

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**VALORES DE TRANSAMINASAS EN PACIENTES
TRATADOS CON ISONIAZIDA**

BYRON GUILLERMO SIERRA POLANCO

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
- III. JUSTIFICACIONES
- IV. OBJETIVOS
- V. REVISION DE LITERATURA
- VI. MATERIAL Y METODOS
- VII. PRESENTACION DE RESULTADOS
- VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
- IX. CONCLUSIONES
- X. RESUMEN
- XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

La isoniazida es una droga potencialmente tóxica para el hígado, sabiéndose que es capaz de provocar elevaciones anormales de los valores de transaminasas.

El objetivo principal de este estudio es determinar si hay alteraciones tempranas en los valores de transaminasas en pacientes tratados con isoniazida.

Para cumplir con el propósito de este trabajo, se estudiaron 80 pacientes con diagnóstico de tuberculosis internados en el hospital San Vicente. Se tomaron 2 determinaciones de transaminasas, una al inicio y otra al mes de tratamiento, las cuales fueron procesadas en el laboratorio del hospital San Vicente.

El estudio fue realizado de agosto a octubre del año 1984 y se estudiaron las siguientes variables: Edad, sexo, raza y antecedente de alcoholismo.

La importancia de este estudio radica en que la enzima estudiada constituye un importante parámetro para evaluar riesgo de toxicidad hepática en pacientes a los que se les administra isoniazida.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La isoniazida es un medicamento de amplio uso, tanto en el tratamiento, como en la profilaxia de la tuberculosis. Se sabe que es capaz de alterar los valores de las pruebas hepáticas y en raras ocasiones de desencadenar un cuadro de hepatitis.

Conociendo la potencialidad tóxica de la isoniazida, se realizó un estudio con el objetivo de detectar anomalías tempranas en los valores de transaminasas séricas. Estas constituyen un parámetro importante para evaluar la función hepática. Se tomaron 80 pacientes de nuevo ingreso en el hospital San Vicente.

JUSTIFICACIONES

La isoniazida es una droga antituberculosa ampliamente usada en nuestro medio. Es de bajo costo, buena tolerancia y alta efectividad.

Se sabe que la isoniazida es capaz de producir alteraciones hepáticas que varían desde elevaciones transitorias de los valores de transaminasas hasta hepatitis fulminante.

No existen trabajos anteriores que evalúen este tema en Guatemala. Creemos necesario el desarrollo de una investigación con el fin de mejorar el conocimiento que al respecto existe en nuestro medio.

OBJETIVOS

1. Determinar si hay alteraciones tempranas en los valores de transaminasas en pacientes tratados con isoniazida.
- 2) Contribuir al conocimiento sobre el tema en nuestro medio.
- 3) Conocer la técnica para determinación de transaminasas y aplicarla.

REVISION DE LITERATURA

La isoniazida es una droga micobactericida, usada ampliamente para el tratamiento y profilaxis de tuberculosis. Es altamente eficaz, de bajo costo, buena aceptabilidad por el paciente y baja toxicidad. (24,25)

La isoniazida actúa interfiriendo con la síntesis de DNA y el metabolismo intermediario del bacilo tuberculoso, previniendo también la síntesis de ácidos grasos de cadena larga que son precursores del ácido micólico (importante constituyente de la pared celular de la micobacteria). (15, 25)

La incidencia de reacciones a la isoniazida varía con la dosis. Cuando se administran 3 mg/Kg/día los efectos colaterales ocurren en menos del 1% de los casos; pero la frecuencia sube por encima del 15% con dosis de 10 mg/Kg/día.

Entre los efectos colaterales de la isoniazida tenemos: erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, artralgias, mialgias, desencadenamiento de brotes de lupus eritematoso diseminado. Vasculitis y quizá inducción de anticuerpos antinucleares y anticuerpos frente a varios antígenos hepáticos.

Los efectos tóxicos más destacados son alteraciones del sistema nervioso: polineuropatía, parestesias, ataxias, encefalopatía tóxica, neuritis óptica, convulsiones, estupor, pérdida de memoria, confusión mental, euforia, psicosis. De estas manifestaciones, sólo se ha comprobado que la polineuropatía periférica está relacionada con deficiencia de piridoxina.

