuentra afectado, puede causar la aparición de algunos efectos adrenérgicos que se encontraban enmascarados. El receptor alfa - adrenérgico está asociado, por ejemplo, a vasoconstricción, midriasis, y contracción del músculo liso del miometrio y del bazo.

Los agentes bloqueadores alfa - adrenérgicos se conocen desde hace mucho tiempo, pero los agentes bloqueadores

beta - adrenérgicos tienen un origen mucho más reciente, y es precisamente su descubrimiento lo que le dá validez al concepto de los dos receptores: Alfa y Beta adrenérgicos.

El primer bloqueador beta adrenérgico descubierto fué el dicloroisoproterenol(DCI) por Powell y Slater en 1958.

Black y Stephenson en 1962 fueron los primeros en usar bloqueadores beta adrenérgicos en casos de Angina Pectoria, Este bloqueador, el Pronethanol (Naftil - isoproterenol), se demostró que tenía efectos carcinogénicos en ratones y se descartó su uso .

El Propranolol fué introducido luego por Black, Duncan y Shanks en 1965. También un análogo del Naftil - isoproterenol, pero con un puente de oxígeno entre la porción aromática y la cadena lateral etilamina. No tiene acciones afines beta, sin embargo es un anestésico local potente. Clínicamente se dispone para su uso en su forma racémica.

Otro bloqueadore que debe mencionarse es el Sotanol, introducido por Fish, Weikel y Duncan en 1965. Este compuesto tiene poca o ninguna acción central y no es anestésico local.

Hace muchos años, en 1965, Lands y colaboradores propusieron la existencia de, por lo menos, dos tipos de receptores Beta.

Receptores (3)

Basados en estudios de actividad estructural, ellos - demostraron que los receptores beta del miocardio eran diferentes de aquellos encontrados en el músculo liso. Subsecuentemente, la terminología de Beta para miocardio y lipólisis y Beta para músculo liso fué adoptada. Esta idea no recibió la atención merecida hasta que fué descubierto el - Practolol, que es un Bloqueador beta adrenérgico específico para el corazón - miocardio -. Esta idea apresuró el desarrollo de otros bloqueadores beta específicos y también de otros excitadores selectivos.

Un examen general a la estructura química de los agentes bloqueadores Beta revela que están cercanamente relacionados al neurotransmisor adrenérgico. Esto indica - que, además de bloquear al receptor beta, ellos pueden compartir con la neropinefrina otras acciones en el proceso de - la transmisión. Algunos de estos efectos son:

1) Afinidad por los receptores adrenérgicos. Por ejemplo: etilnorepinefrina es un excitador beta, un agente bloqueador beta y un potente excitador alfa.

2) Interferencia en la captación del transmisor a través del mecanismo de la bomba de aminas. Esto podría resultar en una potenciación de la respuesta alfa a la norepinefrina o estimulación nerviosa.

Algunos de estos compuestos también muestran bloqueo neuroadrenérgico en una manera similar a la de la guanetidina. Esto podría resultar en algún tipo de denervación.

No todos los agentes beta bloqueadores han sido examinados en detalle en relación a estos efectos, y esto debe mantenerse en mente ya que muchos de estos efectos pueden probablemente aparecer en pacientes cuando están usando drogas terapéuticamente.

La producción de anestesia local es otra acción compartida por muchos de los agentes bloqueadores beta. Este efecto está confinado a los isómeros. Dextro de aquellos compuestos que son ópticamente activos. La anestesia local, o la estabilización de la membrana es la base del efecto antiarrítmico de la quinidina o de la lidocaína. Por lo tanto los bloqueadores beta que tienen efectos anestésicos locales, tienen similarmente efectos antiarrítmicos.

La farmacología clínica de los agentes beta bloqueadores es clara y directa. Actuando competitivamente ellos previenen la respuesta dd receptor beta adrenérgico tanto de la acción del transmisor natural - epinefrina o norepinefrina - como de la administración de otros estimuladores beta como el Isoproterenol.

La respuesta al bloqueo beta - adrenérgico por un beta bloqueador cualquiera, puede incluir bradicardia, debilitamiento miocárdico, aumento en la resistencia de las vías aéreas, algún aumento en la resistencia periférica y algunas modificaciones en los procesos metabólicos.

El miocardio puede ser debilitado por los bloqueadores beta adrenérgicos, solamente si éste se encuentra bajo control significativo del simpático. Un corazón normal no es significativamente debilitado. De todas maneras, si hay

una marcada acción simpática, como la que es producida por algunos anestésicos generales, el bloqueo a los receptores - beta producirá lo que pareciera ser una depresión miocárdica severa. Los bloqueadores beta con acción anestésica local deprimirán directamente al miocardio.

Los agentes beta bloqueadores aumentan la resistencia de las vías aéreas, aún cuando no hay un cuadro franco de asma. Hay alguna evidencia de la relación entre la actividad de los beta receptores y la alergia, y podría decirse que alergia es una deficiencia aguda de la actividad de los beta receptores. Esta actividad de los agentes beta bloqueadores es la base de su contraindicación en pacientes con alergia.

