



11220  
8  
ZET

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO "LA RAZA"**

**Sensibilidad y Especificidad del RAST en Pacientes  
con Hipersensibilidad Inmediata a la Penicilina**

**T E S I S**

**PARA OBTENER ESPECIALIDAD DE:**

**INMUNOLOGIA CLINICA  
Y ALERGIA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. MARIA ISABEL ROJO GUTIERREZ**

*Asesor:*

**DRA. PATRICIA MONTERO MORA**



**MEXICO, D. F.**

1995  
**FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

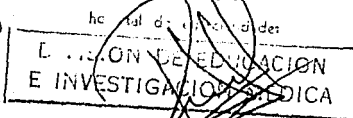
**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL RAST  
EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD  
INMEDIATA A LA PENICILINA.**

**DRA. MARIA ISABEL ROJO GUTIERREZ**  
RESIDENTE DE 3ER. AÑO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

AV. DEL FERROCARRIL 101 ED. "N" DEPTO. 103  
LOS REYES IZTACALA TLALNEPANTLA EDO., DE MEXICO  
TEL 382 25 50 Y 390 58 62

**DRA. PATRICIA MONTERO MORA**  
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

**DR. SALVADOR MARTINEZ CAIRO CUETO**  
JEFE DE INMUNOLOGIA Y ALERGIA ANTE LA UNAM  
CENTRO MEDICO NACIONAL



CON TODO MI AMOR PARA MI  
ESPOSO QUE SIEMPRE HA  
APOYADO Y ME HA DADO A ALGUIEN  
MAS POR QUIEN SEGUIR

A MI HIJA POR HACERME  
TAN FELIZ.

A MI PADRE, VENANCIO ROJO GOMEZ  
TE EXTRAÑO Y RECUERDO CON AMOR

CON AMOR A AGRADECIMIENTO  
A MI MADRE Y HERMANOS

IDALIA GUTIERREZ

LETICIA, RAUL Y PAMELA

IDALIA, MARIO Y BRENDA

ALBERTO Y EDUARDO

CON INMENSO CARINO A:

OLIVIA BRESSANTI Y RAMON MONTAUDON.

SERGIO, MARTHA Y SERGITO

OLIVIA, RAULITO Y MARIANA

SILVIA Y JAVIER

A MI AMIGA IVETTE POR  
SER COMO MI HERMANA

AL DR. RICARDO RODRIGUEZ  
EXELENTE MEDICO,  
GRAN COMPAÑERO Y AMIGO

GRACIAS A QUIENES  
HICIERON POSIBLE MI  
FORMACION EN ALERGIA E  
INMUNOLOGIA Y QUE ME  
ORIENTARON Y APOYARON EN  
LA ELABORACION DE ESTE  
TRABAJO

DRA. PATRICIA MONTERO  
JEFE DE SERVICIO

DR. JOSE LUIS LOPEZ DURAN

DR. ALEJANDRO PEREZ LOPEZ

DR. CARLOS MOLINA

DR. RAMON CAMPILLO

DRA. ANDREA GRANADOS

DR. MARTIN BECERRIL

DRA. DOLORES MOGICA

## ANTECEDENTES INTRODUCCION

Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema común en la práctica clínica. Estas reacciones pueden dividirse en dos grupos; las que son producidas por las propiedades farmacológicas y químicas del medicamento y que son previsibles y las que resultan de anomalías en el huésped llamadas también de idiosincrasia o alergia.

En general se estima que solo el 10-25% de las reacciones reportadas son realmente alérgicas y pueden causar desde el rash hasta el Síndrome de Stevens-Johnson, citopenias y anafilaxia.<sup>1,2</sup>

Las reacciones consecuencia de mecanismos de hipersensibilidad, se agrupan en IV grupos según la clasificación de Gell-Coombs.<sup>3,5,6,7</sup>

Desafortunadamente las reacciones a medicamentos no son fáciles de categorizar, ya que los pacientes se presentan con una gama de síntomas que no siempre concuerdan con un mecanismo de hipersensibilidad, sino con varios o con ninguno completamente.