Algunos enfermos presentan sequedad de boca, retención urinaria, agranulocitosis, metahemoglobinemia, pelagra, anorexia, intolerancia al alcohol, molestias digestivas, queratitis, acidosis láctica. (13, 20)

La toxicidad de la isoniazida suele manifestarse por disfunción hepática leve, que se comprueba valorando la actividad de la enzima aspartato aminotransferasa (ASAT) que se encuentra alterada en el 10 al 30%

de las personas adultas que toman la droga y 6.8% de niños. (1-25)

La mayor parte de estudios reportan elevaciones leves a moderadas, con excepción de Bailey (1, 2) que reportó niveles de transaminasas por encima de 100 mU/ml, teniendo estos pacientes una edad promedio de 50.2 años.

Los niveles de transaminasas pueden elevarse desde la primera semana o bien varios meses más tarde de iniciada la terapia. (7, 21)

En 1976, en un informe de una conferencia de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, se examinó la posible etiología de la lesión hepática por isoniazida. Se consideró que no era posible que se tratara de alergia, ya que los signos usuales de alergia, como exantema y eosinofilia periférica, eran notablemente pocos en los pacientes; rara vez se observó fiebre al inicio de la enfermedad. Además, aunque en muchos enfermos se presentó una lesión hepática al recibir nuevamente isoniazida, el trastorno sólo ocurrió después de explosión prolongada a la droga.

No se ha encontrado anticuerpos circulantes para la isoniazida, aunque esta droga sola o en combinación con ácido para-aminosalicílico puede inducir formación de anticuerpos antinucleares asintomáticos. (23)

No se encontró correlación entre las concentraciones de isoniazida en plasma y lesión hepática por esta droga. Sin embargo, se observó una correlación notable entre los acetiladores rápidos de la isoniazida y la lesión hepática. Se sabe que esta droga se metaboliza principalmente por acetilación, en acetilisoniazida. Los acetiladores rápidos de la isoniazida excretan aproximadamente el 94% de la droga como acetilisoniazida y sus metabolitos y sólo el 2.8% y 3.6% como isoniazida libre y sus conjugados de hidrazona. Los acetiladores lentos por otro lado, excretan el 27% de la droga como isoniazida libre y sus conjugados de hidrazona y solamente el 63% como

acetilisoniazida y sus metabolitos (ácido isonicotínico y acetilhidracina)

Se observó que la acetilisoniazida y la acetilhidracina producen necrosis hepática de células aisladas en ratas. El tratamiento con fenobarbital, que se sabe aumenta las enzimas hepáticas que metabolizan la droga, potencia considerablemente la necrosis por estos 2 metabolitos. Además, la necrosis puede evitarse administrando con anterioridad cloruro de cobalto, inhibidor de la síntesis de citocromo P450 que metaboliza la droga. Es probable que en el hombre la acetilisoniazida sea oxidada por las enzimas P450 a N-hidroxiacetilhidracina, que adicionalmente se deshidrata para producir acetilhidracina; ésta finalmente se desdobla en iones actilonio, radicales acetilo o ambos. Estos últimos acetilan las moléculas hepáticas con la consiguiente necrosis. (8, 14, 19, 23, 25)

Respecto al daño hepático, la mayoría de los autores coinciden en que el riesgo se incrementa con la edad: raro en menores de 20 años; de 0.3% entre 20 y 34 años; 1.2% entre 35 y 49 años; y 2.3% en mayores de 50 años (Servicios de Salud Pública, USA, 1974). (13, 16, 10, 23)

Los pacientes que reciben isoniazida deben ser evaluados periódicamente, a intervalos mensuales, buscando síntomas de hepatitis (anorexia, malestar, fatiga, náusea e ictericia) y con determinación de transaminasas. Byrd y colaboradores recomiendan discontinuar la droga si se detectan elevaciones de más de tres veces los valores normales. (5, 12, 13, 23)

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó durante los meses de agosto a octubre, en el hospital San Vicente, localizado en la zona 7 de esta capital y que pertenece a los servicios generales de salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Se dedica al tratamiento hospitalario de pacientes con tuberculosis.

