UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUROTERAPIA EN ARTRITIS REUMATOIDEA

(Estudio clínico en el Hospital General del I.G.S.S.)

TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos

POR

ERWIN RAUL CASTAÑEDA PINEDA

En el acto de investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

CONTENIDO

INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

ASPECTOS BIBLIOGRAFICOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS

INTERPRETACION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Artritis Reumatoidea es una enfermedad sistémica de causa desconocida, con inflamación simétrica de los tejidos sinoviales como la manifestación clínica dominante. El curso es variable pero tiende a ser aditivo, crónico y progresivo; aunque no exista una terapia específica ni curativa, muchos pacientes pueden beneficiarse por un programa combinado de medicina, cirugía y servicios de rehabilitación. El manejo tiene tres objetivos.

1. Supresión de la inflamación en las articulaciones u otros tejidos.

2. Mantenimiento de la función articular y prevención de deformidades.

3. Reparación de la articulación dañada, cuando ésta puede disminuir el dolor o facilitar la función.

He desarrollado el presente trabajo debido a la importancia de la auroterapia dentro los dos primeros objetivos.

OBJETIVOS

Específicos:

- Obtener resultados concretos con un estudio prospectivo y retrospectivo, llevado a cabo sobre Artritis Reumatoidea, en pacientes seleccionados para tratamiento con sales de Oro.

- Comprobar la eficacia de dicho tratamiento, con datos objetivos sobre su acción y efectos colaterales.

- Obtener datos y establecer la morbimortalidad total y en porcentaje sobre Artritis Reumatoidea y su evolución con sales de Oro en el presente estudio.

- Establecer parámetros aplicables a nuestro medio sobre una terapéutica antigua, reiniciada hace algunos años en nuestros pais.

- Revisión Bibliografica sobre los aspectos farmacológicos, respuesta clínica, y toxicidad de la Auroterapia en la Artritis Reumatoidea.

Generales:

- Procurar para los pacientes que sufren enfermedad articular crónica como la Artritis Reumatoidea, el tratamiento que a la vez de eficaz sea cómodo y barato.

- Promover interés por la búsqueda de valores objetivos que nos permitan obtener conclusiones aplicables.

MATERIAL Y METODOS

La muestra analizada en este estudio estuvo compuesta por 150 pacientes tratados con sales de Oro.

El tipo de sales de oro utilizado en la totalidad de pacientes del presente estudio fué Aurothiomalato de sodio -Miochrysine, inyectándolo como clásicamente se conoce, una dosis inicial de 10 mg, una segunda dosis de 15 mg. a la semana y otra de 25 mg. otra semana después de la anterior, luego se administran 3 ó 4 dosis de 25 mg. con intervalos de 4 semanas llegando a la dosis de mantenimiento que es de 50 mg. cada 4-6 semanas por tiempo indefinido.

Los pacientes seleccionados para recibir Auroterapia llenaron los requisitos siguientes o uno de ellos:

1. Enfermedad Reumatoidea activa, que no sea controlada por el tratamiento clásico de reposo y salicilatos.

2. Evidencia radiológica de enfermedad articular erosiva.

3. Enfermos bajo tratamiento de esteroides, en quienes se quería suspender este medicamento.

La totalidad de pacientes del presente estudio fueron vistosen la consulta externa del Hospital General del I.G.S.S. en la clínica de Reumatología.

El método empleado para la detección de los casos fué por medio de la asistencia a la antes mencionada consulta externa de Reumatología, en donde se obtuvieron los datos objetivos y subjetivos de la evolución de los pacientes bajo Auroterapia, para luego revisar los respectivos archivos clínicos para la

obtención de datos pertinentes.

Como auxiliar para la detección de efectos colaterales en dicha clínica se realizaron controles periódicos de exámenes de laboratorio, específicamente orina y hematología completa, a todos los pacientes bajo tratamiento con sales de oro.

