

11218  
13

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA EN ANEMIA APLASICA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

HEMATOLOGIA

PRESENTA

DRA. MARTHA VENEGAS RIVAS

ASESOR DE TESIS

DR. MOISÉS XOLOTL CASTILLO  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA

MÉXICO, D.F.

2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

11218

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"



*[Handwritten signature]*

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de Educación e Investigación Médica

Dr. Jorge Velo Ojeda  
Jefe del departamento Hematología

Dr. Moisés Xolotl Castillo  
Médico Adscrito a Hematología

*[Handwritten signature]*

Dra. Martha Venegas Rivas  
Médico Residente de Hematología

Número definitivo del protocolo: 2002-690-0153

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico a internet el contenido de mi trabajo reseñado.  
NOMBRE: MARTHA VENEGAS RIVAS  
FECHA: 31 MARZO 2003.  
FIRMA: *[Handwritten signature]*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**AGRADECIMIENTOS:**

**A MIS PADRES:** Por su apoyo incondicional en todos los proyectos de mi vida.

**A MI ESPOSO:** Por su amor y comprensión en todo momento.

**A MIS MAESTROS:** Por su empeño y dedicación para formarnos como Hematólogos.

**A LA DRA. NORMANDÍA ALMEIDA:** Por hacer posible la realización de este proyecto.

**A todos mis Compañeros, amigos y a aquellas personas que influyeron positivamente en mi formación profesional.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PROLACTINA EN ANEMIA APLÁSICA

**OBJETIVO:** Determinar la correlación entre la actividad de la Anemia aplásica (AA) y las concentraciones séricas de prolactina

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Incluimos pacientes con AA adscritos a Hematología HECMNR del 2001-2002.

Se tomaron niveles séricos de prolactina basal, a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Las muestras se procesaron en Medicina Nuclear del HECMNR, con la técnica IRMA. Se analizaron promedios, medianas y correlaciones. Se calcularon con el programa STATISTICA.

**RESULTADOS:** Se analizaron 7 pacientes en total. Dos varones y cinco mujeres, con una mediana de edad de 32 años. La mediana de prolactina basal del grupo en total, a los 3 meses y 6 meses, fueron de 8.9, 11.3 y 14ng/ml respectivamente. La hemoglobina grupal de 6.4, 10 y 10.8gr/dl, con una  $r=0.8491$ ; la de leucocitos de 2100, 3600 y 3950/mm<sup>3</sup>, con una  $r=0.88796$ ; la de neutrófilos de 225, 800 y 1725/mm<sup>3</sup>, con una  $r=0.8879$ ; la de linfocitos de 1736, 1000 y 2523/mm<sup>3</sup>, con una  $r=0.6829$ , la de plaquetas basal, a los tres y seis meses de 12,000, 37,000 y 148,500/mm<sup>3</sup>, con una  $r=0.9664$ . En este estudio se observa que a mayor nivel de prolactina, existe mejoría en la biometría hemática en nuestros pacientes con Anemia aplásica.

**CONCLUSIONES:** se observó una correlación positiva entre prolactina y células hematopoyéticas, probablemente por la influencia de ésta sobre el estroma medular, situación que deberá apoyarse con una población mayor.

Palabras clave: prolactina, Anemia Aplásica, neutrófilos, linfocitos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PROLACTIN SERIC CONCENTRATION IN APLASTIC ANEMIA

**AIM:** To decide the relationship between the seric concentration of prolactin and Aplastic Anemia (AA) activity.

**MATERIALS AND METHODS.** We included patients of the hematologic department of the HECMNR in the year period of 2001-2002 all with AA.

We take the basal seric level of prolactin also at the 3 and 6 months of begin the treatment. All the samples was processed in the nuclar medicine laboratory of the HECMNR with IRMA's thecnique. The statics was analized with the Statistica™ program.