Se estudiaron 80 pacientes de nuevo ingreso y con diagnóstico de tuberculosis. Se efectuó determinación de transaminasas a su ingreso y al mes de tratamiento.

Para la medición de las transaminasas se utilizó el método colorimétrico de Reitman-Frankel, describiéndose los reactivos y la técnica a continuación:

Reactivos:

- 1) Sustrato amortiguador
- 2) Reactivo de color
- 3) NaOH (solución concentrada)
- 4) Solución estandar (patrón) (piruvato de sodio, 2 mmol/l)

Preparación de los reactivos:

1) Solución sustrato amortiguador: amortiguador de fosfatos 100 mmol/l, Ph 7.4, L-aspartato 100 mmol/l, 2-cetoglutarato 2 mmol/l para transaminasa glutamicooxalacetica y DL-alanina 100 mmol/l, 2 oxoglutarato 2 mmol/l para piruvica. A un frasco de reactivo 1 se le adicionan 30 ml de agua bidestilada.

2) Reactivo de color: 2,4-dinitrofenilhidracina 1.5 mmol/l.

3) Hidroxido de sodio: NaOH 0.4 mmol/l. Al contenido del reactivo 3 adicionar 1000 ml de agua destilada.

4) Solución estandar de piruvato de sodio.

Técnica:

1) Se extraerán 8 cc de sangre venosa y se centrifugarán durante 15 minutos.

2) Se tomarán 0.5 ml de solución amortiguadora de sustrato y se incubará 5 minutos en baño de María a 37 grados centígrados.

3) Posteriormente se agregarán 0.2 ml de suero para TGO y 0.1 ml para TGP. Se mezclará y se dejará incubar a 37 grados durante 30 minutos.

4) En este paso se agregarán 0.5 ml de reactivo de color, se mezclará y se dejará reposar exactamente 20 minutos a temperatura ambiente.

5) Se agregarán 5 ml de la solución de hidróxido de sodio y se leerá en el espectofotómetro 5 minutos después.

6) El resultado obtenido en el paso anterior se pasará a unidades internacionales de transaminasas en base a una tabla ya elaborada en el laboratorio del hospital.

Se tomarán como valores normales los siguientes:

	TGO	TGP
Mujeres	5 - 15	5 - 19
Hombres	5 - 17	5 - 23

Para el estudio se tomaron solamente los pacientes con valores normales de transaminasas al ingreso.

Se determinaron las variables de edad, sexo, raza y antecedente de alcoholismo.

Todos los pacientes estudiados recibieron una dosis diaria de 300 mg de isoniazida.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

Población total estudiada distribuida por edad y sexo.
Hospital San Vicente. Agosto - Octubre 1985

Edad en años	SEXO				Totales	
	Masculino	%	Femenino	%		
Menos de 20	3	3.75	3	3.75	6	7.5
20 - 34	18	22.5	15	18.75	33	41.25
35 - 49	11	13.75	8	10	19	23.75
Más de 50	15	18.75	7	8.75	22	27.5
Totales	47	58.75	33	41.25	80	100

FUENTE: Pacientes y papeletas de servicios internos del hospital San Vicente.

CUADRO No. 2

Población total estudiada distribuida por raza y sexo.
Hospital San Vicente. Agosto - Octubre 1984

Raza	SEXO				Totales	
	Masculino	%	Femenino	%		
Mestiza*	40	50	26	32.5	66	82.5
Indígena**	6	7.5	7	8.75	13	16.25
Negra	1	1.25	-	-	1	1.25
Totales	47	58.75	33	41.25	80	100

FUENTE: Pacientes y papeletas de servicios internos del hospital San Vicente.

* Mestizo: Grupo étnico resultante de la unión de 2 ó más razas.