ASPECTOS BIBLIOGRAFICOS

"Sales de Oro"

El oro, en su forma elemental, se ha empleado durante siglos para aliviar el prurito palmar. En la época moderna, el interés por el uso medicinal del oro fué estimulado por la observación de Robert Koch, en 1890, de que las sales de oro en concentración baja alteraban el bacilo tuberculoso. Esta observación condujo al uso esporádico del oro en el tratamiento de la tuberculosis y de la sífilis, a pesar de los resultados desalentadores, los estudios y el empleo del Oro se extendieron al tratamiento de la artritis y del lupus eritematoso, porque algunos autores creían que estas enfermedades eran formas de Tuberculosis. En poco tiempo aparecieron numerosas publicaciones acerca del tratamiento de la artritis con sales de oro. Las observaciones favorables de J. Forestier (1929), estimularon el interés por este tratamiento. En la actualidad aunque no todos los investigadores están de acuerdo respecto a su eficacia, el oro se emplea con frecuencia en la Artritis Reumatoidea. (4)

Química:

$C_4H_3AuNa_2O_4S.H_2O$ (1,2-dicarboxietil) Thio oro, disódico.

Acciones Farmacológicas:

El efecto de las sales de oro en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea es controversial, después de 40 años de experiencia. En muchos pacientes tratados con Oro es significativa la disminución del dolor y de los signos inflamatorios sugiriéndo que la terapia alteró el curso de la enfermedad (10).

La enfermedad Reumatoidea puede aparecer por una diversidad de etiologías, los mecanismos inmunológicos se desarrollan y heredan, factores infecciosos o virales pueden estar implicados, aunque la patogenia exacta de la enfermedad Reumatoidea, es aún desconocida.

El proceso inmunológico es un hallazgo común para muchas, sino todas estas enfermedades, por esa razón lo más usado en el tratamiento son las drogas antiinflamatorias.

El mecanismo de acción del Oro aún no está bien dilucidado, sin embargo los probables modos de acción incluyen:

- Inhibición de enzimas lisosómicas
- Estabilización de la membrana lisosómica
- Disminución de la actividad fagocítica de los macrófagos y PMN en los líquidos inflamatorios.
- Prevención del aumento de permeabilidad capilar en estados inflamatorios.
- Estabilización del colágeno
- Las sales de oro promueven la utilización de una anti-enzima proteolítica (inhibidor de Kunitz y Northrop) que posee acción antiinflamatoria (2). Existe la hipótesis de que a nivel hepático es donde el oro alcanza una cifra suficiente para inducir una acción antienzimática (1), (5).

Un equipo médico de investigadores Suizos dieron

a conocer recientemente, resultados que sugieren que existen anticuerpos directos (IGG), en sitios antigénicos escondidos, los cuales se manifiestan por proteólisis endógena en el tejido; además forman parte en la reacción inmune e inflamatoria de las articulaciones Reumatoideas; este grupo de investigadores además señaló que las proteasas de los tejidos, como la Catepsina B y D, y la elastasa granulocítica pueden digerir I.G.G. produciéndo fragmentos antigénicos (IGG) en los cuales los sitios antigénicos escondidos son generalmente enzimoespecíficos.

La incidencia del título de aglutinadores del Catepsina D son significativamente elevados en el suero de pacientes con Artritis Reumatoidea seropositivos (en relación a los seronegativos y sueros normales); Los niveles de Aglutinadores de Catepsina D se relacionana positivamente con el factor Reumatoideo. (12) (13).

Se ha sugerido que la inhibición directa de las enzimas hidrolíticas es el probable mecanismo de acción antiinflamatoria de las sales de oro, probablemente en la vía de unión de los grupos sulfidrilos, (4) con la inhibición de la catepsina o de la actividad enzimática general dentro de las articulaciones. (3)

Absorción, Distribución y Excreción:

Las sales hidrosolubles de oro, como el tiosulfato de oro y sodio, y el tiomalato de oro y sodio, se absorven rápidamente por la vía intramuscular, en unas cuantas horas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas, que se mantienen después a un nivel ligeramente inferior por largo tiempo. Las sales solubles se combinan con las proteínas plasmáticas, principalmente con la globulina alfa1. Si se inyectan sales de oro hidrosolubles con intervalos de 7 días, la concentración en el plasma de echo permanece constante, salvo un aumento de corta duración, observado inmediatamente después de la inyección. Tras la inyección semanal intramuscular de 50, 25, y 12.5 mg. de sales de oro hidrosolubles las concentraciones medias de mantenimiento fueron 0.44, 0.33 y 0.26 mg. de Oro % de plasma. Después de la inyección intravenosa de Tiomalato de Oro en solución acuosa se observan los mismos niveles que con la administración intramuscular.