La evaluación de estos pacientes involucra pensar en los posibles medicamentos causales, considerando dosis e historia previa de exposición, tiempo de aparición de los síntomas, vía de administración y problemas hepáticos o renales que alteren las vías de eliminación.<sup>3,4,7</sup>



## ALERGIA A BETA LACTAMICOS

El término beta lactámico se refiere a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Todos comparten la estructura beta lactámica. Entre éstos están los siguientes:

Penicilina G potásica, sódica, procaínica, benzatínica y combinadas, penicilina V penicilinasas resistentes, aminopenicilinas, de mayor espectro y cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación.<sup>1,4</sup>

## FACTORES PREDISPONENTES

Aunque podríamos suponer que la historia familiar de atopia puede predisponer a las reacciones alérgicas a penicilina, la evidencia no parece indicar tal cosa.<sup>1,10</sup>

La vía de administración influye en la presentación clínica, ya que las muertes por anafilaxia reportadas son en la mayoría resultado de aplicación parenteral del medicamento.<sup>5,9,11,12</sup>

No hay diferencia entre los sexos.<sup>4</sup>

No aumenta el riesgo de alergia a penicilina en pacientes sensibles al hongo *Penicilium*.<sup>3</sup>

## TIPOS DE REACCIONES

La anafilaxia resulta de la interacción de antibióticos con anticuerpos de la clase IgE en la superficie del tejido (célula cebada) o en basófilos sanguíneos resultando en la liberación de mediadores farmacológicamente activos, incluyendo la histamina y leucotrienos provocando, en menor o mayor grado, los siguientes síntomas: vasodilatación, hipotensión, edema laríngeo, broncoconstricción, urticaria, angioedema y ocasionalmente náusea, vómito, diarrea, y calambres abdominales.<sup>4,9</sup>

Pero en general pueden presentarse cualquiera de los IV mecanismos de hipersensibilidad.<sup>7,9</sup>

Las reacciones más frecuentemente encontradas son las cutáneas que van desde el exantema que se presenta en 46-94% de los casos<sup>10,11</sup>, urticaria y angioedema que se presenta del 33-37% de los casos<sup>12</sup>, eritema multiforme y necrosis epidérmica tóxica, fotosensibilidad, dermatitis de contacto, etc.<sup>1</sup>

## PROPIEDADES ANTIGENICAS

Los medicamentos de bajo peso molecular, no pueden por si solos inducir una respuesta alérgica; requiriendo de proteínas acarreadoras, en este caso la importancia radicaría en la producción de metabolitos y no en la droga por sí sola. En el caso de la penicilina los anticuerpos son dirigidos contra numerosos productos de la degradación de ésta.

El antígeno predominante es el benzilpeniciloil llamado determinante mayor o principal. Además de un numeroso grupo de determinantes menores. 1, 3, 5, 7, 13, 14, 15

## DETECCION DE IgE IN VIVO E IN VITRO

**PRUEBAS CUTANEAS:** La penicilina es el medicamento prototipo para realizar las pruebas cutáneas (PC) debido a que se conoce muy bien su inmuoquímica y sus productos de degradación se tienen comercializados. Generalmente estos son comunes para todas las penicilinas y otros que compartan sus cadenas. Las PC no son utilizadas para las cefalosporinas ya que sus productos de degradación no son bien conocidos, sin embargo se aprovecha la reactividad cruzada que tienen con las penicilinas. 1, 3, 5, 7, 13, 14, 15

La técnica comúnmente utilizada para las pruebas cutáneas es la siguiente: Se hacen diluciones a partir de un preparado de penicilina G cristalina con 1 000 000 UI/ml, 100 000 UI/ml, 10 000, 1 000, 100, 10, 1, estas se aplican solamente por escarificación, para posteriormente iniciar, en caso de ser negativos, aplicaciones subcutáneas de 0.02ml de cada dilución. Iniciando con un control negativo de solución fisiológica o sol de evans, que será el mismo diluyente que para el resto de las preparaciones. Tomando como positividad diámetros superiores a los dados por el control negativo.