**RESULTS.** The total number of patients was 7, 5 womans and 2 men, with median age of 32yo. The total basal prolactin median of the group at 3 and 6 months of begin the treatment was 8.9, 11.3 and 14ng/ml each one; the total of hemoglobin group was 6.4, 10 and 10.8gr/dl with r value of 0.8491, the total of leucocites group was 2100, 3600 and 3950/mm<sup>3</sup> with r=0.88769; the neutrophil group was 225, 800 and 1725/mm<sup>3</sup>, the lymphocytes group was 1736, 1000 and 2523/mm<sup>3</sup> with r= 0.6829, the platelets group was 12,000; 37,000; and 148,500/mm<sup>3</sup> r= 0.9664.

In the present work we observe that a higher level of prolactine, increase the level of hemoglobine in our patients with Aplastic Anemia.

**CONCLUTIONS.** In the present study we observe a positive correlationship into steam cells and prolactine; maybe by the influence over the medullar stroma, actions that be corroborated in a mayor population.

**Key words:** Aplastic Anemia, Porlactine, neutrophils, Lymphocytes, hemoglobine.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La anemia aplásica es un síndrome de insuficiencia medular caracterizado por pancitopenia periférica e hipoplasia medular, inicialmente descrita por Paul Ehrlich en 1888.

La severidad de la anemia aplásica ha sido definida por criterios hematológicos precisos, los más aceptados y adoptados en la nomenclatura, son los criterios de Camitta, originalmente publicados en 1979 en los que debe existir dos de los tres siguientes en sangre periférica:

1. Neutrófilos absolutos de 500/mm<sup>3</sup>
2. Plaquetas menor a 20.000/mm<sup>3</sup>
3. Anemia con reticulocitos corregidos menor al 1%.(1,2)

Se ha atribuido en muchos pacientes con anemia aplásica adquirida, que la insuficiencia medular resulta de un proceso mediado inmunológicamente en el cual existe daño a tejido orgánico específico. Después de la exposición a un antígeno iniciador, células y citocinas del sistema inmune actúan destruyendo las células tallo en la médula ósea, reduciendo el número de células sanguíneas circulantes.

La sobrevivida y proliferación de las células hematopoyéticas depende de la células estromales que proporcionan factores de crecimiento esenciales para su viabilidad, proliferación y diferenciación de las células tallo, y células progenitoras.

En experimentos iniciales con células mononucleares de muestras sanguíneas o médula ósea de pacientes con anemia aplásica se ha encontrado suprimida la formación de colonias hematopoyéticas, la remoción de células T de las muestras, mejora in vitro la formación de colonias hematopoyéticas.

Cuando se cultivan los linfocitos T de pacientes con anemia aplásica, se ha encontrado sobreproducción de interferón gamma (IFN  $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral (FNT), dos citocinas que inhiben la hematopoyesis. Esta inhibición es mayor

cuando se secretan dentro de la médula ósea, que cuando son cultivados.

El IFN  $\gamma$  y el FNT suprimen la hematopoyesis por efectos en la mitosis y por incremento en la destrucción: ambos inducen apoptosis por expresión del receptor Fas en las células CD34.

El mecanismo fisiopatológico anteriormente descrito, queda confirmado al utilizar diversos fármacos inmunosupresores, tales como la ciclosporina A y globulina antilinfocito (GAL), obteniéndose respuestas hematológicas que oscilan entre el 50 al 80%, con uso combinado de ambos, o hasta del 90%, con trasplante de médula ósea alogénico (TMO), con tratamiento de acondicionamiento inmunosupresor (3-10).

El desarrollo de células sanguíneas en la médula ósea, ocurren en una asociación cerrada con las células no hematopoyéticas del micro ambiente del estroma medular.

El estroma de la médula ósea, consiste en células organizadas que incluyen fibroblastos, células endoteliales, adipocitos, células epiteliales, macrófagos y células dendríticas que proveen nutrientes y soporte adhesivo para el desarrollo de las células tallo, a través de una interacción célula-célula y producción de factores de crecimiento hematopoyético.