El oro se absorve mal e irregularmente en el conducto Gastrointestinal y no es recomendable la administración por vía oral. Casi la totalidad del Oro en circulación se encuentra en el plasma. Al inyectar compuestos hidrosolubles, la mayor concentración aparece en el riñón, cantidades apreciables pueden encontrarse en hígado y bazo; los compuestos insolubles son absorvidos por fagocitos y se pueden recuperar cantidades mayores de Oro en el Hígado, bazo y riñones. (9).

En un enfermo artrítico, las articulaciones dolorosas contienen el doble de Oro que las sanas (1).

La vía intraarticular no presenta ninguna superioridad y el Oro no se fija a la sinovial. (1)

La excreción del Oro se hace principalmente por el riñón, pero una cantidad pequeña se halla en las heces. La velocidad de eliminación es poco mayor después de la inyección intramuscular de un compuesto hidrosoluble. Está claro, que un paciente que recibe cada semana dosis de 50 mg. de oro permanece en balance positivo durante el tratamiento y que los depósitos aumentan progresivamente en su organismo.

Si la dosis total ha sido importante (500 a 1000 mgr) el metal podrá encontrarse en la orina hasta un año después de la cesación del tratamiento (9).

Usos terapéuticos:

La aplicación principal de los compuesto de oro se encuentra en la Artritis Reumatoidea; detienen o inhiben la actividad de la enfermedad y suprimen -- las lesiones inflamatorias, pero no pueden reparar las destrucciones ni las deformidades ya establecidas (8), a causa de su toxicidad éstas no deben usarse en el tratamiento inicial de la Artritis Reumatoidea; sino que están indicadas cuando un paciente sigue mostrando signos de enfermedad activa después de establecida la terapéutica tradicional, y/o cuando los otros tratamientos están contraindicados (5).

Radiológicamente disminuye o se lentifica la - progresión en aproximadamente 38% de los pacientes bajo tratamiento Aurico. (10)

En la Artritis Reumatoidea activa, el oro produce rápidamente remisión parcial o completa en un - gran porcentaje de casos, la frecuencia de las remisiones depende del grado de individualización del - régimen terapéutico y puede llegar a 80%. No obstante, debemos recalcar que, tarde o temprano, todos los enfermos acaban por recaer si no se prolonga indefinidamente el tratamiento de sostén. (9)

La dosificación óptima de Oro en la Crisoterapia de la Artritis Reumatoidea varía considerablemente según la experiencia del Reumatólogo. La experiencia es la mejor guía del tratamiento.

Toxicidad Clínica:

La droga es acumulada en el cuerpo (especialmente en las sinoviales articulares) y es excretada lentamente por los riñones. Los efectos tóxicos son -- proporcionales a la dosis retenida en el cuerpo y varía de paciente a paciente (8), y por el poco margen de seguridad que separa la dosis necesaria para ser benéfica de aquella que es suficiente para ser tóxica (1)

Las reacciones pueden aparecer temprano, durante la primera serie de inyecciones (300 a 700 mg); parece que son más frecuentes en enfermos que han padecido la artritis por más de 10 años (9)

Los efectos tóxicos más comunes se manifiestan en la piel y mucosas, generalmente de la boca. La intensidad de las reacciones cutáneas es variable, desde el eritema hasta la dermatitis exfoliativa. Entre las lesiones figuran estomatitis, faringitis, traqueitis, gastritis, colitis y vaginitis; (9)éstas son usualmente precedidas por prurito y/o eosinofilia. La administración de oro debe ser detenida temporalmente si este efecto ocurre; pequeñas dosis pueden ser reinstituidas sin recurrencia pudiendo continuarse la terapia. (5)

Los compuestos de oro son tóxicos para los órganos hematopoyéticos y pueden provocar discrasias. La trombocitopenia es la causa más frecuente de las muertes en pacientes con auroterapia. También se observa leucopenia, agranulocitosis y anemia aplástica.

La nefritis tóxica es manifiesta primariamente por albuminuria y hematuria microscópicas, el aparecimiento de más de un trazo de albúmina o de glóbulos rojos en orina es la señal para interrumpir el tratamiento hasta que la orina vuelva a nor

malizarse. El oro puede provocar muchas otras reacciones tóxicas graves como encefalitis, neuritis periférica, hepatitis y crisis nitroide.