El uso terapéutico de los bloqueadores beta incluye el específico tratamiento de las taquicardias sinusales y cualquier otro tipo de taquiarrítmia. Las bases farmacodinámicas de este último efecto reside en que parece haber un componente simpático en cualquier taquiarrítmia, y que cualquier grado de " detenimiento " ventricular debe mejorar el gasto cardíaco. La estenosis hipertrófica subaórtica puede ser tratada con un bloqueo beta.

Los agentes bloqueadores Beta adrenérgicos fueron primeramente desarrollados para tratar la angina de pecho, y han proliferado por su efectividad en dicho terapia. Su efecto farmacodinámico envuelve una parcial denervación simpática del corazón permitiendo una mayor tolerancia al ejercicio.

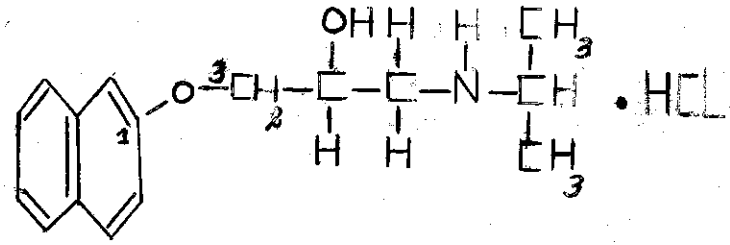
PROPRANOLOL

AGENTES BLOQUEANTES ADRENERGICOS BETA.

En los últimos años se han introducido una serie de compuestos que tienen la propiedad de bloquear los efectos beta de las catecolaminas y los impulsos simpáticos respectivos; se trata de derivados o análogos del Isoproterenol, catecolamina con efectos beta casi exclusivos. Se pasa a considerar el Propranolol.

ESTRUCTURA QUIMICA

Clorhidrato de I -isopropilamino -3- (I naftiloxi) 2- propanol. Clorhidrato de Propranolol



Es un compuesto de origen sintético, cuya estructura química guarda semejanza con el Isoproterenol.

ACCION FARMACOLOGICA:

Bloquea las respuestas de las catecolaminas que corresponden a los receptores adrenérgicos Beta.

ACCION CARDIOVASCULAR:

a) Disminución de la frecuencia cardíaca en reposo, pero sobre todo después del ejercicio - hiperactividad - simpática - en personas sanas y con afecciones cardíacas.

b) Disminución significativa del volúmen sistólico, del volumen minuto y del trabajo cardíaco.

c) Leve descenso de la presión arterial por disminución del gasto cardíaco.

d) El propranolol puede beneficiar a los pacientes con angina de pecho, con disminución de los ataques y aumento de la tolerancia al ejercicio. La explicación de este efecto reside en la disminución del trabajo y frecuencia cardíacos que ocasiona la droga, y , por ende del consumo de oxigeno como consecuencia del bloqueo adrenérgico, sobre todo al esfuerzo, con lo que se evita la anoxia relativa que origina el ataque anginoso.

e) El propranolol es capáz de suprimir Arritmias cardíacas como la extrasistolia, taquicardias paroxisticas supraventriculares y ventriculares, especialmente cuando son producidas por las drogas digitálicas.

En los casos de aleteo y fibrilación auriculares, la inyección intravenosa de la droga disminuye la frecuencia ventricular- no la auricular- debido a disminución de la conducción auriculoventricular.

OTRAS ACCIONES FARMACOLOGICAS:

BRONQUIOS:

Al producirse el bloqueo de los receptores adrenérgicos Beta, puede originarse cierto grado de constricción bronquial, el cual es poco evidente en los sujetos normales, pero puede provocar accésos de disnea en pacientes asmáticos.

UTERO:

Es capáz de antagonizar la acción inhibidora del isoproterenol sobre el útero humano - efecto Beta - con recuperación y aún exageración de la actividad uterina.

SISTEMA NERVIOSO:

Puede provocar manifestaciones adversas, como lasitud, mareos, astenia, depresión y a veces insomnio y parestesias.

CUTANEAS:

En raros casos puede producir manifestaciones de tipo eritematoso, el tratamiento de estas es la supresión de la droga.

CONTRAINDICACIONES:

a) Insuficiencia Cardíaca
b) Bloqueo Cardíaco
c) Asma Bronquial.
d) Pacientes bajo tratamiento con amino triptilina y derivados.

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL GRUPO ETARIO DE LA MUESTRA EN ESTUDIO

EDAD	No.	%
10 a 20 años	3	13.64
21 a 30 años	5	22.73
31 a 40 años	9	40.90
41 a 50 años	2	9.09
51 a 60 años	2	9.09
61 a 70 años	1	4.55
TOTALES	22	100.00

EXPRESION PRCENTUAL DEL GRUPO ETARIO

Puede observarse que el grupo etario más afectado - fué el comprendido entre las edades de 31 a 40 años, aunque también están afectados por la enfermedad grupos etarios económicamente importantes de 10 hasta años de edad.

EL PROPRANOLOL EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES

Como se mencionó al describir el cuadro clínico de la Enfermedad de Graves, sus peores y más temibles síntomas los constituyen la taquicardia y los demás síntomas que acompañan a la llamada Tormenta tiroidea, manifestaciones de por sí graves y que elevan el riesgo quirúrgico de los pacientes en una forma considerable.

La taquicardia constituye el síntoma más importante ya que puede llevar a un paciente al fallo cardíaco en el acto quirúrgico o durante una tormenta tiroidea.