La producción de estos factores es apenas detectable en condiciones normales, e incrementada en respuesta a mediadores de la inflamación.

Se ha sugerido que la hormona prolactina participa en la regulación de la hematopoyesis. Estos receptores han sido incluidos en la superfamilia de hematopoyetina/receptores de citocinas, basadas en las similitudes estructurales y en el uso común a moléculas de transducción, tales como cinasas citoplasmáticas y signos activadores de transcripción. La importancia de la prolactina en la hematopoyesis ha sido fundamentada por la identificación de sitios específicos de unión de membrana en subgrupo de células progenitoras hematopoyéticas CD34+, y por la observación de una interacción funcional entre prolactina y factores de crecimiento hematopoyético, principalmente por estimulación en la maduración eritroide.

Aunque se ha creído que muchas de las acciones biológicas de la prolactina dependen de la liberación sostenida de la glándula pituitaria, hay evidencias de función parácrina y autócrina durante la respuesta inmune.

La participación de prolactina endógena en la hematopoyesis normal ha sido fundamentada por la demostración de la expresión de RNAm y liberación de prolactina por células del estroma medular (11).

La prolactina se une a receptores específicos de linfocitos, estimulando la proliferación de citocinas y secreción por los linfocitos. Los linfocitos contienen tirotopina inmunorreactiva, además de RNAm que codifica para la hormona del crecimiento y la prolactina. La secreción de prolactina por los linfocitos puede ser fisiológicamente importante, porque usando anticuerpos antiprolactina, se inhibe la prolactina derivada de los linfocitos in vitro. Se ha documentado la modulación local en la producción de prolactina por el factor activador plaquetario (FAP), un mediador de la inflamación. (11,12).

Además de influir en la proliferación y diferenciación celular de una variedad de células del sistema inmune, la prolactina se ha considerado una verdadera citosina. En los últimos cinco años, se ha enfatizado en la importancia de la prolactina para mantener la competencia inmunológica. La prolactina es secretada por los linfocitos y en muchas instancias, es requerida para la proliferación de las células esplénicas inducidas por mitógenos y por interleucina 2 (IL-2), de los linfocitos T cooperadores.

Durante la inflamación, existe una interrelación bidireccional entre el sistema inmune y el sistema nervioso central (SNC), en donde las citocinas, desde la periferia inician un ciclo, atravesando la barrera hematoencefálica y activando los órganos circunventriculares; también

activando las células endoteliales como segundos mensajeros, incluyendo la oxido nítrico sintetasa, y la ciclooxigenasa, y esto, indirectamente estimula funciones del SNC. Además, las citocinas tales como interleucina 1 (IL-1), mandan señales al SNC, a través de estimulación del nervio vago y activación de regiones del tallo cerebral, como el núcleo del tracto solitario. Estas señales inmunes del SNC, causan activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal con liberación subsecuente de hormona corticotropina desde el hipotálamo, y adrenocorticotropina desde la glándula pituitaria, condicionando efectos inmunosupresores a través de los glucocorticoides liberados por las glándulas adrenales. (13).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2. SUJETOS, MATERIAL Y METODOS:

1.- Lugar: Departamento de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Centro de concentración nacional zona norte de tercer nivel de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que incluye en su área de influencia los estados de México, Hidalgo y Distrito Federal.

Se incluirán a pacientes con Dx de AA adscritos al servicio de Hematología HECMNR en el periodo 2001-2002.

Se tomarán niveles séricos de prolactina de manera basal, y, posteriormente a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento.

Las muestras serán procesadas en el Laboratorio de Medicina Nuclear del HECMNR, con un reactivo para prolactina de la casa comercial Inmunotec, distribuido por Empresa Médica Internacional.