Hepatotoxicidad asociada al tratamiento con oro ha sido bien documentada (10) por lo que no debe ser administrada en pacientes con hepatitis o con disfunción hepática; el tratamiento con oro puede predisponer a una hepatotoxicidad por aspirina.

El tratamiento de las reacciones tóxicas se basa en la administración de Dimercaptol (bal) y EDTA o bien la utilización de esteroides, como la prednisona a dosis de 15 a 20 mg. pudiendo aumentarse según la gravedad del caso (8).

En pacientes en tratamiento con sales de oro por artritis reumatoide pueden mostrar aumento en la excreción de oro cuando reciben tratamiento con penicilamina, siendo ésta más efectiva para remover el oro que el BAL y EDTA, con la ventaja de que puede administrarse PO, por lo que se usa más frecuentemente en el tratamiento de la dermatitis áurica; sin embargo no está indicada en el tratamiento agudo. (3)

Contraindicaciones

La presencia de enfermedad renal, lesiones del parénquima hepático, en pacientes con discrasia sanguínea que han sido irradiados recientemente, también pacientes con urticaria, eczema y colitis, al igual que el embarazo, lupus eritematoso diseminado y potencialmente el síndrome de Sjogren son contraindicaciones del uso de sales de Oro.

Preparados

Los más importantes y los más utilizados son:

- Solganal (aurotioglucosa) contiene 50 a 100 mg/ml en frasquitos de 10 ml.

- Miocrysine (thiomalato de oro y sodio) en ampollas de 1 ml. con 10 mg, 25 mg. y 100 mg., y en ampollas de 5 ml. con 500 mg.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO Nº 1

Distribución por Sexo	Nº	%
Femeninos	104	69.33
Masculinos	46	30.66
T O T A L	150	100.00

CUADRO Nº 2

Distribución por Edad	Nº	%
13 a 20 años	11	7.33
21 a 40 "	56	37.33
41 a 60 "	57	38.00
más de 60 años	26	17.33
T O T A L	150	100.00

CUADRO Nº 3

Diagnósticos clínicos	Nº	%
Artritis Reumatoide	140	93.33
Osteoartritis	10	6.66
T O T A L	150	100.00

Medicamento empleado: Aurotiomalato sódico 150 casos (100.%)

CUADRO Nº 4

Tiempo de tratamiento	Nº	%
menor de 1 año	33	22.00
de 1 año a 2	34	22.66
de 2 " a 3	35	23.33
de 3 " a 4	31	20.66
más de 4 años	17	11.33
t o t al	150	100.00

CUADRO Nº 5

Dosis total acumulada	Nº	%
menor de un gramo	60	40
de 1 a 2 gramos	60	40
más de 2 gramos	30	20
T O T A L	150	100%

CUADRO Nº 6

Respuesta terapéutica	Nº	%
Buena	110	73.33
Regular	24	16.00
Mala	16	10.66
T O T A L	150	100.00

CUADRO Nº 7

Efectos secundarios	Nº	%
No presentaron	100	66.66
Sí presentaron	50	33.33
t o t a l	150	100.00

CUADRO Nº 8

Efectos secundarios presentados	Nº	%
Dermatitis	19	30.64
Glositis y/o Queilitis	12	19.35
Rubefacción	13	20.96
Alopecía	7	11.29
Hematuria microscópica	6	9.67
Herpez	1	1.61
Vulvitis	1	1.61
Balanopostitis	1	1.61
Nefritis	1	1.61
Anemia	1	1.61
T O T A L	62	100.00

NOTA:

Algunos pacientes presentaron más de una reacción secundaria, razón por la cual el número total de casos (62) no coincide con el número real de pacientes con reacción secundaria (50).

CUADRO Nº 9

Abandono del tratamiento	Nº	%
Sí abandonaron	9	6
No abandonaron	141	94
T O T A L	150	100%

CUADRO Nº 10

Causas de abandono del tratamiento	Nº	%
Alopecía	7	77.77
Nefritis intersticial	1	11.11
Hematuria persistente	1	11.11
T O T A L	9	100.00

ANALISIS DE RESULTADOS

- El total de pacientes estudiados fue de 150, encontrándose 46 pacientes masculinos que corresponden al 30.66% y 104 pacientes femeninos que corresponden al 69.33%.