Es aquí donde entran en juego las ventajas del uso del Propranolol, ya que, siendo un bloqueador adrenérgico Beta produce una bradicardia relativa y controlable previniendo - en esta forma el aparecimiento de una taquicardia indesea - ble, sobre todo en el quirófano.

Este hecho en si constituye la indicación más importante en relación al uso del propranolol en el tratamiento - preoperatorio en la enfermedad de Graves, ya que se anotó anteriormente reduce casi totalmente el riesgo de que se presenten taquicardias peligrosas e indeseables; por otro lado el tiempo de tratamiento preoperatorio en pacientes con esta enfermedad se reduce a unos pocos días de hospitalización y controles hospitalarios, aventajando en esto a otro medicamentos antiroideos usados actualmente, tanto derivados del Mercaptoimidazol como al yodo radiactivo, estos últimos no se entran a considerar por razones de tema y de espacio.

Por último el factor económico, que en nuestro medio es sumamente importante, es otra ventaja del uso del

Propranolol ya que aunque es un medicamento relativamente caro, su costo en el tratamie to se reduce al acortarse el - tiempo a usarse preoperatoriamente.

DOSIS EMPLEADA:

La dosis de propranolol empleada en las 22 pacientes con hipertiroidismo, varió entre 40 y 640 mg. diarios, dis - tribuidos en tres tomas al día, con un promedio diario de - 177 mg./día.

DOSIS Mg./día	No. de Pacientes	%
40 - 120	2	9.09
120 - 180	9	40.91
180 - 240	6	27.27
240 - 480	3	13.64
480 - 640	2	9.09
TOTAL	22	100.00%

COMPLICACIONES

Tipo	No. de Pacientes
Hipotensión per-operatoria	1
Aspiración post-op. fallecimiento	1
Traqueostomía -hematoma operatorio	1
Laringitis traumática	1 -
	4

CUADRO CLINICO

Como siempre, la parte más importante del diagnós_ tico es la historia clínica y un buen exámen físico.

Generalmente un paciente hipertiroideo es aquel con historia de insomnio, debilidad, fatiga fácil, temblor fino, pérdida de peso, dolores articulares, y una masa en el cue_ llo de tiempo variable de evolución. Pueden o no estar referi_ dos síntomas oculares como exoftalmos y trastornos en el papadeo.

En las mujeres, la historia principal es de trastor - nos de la menstruación, pudiendo encontrarse historia de a_ menorrea, y, menos frecuentemente, hipermetrorragia. Por supuesto, siempre debe descartarse en ellas, embarazo y otra patología ginecológica.

Al exámen físico se encuentra un paciente delgado, o a veces obeso, de personalidad alterada - irritable -, con o sin exoftalmos y mirada fija; y que generalmente aparenta - mayor edad que la que tiene.

Sus signos vitales se encuentran alterados, existien - do: taquicardia en grados variables, taquipnea, hipertensión arterial moderada, sin fiebre, Piel caliente, delgada, hú_ meda, con sudoración excesiva, principalmente en la palma de las manos; pelo fino, uñas delgadas y frágiles, el hiponi - quio generalmente retrocedido con una formación erosiva i- rregular, cóncava debajo de la porción distal de la uña, lla_

do onicolisis o uñas de Plummer, particularmente típico en forma bilateral en el 4o. dedo de la mano. Codos y palmas de las manos a veces hiperémicas.

Ojos prominentes - exoftalmas-, mirada fija, disminución de la agudeza visual, se encuentran los siguientes signos oculares: De Dalrimple o de Mulvany - retracción del párpado superior de Graefe - el párpado superior se encuentra en retardo con relación al ojo al mirar hacia abajo; de Stelwagdisminución de la frecuencia del parpadeo-; de Möebius - insuficiencia de la convergencia-; de Rodenbach - temblor de los parpados al tenerlos cerrados-; de Jellinec - pigmentación de la piel de los párpados-; de Loewi - midriasis fácilmente provocada por la instilación de adrenalina-; de Galata - el paciente duerme con los ojos semi abiertos -; de Topolanski - anillo periquerático rojizo -; Joffroy - falta de contracción del orbicular en la mirada hacia arriba -; debe recordarse que existe el llamado exoftalmos voluntario de Ferrer que es un exoftalmos voluntario producido por la contracción de los músculos oblícuos.

En el cuello puede encontrarse una masa palpable, variable en tamaño y con poca sintomatología local. Puede o no ser bilateral, dura, carnoso, a veces con un nódulo piramidal palpable. A veces se percibe un soplo sistólico sobre el tiroides o puede palparse " Thrill " en glándulas muy vascularizadas.

En el tórax se encuentra un área precordial activa, con ruidos intensificados, suele percibirse un soplo sistólico y a veces un soplo áspero llamado soplo de Means Lerman en el 2o. o 3er. espacios intercostales izquierdos. A

veces se perciben solplos que hacen sospechar insuficiencia cardíaca o estenosis mitral que desaparecen después de controlado el hipertiroidismo. Hay gran tendencia a la fibrilación auricular, extrasístoles y arritmias.

En el abdomen puede existir ligera hepatomegalia, esplenomegalia o ambas, en casos raros sobre todo en adultos jóvenes puede encontrarse parálisis periódica hipopotasémica.

Puede encontrarse vitiligo en un 7 % aproximadamente en manos y pies.