La mayoría de los autores recomiendan hacer la prueba a penicilina inicialmente con los determinantes mayores y en caso de resultar negativa continuar con diluciones de penicilina para evitar reacciones adversas.

Muchos investigadores han encontrado que alrededor del 60% de los pacientes con PC positivas a penicilina, desarrollan una reacción tardía de 6 a 12h después de la prueba con un máximo de 24-48h correspondiendo a una reacción tipo IV.<sup>3,7,8</sup>

**LA PRUEBA DEL PARCHES:** Es una prueba común, utilizada para drogas de aplicación tópica. Se lee a las 48-72h.

**EL RETO ORAL:** Es una prueba contundente pero riesgosa por lo que se utiliza casi exclusivamente para valorar hipersensibilidad a sulfitos y aspirina.<sup>3,8,17</sup>

**EL RAST** (radioalergoabsorbencia). Es una técnica para detectar anticuerpos de la clase IgE *in vitro* Aunque tiene las mismas limitaciones que las PC en otros medicamentos.<sup>3,7</sup> En el caso de la penicilina nos brinda grandes ventajas como evitar la posibilidad de anafilaxia, sin embargo realizarlo contra un solo determinante no ha sido suficiente por lo que actualmente se desarrolla la técnica con los determinantes menores. En términos generales esta es la mejor técnica *in vitro*.<sup>3,18,19</sup>

**PRUEBAS DE INHIBICION DE HAPTENO:** Se realizan utilizando análogos estructurales de la droga unidos a la IgE para ser claramente identificados. Esta técnica es útil en hipersensibilidad inmediata a la penicilina, cefalosporinas y trimetoprim con sulfametoxazol.

**LA LIBERACION DE HISTAMINA POR BASOFILOS:** Es una técnica originalmente descrita por Perelmutter y Eisen en 1970<sup>21</sup>. Involucra retos *in vitro* de basófilos sensibilizados con el antígeno completo y la subsecuente medición de histamina liberada.<sup>3</sup>

Esta técnica no es utilizada extensivamente en alergia a drogas solamente cuando los determinantes antigénicos son conocidos y pueden ser usados.

**DETECCION DE IgM, G y A:** Es el caso de las pruebas de hemaglutinación y la prueba de Coombs; que fueron las utilizadas inicialmente para detectar IgG e IgM para el determinante peniciloil en pacientes sensibles a penicilina<sup>24</sup>. La inhibición de la hemaglutinación también se ha usado exitosamente en estos casos.

Y la más utilizada que es la técnica de ELISA (enzyme immunosorbent assay). Esta es una técnica muy sensible útil para varios alergenos que en el caso de la penicilina se utiliza con anticuerpos antibenzil peniciloil del tipo IgG e IgM<sup>25</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

Estudiamos 47 pacientes. Referidos al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", con antecedente de manifestaciones locales o sistémicas después de la aplicación de penicilina, que llenaran los demás criterios de inclusión y que autorizaran su ingreso al protocolo; a los cuales se les realizó determinación de IgE total con técnica de ELISA e IgE específica por medio de RAST (Allercoat rapid EAST, Bigaux diagnostics) para penicilina G y V, reportándose los resultados en clases (0-III) considerando negativas clases 0 y I y positivas las clases II y III.

Posteriormente se citó a los pacientes que aceptaran para realizar reto cutáneo a penicilina G.

La prueba cutánea se realizó a 11 de 47 pacientes (23.4%) con diluciones decrecientes de penicilina G cristalina, iniciando con dilución 1:10,000,000 que corresponde a 0.1 UI/ml, posteriormente 1:1,000,000 que equivale a 1 UI/ml y así hasta llegar a solución 1:1 que corresponde a 1,000,000 UI/ml.

Los pacientes se canalizaron previamente con solución fisiológica para mantener vena permeable.

Posteriormente se realizó prueba cutánea por escarificación y en caso de ser negativas se realizaron pruebas intradérmicas aplicando 0.02 ml. cada 20 min., teniendo control negativo con solución fisiológica.