** Indígena: Natural del país.

CUADRO No. 3

Población total estudiada distribuida por sexo y antecedente de alcoholismo. Hospital San Vicente. Agosto - Octubre 1984

Antecedente de alcoholismo	SEXO				Totales	
	Masculino	%	Femenino	%		
Positivo	16	20	1	1.25	17	21.25
Negativo	31	38.75	32	40	63	78.75
Totales	47	58.75	33	41.25	80	100

FUENTE: Pacientes y papeletas de servicios internos del hospital San Vicente.

CUADRO No. 4

15 pacientes con valores normales de transaminasa glutamicooxalacética. Hospital San Vicente. Agosto - Octubre 1984. Total estudiado: 80 pacientes.

Edad	Sexo	Raza	Antecedente de alcoholismo	TGO inicial	TGO al mes de tratamiento
22	F	Mestiza	Negativo	7	60
52	F	Mestiza	Negativo	10	24
46	F	Mestiza	Negativo	14	34
69	M	Mestiza	Positivo	12	28
48	M	Mestiza	Positivo	12	32
56	M	Mestiza	Positivo	10	22
56	M	Mestiza	Negativo	10	23
21	F	Indígena	Negativo	8	20
20	M	Mestiza	Positivo	10	18
23	M	Indígena	Negativo	10	22
60	M	Mestiza	Positivo	7	20
17	F	Mestiza	Negativo	9	16
67	M	Mestiza	Negativo	10	22
23	M	Mestiza	Positivo	12	36
41	M	Mestiza	Negativo	9	24

FUENTE: Pacientes y papeletas de servicios internos del hospital San Vicente.

* F: Femenino. M: Masculino.

CUADRO No. 5

Pacientes con valores anormales de transaminasa glutamicooxalacética distribuidos por edad y sexo. Hospital San Vicente. Agosto - Octubre 1984.

Edad en años	SEXO				Totales	
	Masculino	%	Femenino	%		
Menos de 20	—	—	1	6.6	1	6.6
20 - 34	2	13.3	2	13.3	4	26.6
35 - 49	2	13.3	2	13.3	4	26.6
Más de 50	5	33.3	1	6.6	6	39.9
Totales	9	59.9	6	39.8	15	100

FUENTE: Pacientes y papeletas de servicios internos del hospital San Vicente.

CUADRO No. 6

Pacientes con valores anormales de transaminasa glutamicooxalacética distribuidos por edad y raza. Hospital San Vicente. Agosto - Octubre 1984.

Edad en años	R A Z A				Totales	
	Indígena	%	Mestiza	%		
Menos de 20	—	—	1	6.6	1	6.6
20 - 34	2	13.3	2	13.3	4	26.6
35 - 49	—	—	4	26.7	4	26.7
Más de 50	—	—	6	40	6	40
Totales	2	13.3	13	86.6	15	100

FUENTE: Pacientes y papeletas de servicios internos del hospital San Vicente.

CUADRO No. 7

Pacientes con valores anormales de transaminasa glutamicooxalacética distribuidos por edad y antecedente de alcoholismo. Hospital San Vicente. Agosto - Octubre 1984.

Edad en años	Antecedente de Alcoholismo				Totales	
	Positivo	%	Negativo	%		
Menor de 20	—	—	1	6.6	1	6.6
20 - 34	—	—	4	26.6	4	26.6
35 - 49	1	6.6	3	20	4	26.6
Más de 50	3	20	3	20	6	40
Totales	4	26.6	11	73.2	15	100

FUENTE: Pacientes y papeletas de servicios internos del hospital San Vicente.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

La literatura reporta elevaciones en los valores de transaminasas en el 10 al 30% de los pacientes que reciben tratamiento con isoniazida (1 - 25). En este estudio realizado en el hospital San Vicente, encontramos elevaciones anormales en los valores de transaminasa glutamicooxalacética en 15 de 80 casos estudiados (18.75%). En todos los casos fue una elevación leve.

De los 80 pacientes estudiados, el 58.75% eran del sexo masculino y el 41.25% del sexo femenino. El 51.25% de los pacientes tenían más de 35 años.