Sistema ganglionar: puede palparse adenopatía generalizada, pero más frecuentemente cervical anterior, mediano anterior, lateral, retroauricular y peritraqueal. El ganglio de Delphy, palpable en el istmo de la tráquea generalmente indica la presencia de cáncer.

Sistema neurológico: puede observarse temblor fino sobre todo en manos, pacientes irritables, y a veces con tendencias francamente psicóticas, aunque estas últimas afortunadamente son mucho más raras.

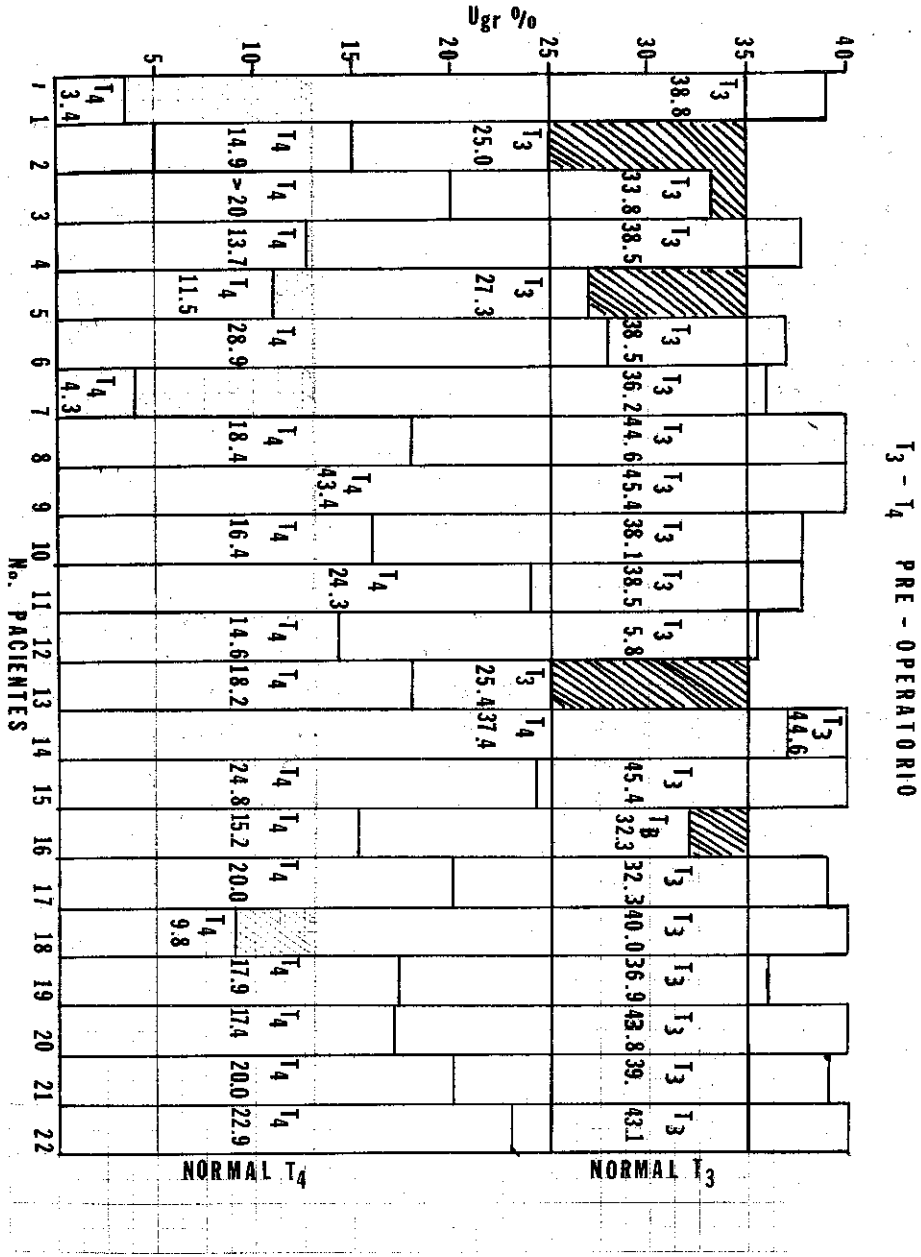
Los signos clásicos de la enfermedad de Graves, incluyen: bocio, exoftalmos, taquicardia, existiendo también el cuadro llamado de exoftalmopatía de Graves Eutiroidea o Enfermedad de Graves Eutiroidea.

Debe recordarse que el cuadro clásico puede variar y dar lugar a " hipertiroidismo enmascarado " observado en ancianos.

DIAS DE PREPARACION PREOPERATORIA CON PROPRANOLOL

DIAS	No, de PACIENTES	%
1 a 15 días	10	45.45
16 a 30 días	9	40.90
31 a 45 días	1	4.55
46 a 60 días	1	4.55
61 a 75 días	0	0.00
76 a 90 días	1	4.55
	22	100.00

En esta gráfica se observa que el mayor porcentaje de pacientes recibieron preparación preoperatoria con propranolol en el período comprendido entre un día y quince días con un 45.45 %, en orden decreciente, 9 pacientes -un 40.90 % -recibieron preparación en el período de 15 a 30 días, constituyendo los grupos más significativos.