La Técnica : IRMA: inmuno-radio-métrica, con un equipo Wallace, contador de radiación gamma tipo pozo: Se agregará 50  $\mu$ l del reactivo, más 500 $\mu$ l de la muestra problema (suero del paciente previamente centrifugado y separado, sin anticoagulante), posteriormente se incubará 1 hora a 18-25°C, agitando posteriormente se aspirará cuidadosamente el contenido de los tubos, se enjuagará por dos ocasiones y se realizará la determinación en el equipo Wallace. Los resultados se compararán con una curva previamente realizada, con valores de medición estándar, realizada al mismo tiempo que las muestras problema.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3. RESULTADOS:

Se analizaron 7 pacientes en total. Dos varones y cinco mujeres, con una mediana de edad de 32 años. La gravedad de la aplasia definida por los criterios de Camitta, como leve, moderada y grave, en esta población de estudio fue de carácter grave en todos los casos analizados. La mediana de prolactina basal del grupo en total, a los 3 meses y 6 meses, fueron de 8.9, 11.3, y 14ng/dl respectivamente. La mediana de hemoglobina grupal basal, a los tres y seis meses fue de 6.4, 10 y 10.8gr/dl, respectivamente, con una correlación de 0.8491. (fig. 1); la mediana de leucocitos basal, a los tres y seis meses de 2100, 3600 y 3950/mm<sup>3</sup>, respectivamente, con una correlación de 0.88796 (fig. 2); la mediana de los neutrófilos basal, a los tres y seis meses, de 225, 800 y 1725/mm<sup>3</sup>, respectivamente con una correlación de 0.8879 (fig. 4); la de linfocitos basal, a los tres y seis meses de 1736, 1000 y 2523/mm<sup>3</sup>, respectivamente con una correlación de 0.6829 (fig. 3), y la de plaquetas basal, a los tres y seis meses de 12,000, 37,000 y 148,500/mm<sup>3</sup>, respectivamente con una correlación de 0.9664 (fig. 5).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

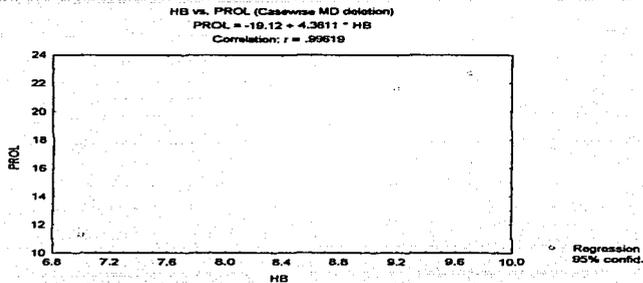
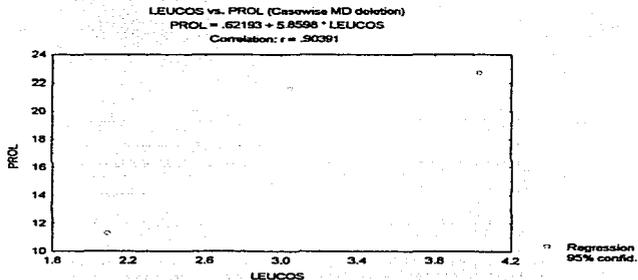


fig. 1. Correlación entre hemoglobina y prolactina en el grupo de estudio, el cual muestra una correlación positiva con un valor de  $r=0.99619$



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

fig. 2. Correlación entre prolactina y leucocitos en el grupo de estudio, el cual muestra una correlación positiva con un valor de  $r=0.90391$