El grupo étnico más observado fue el mestizo (82.5%), seguido de la raza indígena (16.25% y raza negra (1.25%)

Se encontró que el 59.9% de los pacientes que presentaron valores anormales de transaminasa glutamicooxalacética eran del sexo masculino y el 39.8% del sexo femenino.

Los pacientes de más de 50 años fueron los que presentaron la mayor cantidad de valores anormales (39.9%), seguidos del grupo etáreo comprendido entre 35 a 49 años (26.6%)

Se notó que el 86.6% de los pacientes con anomalidades eran mestizos y el 13.3% de raza indígena.

El 26.6% de los pacientes con anomalías en los valores de transaminasa glutamicooxalacética tenían antecedente alcoholismo.

Como se puede observar, no hay una marcada influencia de las variables: sexo, grupo étnico y antecedente de alcoholismo sobre los valores de transaminasas.

Basándonos en los resultados del estudio, se puede decir que los pacientes de más edad presentaron mayor cantidad de casos con valores anormales de transaminasa glutamicooxalacética.

Es importante señalar que todos los pacientes estudiados tenían asociado etambutol y estreptomina, ninguno de los cuales es hepatotóxico.

Tabla 1
 Pacientes con valores anormales de transaminasa glutamicooxalacética
 en el Hospital San Vicente - Octubre 1981

Total	Antecedente de Alcoholismo			
	Si	No	Total	%
15	10	5	15	100%
20	15	5	20	75%
30	25	5	30	83.3%
40	35	5	40	87.5%
50	45	5	50	90%
60	55	5	60	91.7%
70	65	5	70	92.9%
80	75	5	80	93.8%

Tabla 2
 Pacientes y porcentajes de etambuto y estreptomina del estudio

CONCLUSIONES

1. El 18.75% de la población estudiada presentó elevaciones anormales en los valores de transaminasa glutamicooxalacética al mes de iniciado el tratamiento.
2. El porcentaje de anormalidad encontrado en el presente trabajo corresponde a lo reportado por la literatura.
3. El grupo étnico más observado fue el mestizo, ocupando el 82.5% de la población estudiada.
4. El 58.75% de la muestra era de sexo masculino.
5. El sexo masculino fue el que presentó mayor cantidad de pacientes con elevaciones de transaminasa glutamicooxalacética (59.9%)
6. El grupo etáreo más afectado fue el de mayores de 50 años, ocupando el 39.9%
7. El 86.6% de pacientes con valores anormales de transaminasa glutamicooxalacética eran mestizos.
8. El antecedente de alcoholismo se presentó en el 26.6% de casos con valores anormales.
9. No hay influencia categórica de ninguna variable en especial sobre los valores de transaminasas.

RESUMEN

Título: Valores de transaminasa en pacientes tratados con isoniazida.

Objetivos: a) Determinar si hay alteraciones tempranas en los valores de transaminasa en pacientes tratados con isoniazida. b) Contribuir al conocimiento sobre el tema en nuestro medio. c) Conocer la técnica para determinación de transaminasas y aplicarla.

Metodología: Se estudiaron 80 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, internados en el hospital San Vicente. Se procedió a realizar determinaciones de los valores de transaminasas antes y al mes de tratamiento. Se tomó en cuenta únicamente, a los pacientes que tuvieron valores normales en la primera determinación. Se estudiaron también las variables: edad, sexo, raza y antecedente de alcoholismo.

Hallazgos: El 18.75% de la población estudiada presentó elevaciones anormales en los valores de transaminasa glutamicooxalacética. El 59.9% de la muestra era de sexo masculino. Los pacientes mayores de 50 años fueron los más afectados (39.9%). El grupo étnico predominante fue el mestizo. El 26.6% de pacientes con anormalidades en los valores de transaminasa glutamicooxalacética presentó antecedente de alcoholismo.

No se encontró influencia categórica de las variables estudiadas sobre los valores de transaminasas.