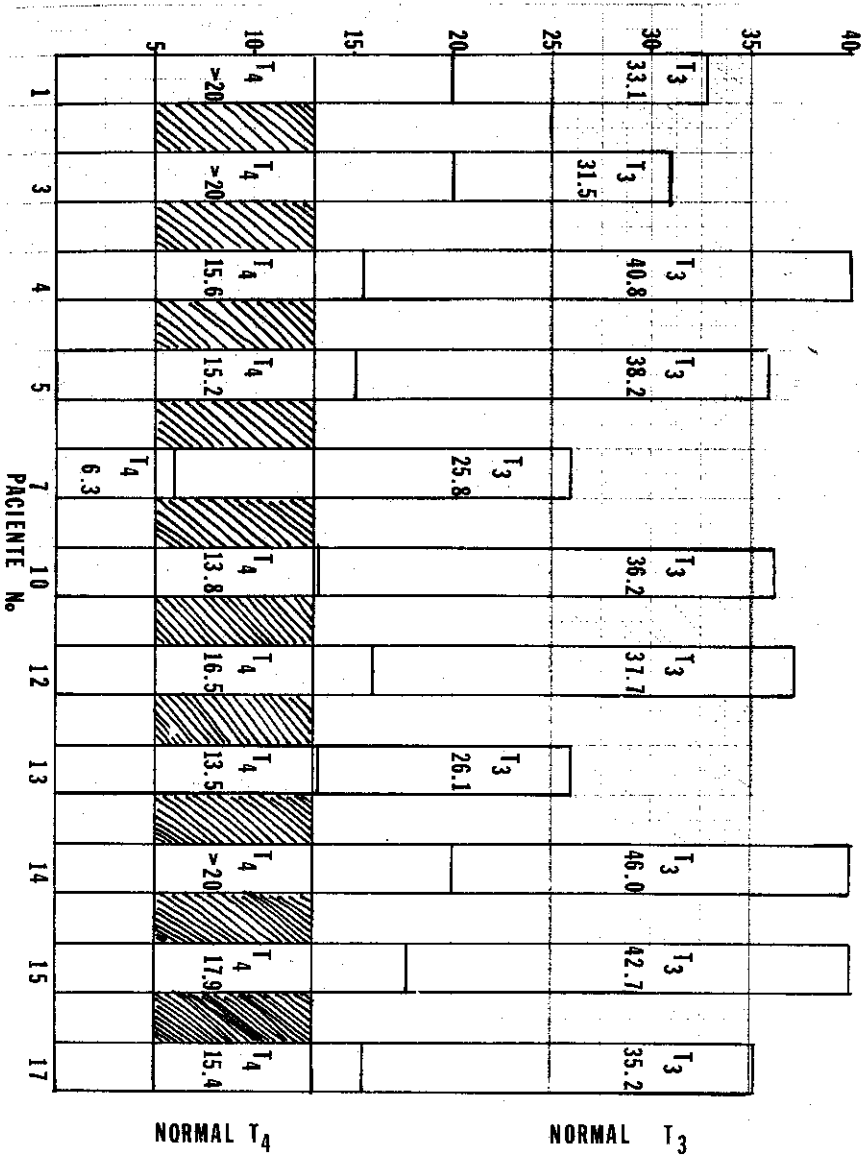
T3 - T4 PRE - OPERATORIO

Esta gráfica representa las pruebas tiroideas efectuadas a las 22 pacientes de la muestra, en estado pre - operatorio y antes de inciarse el tratamiento con Beta bloqueadores - propranolol -.

De estas 22 pacientes, solo una demostró tener pruebas tiroideas - T3 - T4 - entre limites normales, 27.3 - Ugr, 11.5 Ugr. respectivamente. Es una paciente de 14 año con historia de debilidad muscular en M.I. de 15 días de evolución, acompañado de exoftalmos y temblor en M.S. progresivo de aproximadamente 10 años de evolución. Estuvo con tratamiento por hipertiroidismo 2 años antes de su último ingreso al Hospital General San Juan de Dios con tapazole é Indereal los cuales había descontinuado hacia un año.

Sin embargo aún a pesar de su tratamiento anterior evidenciaba un cuadro florido de hipertiroidismo.

La gráfica representa pruebas tiroideas anormales - en 21 pacientes - 95.46 %, y pruebas en limites normales para 1 de ellas - 4.54 %.