- La distribución etaria fue: En pacientes de 13 a 20 años, 11 casos (7.33%); de 21 a 40 años 56 casos (37.33%); de 41 a 60 años 57 casos (38%) y en el grupo de más de 60 años se encontraron 26 casos (17.33%).

- De los 150 casos, 110 tenían diagnóstico de artritis Reumatoide; y 10 casos con diagnóstico de Osteoartritis.

- El medicamento utilizado en todos los casos (100 %) fue el aurothiomalato Sódico (Miochrysine).

- El tiempo de tratamiento fue variado, pero agrupado por años de tratamiento recibido obtuvimos que: 33 pacientes correspondiéndoles el 22% tenían menos de 1 año de tratamiento.
  34 pacientes (22.66%) tenían entre 1 y 2 años de tratamiento.
  35 pacientes (23.33%) tenían entre 2 y 3 años de tratamiento.
  31 pacientes (20.66%) tenían entre 3 y 4 años de tratamiento.
  17 pacientes (11.33%) tenían más de 4 años de tratamiento.

- La cantidad de sales de oro que habían recibido los pacientes fue así:
  el 40% habían recibido abajo de 1 gramo;
  otro 40% habían recibido entre 1 y 2 gramos;
  un 20% habían recibido más de 2 gramos.

- La respuesta terapéutica catalogándose en Buena, Regular y Mala fue de 110, 24 y 16 pacientes -- (73.33%, 16% y 10.66%) respectivamente.

- De la totalidad de pacientes estudiados 50 (33.33%) presentaron efectos secundarios, mientras que 100 (66.66%) no lo hicieron.

- Los efectos colaterales encontrados fueron: Dermatitis con 19 casos (30.64%); rubefacción 13 casos (20.96%); glositis y/o queilitis 12 casos - (19.35%); alopecía 7 casos (11.29%); hematuria - microscópica 6 casos (9.67%); y herpes, vulvitis, balanopostitis, anemia y nefritis 1 caso cada - uno (1.61%).

- De los pacientes estudiados que abandonaron el - tratamiento (6%) las causas de abandono fueron: alopecía en 7 casos (77.77%); 1 caso abandonó - por nefritis intersticial (11.11%) y 1 caso por hematuria (11.11%).

INTERPRETACION DE RESULTADOS

- La incidencia de enfermedad articular fue predominantemente en el grupo comprendido entre 21 y 60 años (75.33%)

- Se pudo apreciar una relación aproximada entre sexo femenino y masculino de 2 a 1, confirmándose la predominancia de la enfermedad en el sexo femenino.

- Todos los pacientes estudiados padecían artritis Reumatoidea ó una de sus variantes.

- Se utilizó Aurothiomalato sódico en el 100% de - los casos por ser el medicamento más disponible y de costo menor en el mercado guatemalteco.

- El tiempo de tratamiento fue variado y comprendido entre pocos meses y algunos más de 4 años, lo que nos indica que la auroterapia es de inicio reciente en nuestro país; además el hecho de observar - que existen pacientes con tratamiento de más de 4 años nos indica que la aceptación de las sales de oro es adecuada especialmente cuando se utiliza a dosis bajas.

- La dosis mayor acumulada fue en un alto porcentaje de los pacientes estudiados (80%) menor de 2 gramos, lo que nos indica que con la dosis baja utilizada se obtiene buena respuesta clínica.

- La medicación con aurothiomalato sódico llevó a la mejoría clínica a un alto porcentaje (73.33% - 110 pacientes) haciendo descender en ellos la sintomatología articular.

- En cuanto a la respuesta de los pacientes, además de la mencionada anteriormente podemos decir que 24 pacientes (16%) tuvieron respuesta regular, y

en 16 de ellos (10.66%) la respuesta fue considerada como mala, es decir, se tuvo que utilizar antiinflamatorios hormonales y no hormonales para su manejo.