**ANEXO I**

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_

	inicio	30'	60'	90'	120'	180'
F. C.						
T. A.						
F. R.						

**PRUEBA CUTANEA**

ESCARIFICACION

INTRADERMICA

	RONCHA	ERITEMA	RONCHA	ERITEMA
1:1000 000				
1:100 000				
1:10 000				
1:1000				
1:100				
1:10				
1:1				



Se midió frecuencia cardiaca y tensión arterial antes de la prueba, cada 30 minutos y 1 hora después de la misma, recopilando estos datos en ANEXO I. En caso de encontrar reacción local o sistémica se suspende la prueba y/o se aplican antihistamínicos o manejo antianafiláctico si se requiere.

Los resultados de IgE sérica total y clase de RAST para penicilina G fueron analizados con la Prueba de Correlación de Pearson tomando un valor de alfa de 0.05.

Los resultados de RAST y pruebas cutáneas se analizaron por medio de la Prueba exacta de Fisher.

Además se obtuvo Sensibilidad (S), Especificidad (E), Capacidad predictiva positiva (CPP), Capacidad predictiva negativa (CPN) y Eficacia total (ET) del RAST por medio de las siguientes fórmulas:

	RAST	RETO
	POSITIVO	NEGATIVO
POSITIVO	A	C
NEGATIVO	B	D

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{A}{A + B} \times 100$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{D}{C + D} \times 100$$

$$\text{C P P} = \frac{A}{A + C} \times 100$$

$$\text{C P N} = \frac{D}{B + D} \times 100$$

$$\text{EFICACIA TOTAL} = \frac{A + D}{A + B + C + D} \times 100$$

CUADRO I

PAC.	PENI-G	PENI-V	IgET
1	2	2	417
2	2	2	9
3	1	3	513
4	1	2	9
5	1	1	856
6	1	1	1000
7	0	1	148
8	1	1	825
9	1	1	611
10	1	1	10
11	2	2	589
12	1	1	10
13	1	1	10
14	0	0	139
15	0	0	60
16	0	0	165
17	0	0	80
18	1	1	9
19	1	2	235
20	2	1	196
21	2	3	10
22	0	0	418
23	1	1	60
24	1	3	1000
25	1	1	280
26	1	1	501
27	1	1	118
28	1	0	5
29	3	2	30
30	3	3	300
31	1	1	140
32	1	3	65
33	2	1	4
34	1	1	660
35	1	1	34
36	1	2	725
37	3	2	120
38	1	2	30
39	3	3	10
40	1	2	10
41	1	2	114
42	3	1	177
43	1	1	4
44	1	1	490
45	1	1	9
46	2	2	9
47	2	3	43

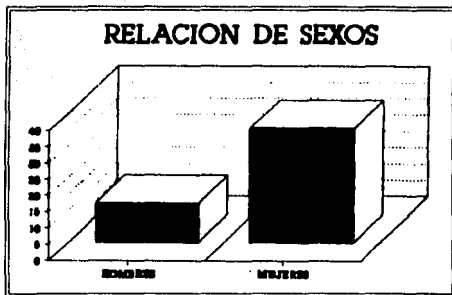
RESULTADOS

Se estudiaron 47 pacientes (12 hombres y 35 mujeres) con edades de 1 a 72 años (promedio de 35.5 años) GRAFICA I.

Obteniendo los resultados de RAST a penicilina G y V, y de IgE sérica, total reportado en el

CUADRO I.

GRAFICA I



La correlación de IgE sérica total y RAST a penicilina G no fue significativa con un valor de  $p=0.4192$  con un coeficiente de correlación de  $-0.1206$ .

A 11 de 47 pacientes (23.4%) 8 mujeres y 3 hombres, con edades de 12 a 72 años (promedio 38.5) se les realizó reto cutáneo a penicilina G. Obteniéndose los resultados reportados en CUADRO II.