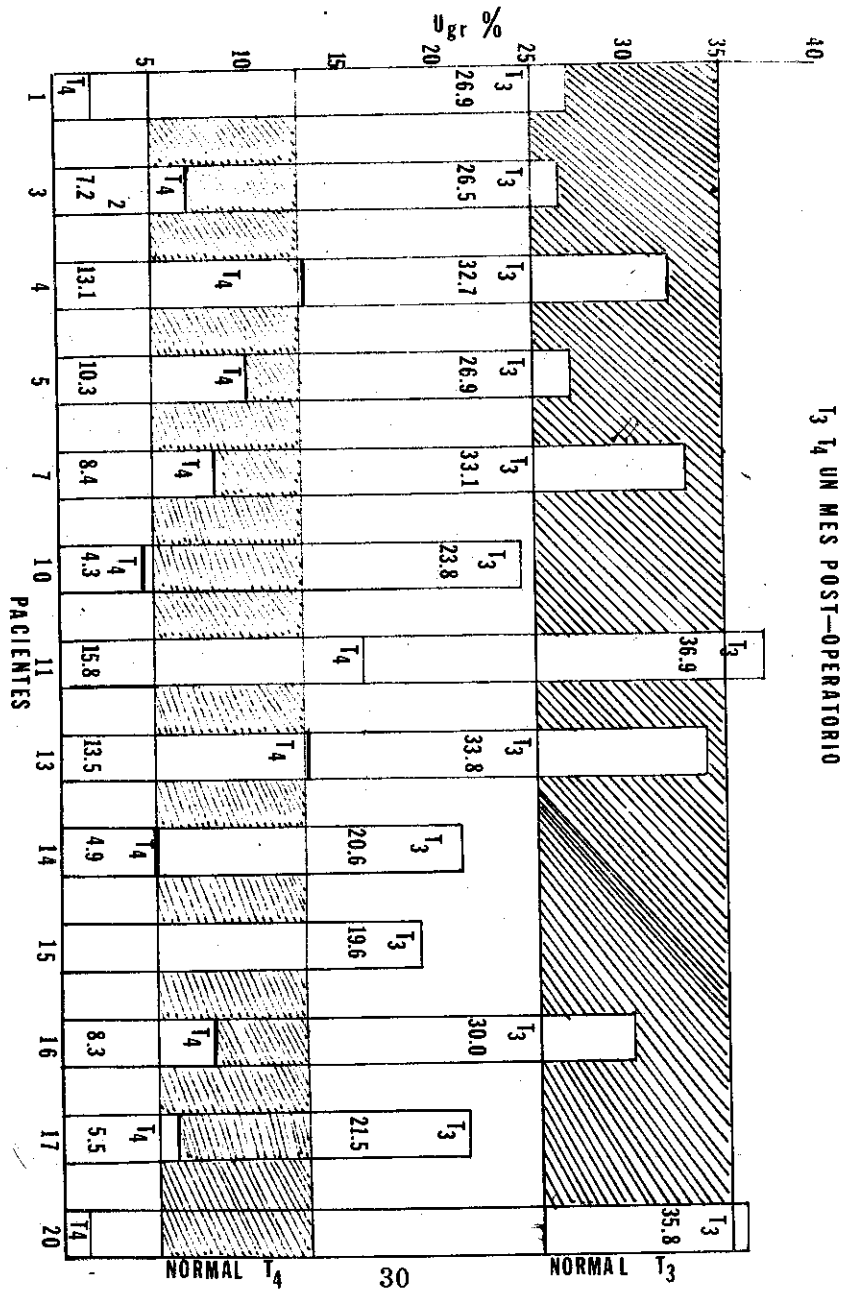
T3 - T4 - CUARTO DIA POST - OPERATORIO

T3 - T4 AL 4o. DIA POST- OPERATORIO

De las 22 pacientes de la muestra total, a 11 de ellas se les afectuaron pruebas tiroideas al 4o. día post-tiroidectomía sub - total, haciendo un 50 % de llas.

De estas 11 pacientes, 9 de ellas demostraron pruebas tiroideas anormales - hipertiroideas - haciendo un 81.81 %, solo 2 de ellas se encontraron con pruebas tiroideas en limites de eutiroidismo haciendo un 18.19 %, datos acordes cpn otros reportes (5, 7, 11, 13, 35, 39, 51).

Ambas pacientes demostraban pruebas tiroideas elevadas pre-tratamiento y pre-operatorio.



T3 T4 UN MES POST—OPERATORIO

T3 - T 4 AL MES POST - OPERATORIO

Esta gráfica demuestra el No. de pacientes a quienes al mes de efectuado tiroidectomía sub - total, se les practicaron pruebas tiroideas, 13 pacientes haciendo un 59.09 por - ciento.

De estas 13 pacientes solamente 2 de ellas evidenciaron un estado levemente hipertiroideo en sus pruebas de T3 y T4, con T4: 36.9 - T4: 15.8; T3: 35.8 - T4: 1.31 respectivamente, tomando en cuenta los valores normales para ambas pruebas se pueden considerar como altamente satisfactorios los resultados aún en estas 2 pacientes.

Los resultados obtenidos al mes son, en relación a las 22 pacientes de la muestra total así:

11 pacientes con pruebas normales al mes:	85 %
2 pacientes con pruebas anormales al mes:	15 %
13	100.%

TIPOS DE TIROTOXICOSIS PRE - OPERATORIO.

TIPO	No. de PACIENTES	%
T3	4	18.18
T4	4	18.18
T3 - T4	13	59.09
Pruebas anormales	1	4.55
	22	100.00

El tipo de tirotoxicosis mas frecuentemente encontrado fué el que se presenta con elevación tanto de T3 como de T4 en un 59.09 % - 13 - pacientes -. Elevaciones de solo - T3 o solamente de T4 fueron encontradas en igual número de pacientes para ambas - 4 pacientes - haciendo un 18.18 % cada una. Las pruebas tiroideas fueron normales en solo una paciente.

FRECUENCIA CARDIACA

Promedio pre - operatorio	94 por minuto.
Promedio per - operatorio	86 por minuto.

El promedio obtenido pre - operatoriamente demuestra los obtenidos según los anotados en los registros de anestesia durante el acto operatorio.