- Efectos secundarios se presentaron en 50 pacientes (33.33%) que no necesariamente significó descontinuar el tratamiento con sales de Oro, pero requirió un manejo especial en cuanto a la reducción de la dosis de mantenimiento o bien la utilización de otras drogas para el manejo de los mismos; mientras que 100 pacientes (66.66%) quedaron exentos de efectos secundarios; siendo los efectos colaterales más frecuentes las manifestaciones cutáneas, mejorando la gran mayoría de los pacientes con la reducción de la dosis de sales de oro y con el uso tópico de esteroides.

- Las pruebas de laboratorio practicadas resultaron inalteradas para la gran mayoría de pacientes.

- Unicamente se suspendió la terapéutica en 9 pacientes (6%), 7 de ellos por alopecía, uno por nefritis intersticial, y otro por hematuria microscópica persistente.

- La tasa de mortalidad fue de cero en el presente estudio.

CONCLUSIONES

- Cuando el diagnóstico de artritis reumatoidea es clásico y la actividad de la artritis progresa, a pesar de un programa básico amplio, consideramos que el oro es el tratamiento de elección; si no hay contraindicaciones, la rápida iniciación de la terapéutica con oro disminuye la frecuencia o disminuye al mínimo la aparición de lesiones articulares irreversibles.

- Por ser acumulativo, el oro debe administrarse con aumentos graduales para lograr una eficacia máxima y evitar reacciones, así como también se recomienda un régimen de sostén para evitar recaídas.

- Pueden necesitarse hasta 6 o más meses de tratamiento, antes de poder observar una inversión o cesación del proceso patológico.

- Los métodos adecuados para utilizar el oro, y su capacidad de bloquear el proceso patológico, no han sido lo suficientemente publicados para crear una demanda clínica y pública bien informada.

- El médico ha de comprender la importancia de vigilar los signos de toxicidad y ajustar las dosis en consecuencia.

Conclusión final:

"LA TERAPEUTICA CON ORO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDEA ES UNA ADICION EFICAZ A UN PROGRAMA AMPLIO DE TRATAMIENTO, SU ADMINISTRACION NO ES CARA, NI DIFICIL Y UTILIZADA ADECUADAMENTE, EL PELIGRO DE LA TERAPEUTICA CON ORO ES MINIMO".

BIBLIOGRAFIA

1. Association des Medicins: Crisiotherapeútique en Rheumatologique, revue des practiciennes 896-1014, 1974 juin.

2. Buch Andersen R. Et. alls, Proteasa activity in Synovial Tissue Extracts: 1: 75-79, 1972

3. Dale G. Friend, Gpenicillamine for tratment in dermatitis auric. Year Book of Drugs Therapy 327-330. 1970

4. Dale G. Friend: Gold Salts In Lysosomic Activity, Year Book of Drug Therapy. 89-91, 1970

5. Departament of medicine Washington University, School of medicine. Gold Salts. (Manual of medical therapeutics). 342-343, 1977 sept.

6. De Gandarias L.: Crisioterapia en Artritis - Reumatoidea Tesis de Graduación, Universidad de San Carlos, Guatemala. Fac. C.C.M.M. 36 Pag.

7. Davison S,: Treatment of Rheumatoid Arthritis with Gold, Mt. Sinaí, Journal Medical N.N. 41: 807-811, 1974.

8. Farreras y Roozman: Tratado de Medicina Interna. 1: 984-985. 1972.

9. Goodman L. And Gilman, Bases farmacológicas de la terapéutica. 1: 798-985, 1972.

10 Jhon Sigler et colls, Gold Salts in the tratment of Rheumatoid Arthritis, Annales of internal Medicine. 80: 21-26, 1974.

11. Jhon Davis et alls, Fenofren, Asa and Gold in Rhematoid Artritis. Clinical farmacology and Therapeutics. 16-23, 1977 January.

12. Rheumatics Disease. The Medical Clinics of - North America March. 1977.

13. Rheumatology News International. Vol. 7 # 3 March 1979. 1: 4-5.

Br. ERWIN RAUL CASTAÑEDA PINEDA

Asesor
CESAR AUGUSTO HERNANDEZ SANTIAGO

783

Revisor
Dr. ROLANDO RENE COMPARINI ANDE

tor de Fase III
ULIO DE LEON MENDEZ

Secretario General
Dr. RAUL A. CASTILLO RODAS

Vo.Bo.

Decano
DR. ROLANDO CASTILLO MONTALVO.