**CUADRO II**

PAC.	PENI-G	P.C.
1	1	NEG
2	0	NEG
3	0	NEG
4	2	POS
5	0	NEG
6	3	POS
7	1	POS
8	1	NEG
9	1	NEG
10	1	NEG
11	1	NEG

De los 11 pacientes retados, a penicilia G: 3 fueron positivos al reto y 8 negativos.

a). De los positivos, solo 1 tuvo el RAST negativo.

b). De los negativos, al RAST CUADRO III.

Los resultados de clase de RAST para penicilina G y pruebas cutáneas, no mostraron difesolo solo 1 tuvo el RAST 1 todos fueron negativos tuvo el RASTrencia significativa ( $p=0.0545$ ) por medio de prueba exacta de Fisher, sin embargo la correlación de Pearson fue significativa con un coeficiente de correlación de 0.819 y una  $p<0.003$ .

CUADRO III

RAST	R E T O	
	+	-
+	2	0
-	1	8

La evaluación del RAST utilizando el cuadro anterior y las fórmulas ya referidas, mostró los siguientes datos:

$$E = 100\%$$

$$CPN = 88.88\%$$

$$S = 66.66\%$$

$$CPP = 100\%$$

$$ET = 90.90\%$$

## DISCUSION

De los resultados obtenidos, llama la atención que un porcentaje elevado de los pacientes referidos como alérgicos a la penicilina sean mujeres ya que la literatura reporta que no hay diferencia entre sexo, sin embargo de los verdaderamente positivos comprobados por P.C. y por RAST el porcentaje se iguala.

La presentación por edades de cuadros sugestivos de hipersensibilidad a penicilina fue inversa a lo que esperabamos ya que, aun que no existe diferencia en la posibilidad de presentar una reacción a penicilina a cualquier edad, bien es sabido que entre mayor edad es más frecuente la exposición a medicamentos. En el caso de la penicilina se explica este hecho por que desde la lactancia los pacientes son expuestos a éste medicamento.

La correlación de la IgE sérica total y el RAST a penicilina G no fue significativa, lo que se traduce en que los niveles elevados de IgE no son un parámetro útil para evaluar la hipersensibilidad a medicamentos .

Corroboramos también que los pacientes atópicos, pese a niveles de IgE elevados, no son más susceptibles que cualquier otro paciente a presentar una reacción de hipersensibilidad a penicilina.

Al analizar los resultados de RAST y los de P.C. por medio de prueba exacta de Fisher, demostramos que no hay diferencia significativa en el número de pacientes positivos entre una y otra prueba, sin embargo al realizar la correlación encontramos que ésta si es significativa, es decir el encontrar positividad en el RAST nos aumenta la posibilidad de que la P.C. también sea positiva.

El análisis del RAST nos dá una Eficacia total elevada comparada con los resultados dados por la literatura, sin embargo ésto podría deberse a lo pequeño de la muestra que fue retada.



## CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos podemos concluir:

- 1.- Que los niveles séricos de IgE total no son un parámetro útil para apoyar el diagnóstico de hipersensibilidad a penicilina.
- 2.- Que el RAST es una prueba *in vitro* efectiva que nos puede orientar al diagnóstico de hipersensibilidad a la penicilina y que en pacientes con una historia franca de reacciones a la misma, podría utilizarse para evitar los riesgos de un reto cutáneo.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Allergy Practice Forum. Allergic reactions to drugs 1990:20:79-85
- 2.- Matthews KP. Clinical spectrum of allergic and pseudoallergic drug reactions. J Allergy Clin Immunol 1984; 74:558-66
- 3.- Van Arsdel PP. Drug Allergy. Immunology and allergy clinics of north america 1991; 11(3).
- 4.- Goodman GA, Rall TW, Mes AS, Taylor P. Antibioticos en Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. ed. Panamericana 1991:1035
- 5.- Parker CW. Drug Allergy. N Engl J Med 1975; 292: 732-35.
- 6.- Rangel HC. "et al". Factor inhibidor de la migración de leucocitos y granulación de basófilos en las reacciones a medicamentos. Rev Alergia Mex 1991;34:105-9.
- 7.- Middleton E. Allergy of drugs in Allergy Principles and practice. Ed CV Mosby Co 1988; 1523-36.
- 8.- Fischer JT. Alergia a penicilina en Manual de Alérgia e inmunología. 2a.ed. Ed McGill 1991:239-326.