RESULTADOS

1o. El grupo etario más afectado por la enfermedad fué el comprendido entre 31 a 40 años.

2o. La dosis empleada varió entre 40 a 640 mg./ día, - siendo los límites de dosificación más ampleados, los comprendidos entre 120 - 180 mg./ día y 180 - 240 - mg./ día.

3o. No hubo complicaciones imputables directamente al propranolol en la totalidad de la muestra estudiada.

4o. Las pruebas tiroideas efectuadas preoperatoriamente a las pacientes, fueron anormalmente elevadas en el 95.46 %.

5o. Las pruebas tiroideas efectuadas un mes después del tratamiento quirúrgico, reportó un 85 % de ellas con pruebas normales y un 15 % con pruebas tiroideas ligeramente elevadas.

6o. Las complicaciones encontradas en el manejo de estas pacientes, no fueron debidas al propranolol sino a accidentes quirúrgicos imprevistos.

7o. El tipo de tirotoxicosis más frecuentemente encontrado fué el que se presenta con elevación tanto de T4 - como de T3 en un 59.09 % - 13 pacientes.

8o. Las tirotoxicosis debidas solo a T3 o sólo a elevaciones de T4 se presentaron en igual porcentaje para ambas - 18.18 %.

9o. El propranolol es eficáz en la preparación pre - operatoria del hipertiroidismo - tiroidectomía parcial - previniendo taquicardias indeseables, evitando el problema de alta vascularidad encontrado con el empleo preoperatorio de otras drogas (Tapazole) y aún la aparición de crisis tiroideas.

BIBLIOGRAFIA

1. BARNES, A.B. Chronic propranolol administration - during Pregnancy J. Reprod. Med. 5:179 - 1970.

2. BUCKLE, R.M.: Trearment of thyroid crisis by beta - adrenergic blockade Acta Endocrinal 57: 168, 1968.

3. DAS, Gamel Ruger M: Treatmen of thyrotoxic storm with intravenus administration of propranolol. And. Intern, Med. 70:985 - 1969.

4. FAULKNER, S.L., Hoplkims, J. C. Boerth, R. C. et al: Time required for complete recovery from chronic - propranolol therapy. Om Engl. J. Med. 289 - 607 - 1973.

5. HADDEN, DR. MONTGOMERY D.A.D., SHANKIS RG. ET AL: Propranolol and iodine 131 in the management of thyrotoxicosis Lancet 2: 852 -1968.

6. ROTLER, M. N. BERMAN, L. AND RUBIBSTEINA. H.: Hipoglycemia precipitated by propranolol. Lancet q: -

1389 - 1966.

7. LEE, T.C., Coffey, R.F. MACKINS J. et. al: The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patient ANN. Surg. 1977: 643: 1973.

8. MC LARTY D.G. BROWNLIE, B.E.W. ALEJANDER W.D. et al: Remission of thyrotoxicosis during treatment with propranolol Brit. Med. J. 2: 332 - 1973.

9. NIES, A.S. and SHAND D.D.: Hypertensive response to propranolol in a patient treated with Methyldopa a proposed mechanism Clin Fharmacol Ther. 14: 823 - 1973.

10. PINSTONE N; MARINE, N. And PIMSTONE, B.: Beta-adrenergic blockade in thyrotoxic myopathy. Lancet 2: 1219: 1968.

11. PIMSTONE, B. JOFFE, B. PIMSTONE N. et al: Clinical response to long -term - propranolol therapy in hyperthyroidims. S. Afr. blead J. 43. 1203.1969.

12. SHANKS, R.G., Hadden DR. LOWE DG. et al: Con-

trolled trial of propranolol in thyrotoxicosis. Lancet 1: 993: 1969.

13. WIENER L. STATUS. B.D. and COX J. W.: Influence of beta sympathetic blockade - (propranolol) on the hemodynamics of hyperthyroidism. Armes. J. Med. 46: 227. 1969.

14. SEIDES S.F., JOSEPHSON MD., BUTSFORD W. P. et al: The electrophysiology of propranolol in man. Amer. Heart J. 88.733 - 741 - 1974.

15. COLCOK B. P. - Surgical aspects of the thyroid disease - Postgrad. Med. 42: A. 85-9-Nov. 67.

16. McNEILL, A.D. et al: Long-terms follow up of surgically treated thyrotoxic patients.

17. FRANCO, et al: Propranolol and 131-I in the treat - ment of diffuse thyroid hyperplasia with hipertyroidim. J. Mucl. Med. 11: 219-20-Maup 70.

18. GRANGER J.L. et al: Beta blocking agents in thyroid surgery. Anesth-Analg. (Paris) 26:593:607 Jul. Aug. 69. (FRE).

19. OLSEN W.B. et al: Thyroidectomy for hiperthyroidism Arch. Surg. (Chicago) 101- - 175-80-Aug. 70.

20. BRODLEG, J.W. Recurrent laryngeal nerve at thyroidectomy. Lancet - 11615- 21 Mar. 70.

21. MICHIE W. The recurrent laryngeal nerve at thyroidectomy. Lancet I: 1227-8,6, Jun. 70.

22. WADE, H. The recurrent laryngeal nerve at thyroi - dectomy. Lancet 1: 1393. 27 Jun. 70.

23. LEWIS, R.S. Recurrent laryngeal nerve at thyroidectomy. Lancet 1: 571-14 Mar. 70.

24. LANGE, M.J. Complications of thyroidectomy. Lancet 2:212, 25 Jul. 70.

25. LEDERER, J. Treatment of thyroid crisis by propranolol. Ann Endocrinol (Paris) 31: 754;8 Jul-Aug. 70 (FRE).

26. MURIE, N. et al: Acute thyroid crisis (apropos. of- 6 cases. Action of propranolol) Cah. Med. 12: 25: 33 Jun 71.

27. BRICAIRE H. et al: Use of Beta receptor blockaders

in thyroid Pathology. Ann Med. Interne Paris 122: 249: 53 Feb. 71 (FRE).