Aporte del trabajo: En el presente estudio se obtuvo un dato no investigado en nuestro medio y puede constituir punto de referencia para estudios posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bailey, W. C. *et al.* The effect of isoniazid on transaminase levels. *Ann Intern Med* 1974 Aug; 81(2):200-226
2. Bailey, W. C. *et al.* Validity of serum glutamicoxalacetic transeminase determinations in isoniazid recipients. *Am Rev Respir Dis* 1973 Apr; 107(4):670-672
3. Beaudry, W. C. *et al.* Liver enzyme disturbances during isoniazid chemoprophylaxis in children. *Am Rev Respir Dis* 1974 Nov; 110(5):581-584
4. Byrd, R. B. *et al.* Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1000 patients. *JAMA* 1979 Mar 23; 241(12):1239-1241
5. Byrd, R. B. *et al.* Isoniazid toxicity. A prospective study in secondary chemoprophylaxis. *JAMA* 1972 Jun 12; 220(11):1471-1473
6. Black, M. *et al.* Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975 Aug; 69(2):289-302
7. Brafield, D. M. *et al.* Isoniazid hepatotoxicity in childhood. *Pediatrics* 1979 Oct; 64(4):499-505
8. Brown, A. Risks of isoniazid therapy. *Ann Intern Med* 1976 Feb; 84(2):181-192
9. Brummer, D. L. Isoniazid and liver disease. *Ann Intern Med* 1971 Oct; 75(4):643
10. Cross, F. S. *et al.* Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and nonalcoholic tuberculous patients in an US Public Health Service cooperative therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 1980 Aug; 122(2):349-353

11. Dash, I. A. *et al.* Isoniazid preventive therapy: retrospect and prospect. *Am Rev Respir Dis* 1980 Jun; 121(6):1039-1044
12. Glasroth, J. *et al.* Tuberculosis in the 1980's *N Eng J Med* 1980 Jun 26; 302(26):1441-1450
13. Goodman, A. *et al.* *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 6th. ed. New York, McMillan, 1980. 1843p. (pp.1200-1207)
14. Gronhagen-Riska, C. *et al.* Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978 Sep; 118(3):461-466
15. Isselbacher, K. J. *et al.* *Harrison's principles of internal medicine*. 9th. ed. New York, McGraw-hill, 1980. 2073p. (pp.708-710)
16. Kopanoff, D. E. *et al.* Isoniazid-related hepatitis and US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978 Jun; 117(6):991-1001
17. Litt, I. F. *et al.* Isoniazid hepatitis in adolescents. *J Pediatr* 1976 Jul 5; 89(1):133-135)
18. Maddrey, W. C. *et al.* Isoniazid hepatitis. *Ann Intern Med* 1973 Jul; 79(1):1-12
19. Mitchel, J. R. *et al.* Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976 Feb; 84(2):181-192
20. Noya, M. *et al.* Hepatitis induced by isoniazid. *Rev Clin Esp.* 1974 Jun 30; 133(6):525-530

21. Pesayre, D. *et al.* Isoniazid-rifampin fulminante hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology* 1977 Feb; 72(2):284-289
22. Rudoy, R. *et al.* Isoniazid administration and liver injury. *Am J Dis Child* 1973 May; 125(5):733-736
23. Sbarbaro, J. A. Tuberculosis. *Med Clin North Am* 1980 May; 64(3):413-428
24. Stein, M.T. *et al.* Clinical hepatotoxicity of isoniazid in children. *Pediatrics* 1979 Oct; 64(4):499-505
25. Yoshikaway, T. T. *et al.* Antituberculous drugs. *Med Clin North Am* 1982 Jan; 66(1):209-219

Do Bo
E. Sanguinol

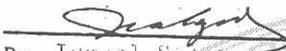
Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:


Dr. Ismael Salazar
ASESOR.

Dr. ISMAEL SALAZAR BONILLA
CLAVE 787

SATISFECHO:


Dr. Vidal Herrera
REVISOR.
MEDAL DE ORO DE ORO
Medico y Cirujano
Céd. No. 2467

PROBADO:


DIRECTOR DEL CICS




Dr. Mario René Moreno Camara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 5 de *Marzo* de 1985