9.- Bochner BS. Lichtenstein LM. Anaphylaxis. Current concepts  
1991; 324 (25): 1785-90

10.-Green RL. Rosenblum A. Report of the penicillin study  
group-American Academic of Allergy. J allergy Clin Immunol.  
1971;63: 1342-46.

11.-James LP. Austin KF. Fatal systemic anafilaxis in man. N Eng  
J Med 1964; 270: 597-603.

12.- Adkinson NF. Risk factor for drug allergy. J Allergy Clin  
Immunol 1984; 74:567.

13.-Blacas M. Mayorga C."et al".Differences in serum IgE  
antibody activity to benzylpenicillin and amoxicillin measured by  
RAST in a group of penicillin allergic patients. Allergy  
1991;46(8):632-8.

14.-Kehler PF. Sayon A. "et al".Results of the National Institute  
of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Collaborative Clinical  
Trial to test the predictive value of skin testing with major and  
minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern  
Med 1992;52(5):1025-32.

15.- Song DD, Casale TB, Conde mi JJ. "et al". Interim results of NIAID collaborative clinical trial of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. J Allergy Clin Immunol 1983; 71:147.

16.- Solley GO, Gleich GJ, Van Peller RG. Penicillin allergy: Clinical experience with a battery of skin test reagentes. J Allergy Clin Immunol 1982; 69:238.

17.- Felix RH, Comaish JS. The value of patch and other skin tests in drug eruptions. Lancet 1974; 1:1017.

18.- De Filippi, Yman L, Schroder H. Clinical accuracy of update version of the Phadebas RAST test. Ann ALLERGY 1981; 46:249.

19.- Richard DS, Lopez M, Salvaggio JE. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico inmunológico JAMA 1989; 251-78.

20.- Bork K. Cutaneous Side Effects of Drugs. Philadelphia. WB Saunders 1988.

21.- DeSwarte RD. Drug allergy. In Patterson R (ed): Allergic diseases: Diagnosis and Management. Philadelphia. Lippincott 1985:505-561.

22.-Alanko K. Stubbs.Kauppiner K. Cutaneous drug reactions: Clinical types and causative agents. A five-year survey of in-patients (1982-1985). Acta Derm Venereol. (Stockh). 1989; 69: 223-226.

23.-Perelmutter R. Eisen AH. Studies on histamine release from leukocytes of penicillin sensitive individuals. Int Arch Allergy Appl Immunol 1970;38:104

24.- Parker CW.Immunochemical basis for penicillin allergy. EnTerapy with the New Penicillins: Proceedings of a Conference held at the Apothecaries' Hall, London 1964.

25.-de Haan P.Boorsma DM.Kalsbeek GL.Penicillin hypersensitivity. Allergy 1979;34:111.

## INDICE

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS .....	1
Introducción .....	1
Alergia a Beta lactámicos .....	2
Factores predisponentes .....	2
Tipos de reacciones .....	3
Propiedades antigénicas .....	4
Detección de IgE in vivo e in vitro .....	4
Pruebas cutáneas .....	4
Pruebas de parche .....	5
Reto oral .....	6
RAST .....	6
Pruebas de inhibición por hapteno .....	6
Liberación de histamina por basófilos .....	6
Detección de IgM, G, A .....	7
MATERIAL Y METODOS .....	8
RESULTADOS .....	12
DISCUSION .....	16
CONCLUSION .....	18
BIBLIOGRAFIA .....	19
INDICE .....	23
INDICE DE GRAFICAS .....	24

## INDICE DE GRAFICAS Y CUADROS

ANEXO I .....	9
CUADRO I .....	12
GRAFICA I .....	13
CUADRO II .....	14
CUADRO III .....	15