28. MICHIE W. et al: Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyroitoxicosis. Lancet 2:508-12-14-13. Marzo.17.

29. WELLIS, M.R. Mechanism, of hypocalcaemia after - thyroidectomy for thyrotoxicosis. Lancet 2: 797-8 17 Apr. 71.

30. BAROCCHI T. et al: Propranolol in the treatment of thyroid disease patients subjected to thyroidectomy. Minerva Anestesial 37:373. 9. Oct. 71. (Eng. Obstr.) Ital.

31. MAGNANI, B. Beta-adrenergie blocking agents in the management of hypertensión in angina Pectoris. Raven Press. Publishers: N. Y. 1974. 190 pp.

32. STEINBOCK U. et al: Tachycardia in thyrotoxicosis. Ann Intern Med. 75: 973: Dec. 71.

33. BARGE B. The treatment of patients with thyroid disease undergoing thyroidectomy Arch. Scr. Med. (Torino) 127:

452: 8 Oct. Dev. 70 (Eng.Obtr) I Ita).

34. MICHIE W. et al: prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy, for thyrotoxicosis. Br. Med. J. 1: 13-7-1 Jan 72.

35. LEE, T. C. et al: The use of propranolol in teh surgical treatment of thyrotoxic patients. Ann Surg. 177:643-7 Jun 73.

36. BLACK Surgery for graves' disease Mayo Clin. Proc. 49:966:8 Dec. 72.

37. GALABURDA M. et al: Thyroid storm in an 11 year old boy managed by propranolol. Pediatrics 53:920-2. Jun 74.

38. LUND, B. et al: Letter: Propranolol and thyroidectomy. Lancet 1: 1348, 29 Jun. 74.

39. MICHIE, W, et al: Beta blockade and partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. Lancet 1: 1009: 11 - 25 May. 74.

40. Propranolol as treatment for thyrotixicosis (Letter) Biran S. et al. Arch. Intern. Med. 136 (10) 1197-8 Oct. 1976.

41. Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis. A review. Mc Devitt D.G. Postgrad. Med. J. 52 Suppl. 4. 157-61. 1976. (48 ref).

42. Myotonia precipitated by propranolol Therapy. Blessing W. et al. Lancet. 1 (8002) 73 - 48. Jan. 1977.

43. Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis by subtotal thyroidectomy Toft A.D. et al. J. Clin. Endocrinal. Metol. 4396-: 1312-6 Dic. 1976.

44. Propranolol does not prevent thyroid storm. Ericksson M. et. al. N. England J. Med. 296 (5): 263.-4 3 Feb. 1977.

45. Antihypertensive effect of I.V. propranolol (Letter) N. England. J. Med. 295 (19) 1081 4 Nov. 1976.

46. Assessment of adrenergic blocking and non-specific properties of propranolol. Coltart. D.J. Br. Heart J. 33.615 Jul. 1971.

47. Alarming reactions to ketamine in patients taking thyroid medication treatment with propranolol. Kaplan J.A. et al. Anesthesiology. 35-227-30 Aug. 1971.

48. The effect of propranolol on acne vulgaris and hte rate of sebun excretion. Cunliffe W. J. et al. Br. J. Dermatol. 83-550-1 No. 1970.

49. Alprenol and propranolol in hyperthyroid teachycardia. Turner P. Br. J. Pharmacol. 40-146- Sept. 70.

50. Use of propranolol in thyrotoxicosis. Horowits W. et-al. N. Engl. J. Med. 284-333-4 Feb. 71.

51. Twice daily-propranolol treatment for hypertension. Hansson L. et al. Lancet. 2-713-25 Sept. 1971.

52. Treatment of thyroid crisis by propranolol. Lererer J. Am. Endocrinolol. (Paris) 31-754-8 Jul- Ag. 70. French.

53. Serum enzimes and propranolol. Wilkinson E. et. al. Br. Med. J. 2-276-7 1 May . 1971.

54. Plasma propranolol levels associated with suppres - sion of ventricular ectopics biats. Coltart D.J. et al. Br. Med. J. 1: 490-1 27 Feb. q971

55. Interacción of adrenerg blockin drugs with the vivo reaease of thyroid hormone in

ced by thyrotrophin and the -
LAST. Melander A. Acta En
docrinol. KBH. 66 - 151 - 61
Jan. 1971.

Br. Carlos Roberto Rodríguez Rivera

Dr. Rafaél Minondo Herrera
Asesor

Dr. Julio Paz Carranza
Revisor

Dr. Mario René Moreno C.
Director de Fase III

Dr. Mariano Guerrero R.
Secretario

Vo. Bo.
Dr. Carlos Armanso Soto
DECANO