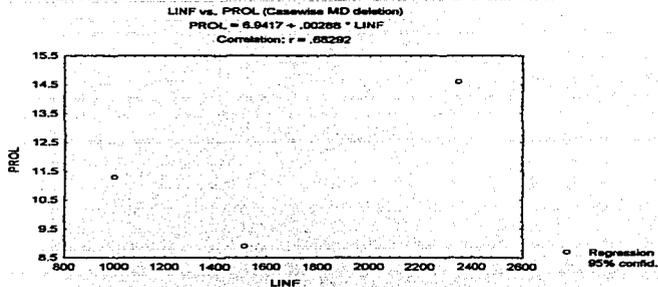
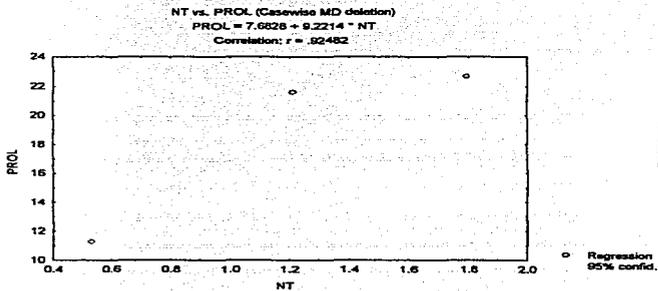


fig. 3. Correlación entre linfocitos y prolactina en el grupo de estudio, el cual muestra una correlación débilmente positiva con una  $r=0.68292$



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

fig. 4. Correlación entre neutrófilos y prolactina en el grupo de estudio, con una correlación positiva,  $r=0.92482$

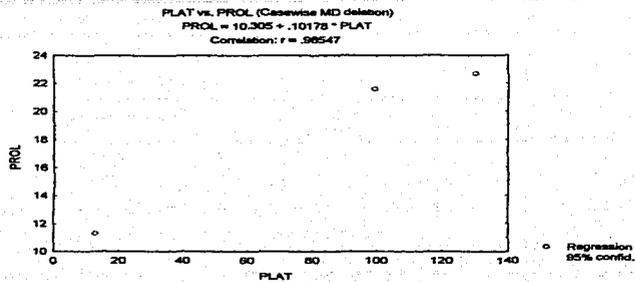


fig. 5 Correlación entre plaquetas y prolactina en el grupo de estudio, con una correlación positiva,  $r=0.98547$

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

#### 4. DISCUSIÓN:

Existe una correlación positiva fuerte entre los niveles de prolactina y los niveles de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas, así como una correlación moderada positiva entre los niveles séricos de prolactina y los linfocitos.

Contrario a nuestra hipótesis, en el presente estudio se observa que a mayor nivel de prolactina, existe mejoría en los parámetros de la biometría hemática en nuestros pacientes con Anemia aplásica, aunque la correlación fue discretamente menor cuando se correlaciona con la cuenta absoluta de los linfocitos. Estos resultados sugieren que existen otros factores que intervienen sobre los efectos de la prolactina en la hematopoyesis.

Hay datos que indican el efecto de la prolactina en el microambiente en la médula ósea, determinando que los progenitores eritroides en la médula ósea son dependientes de la producción local de prolactina (2), sin embargo, en nuestra población, la correlación más fuerte, fue con la serie megacariocítica, aunque, como deberá recordarse, ya hay estudios in vitro en los cuales se ha demostrado que el factor activador plaquetario (PAF), actúa como regulador local de la prolactina a nivel del estroma medular, lo cual pudiera estar en relación con la mayor activación de megacariocitos como efecto secundario, además de la regulación de la prolactina.

( 11). La participación activa de la prolactina en la hematopoyesis ha sido demostrada por Nagy y Brezi (17), aunque también se ha demostrado, que hay otros factores extrínsecos que participan en la misma, como factores estimulantes de colonias granulocito-macrófago, factor estimulante de colonias de granulocitos, IL-6 y Eritropoyetina, así como la actividad de la IL-10.

Por otra parte, deberá mencionarse otra observación: se ha demostrado en estudios in vitro que el adicionar anticuerpos antiprolactina tiene un efecto inhibitorio en la hematopoyesis, con inhibición de unidades formadoras de colonias de células progenitoras (11). Esto da la pauta

para la siguiente cuestión: ¿existen anticuerpos antiprolactina en pacientes con anemia aplásica? Lo anterior pudiera estar en relación con los hallazgos encontrados en el presente estudio: una correlación fuertemente positiva entre los parámetros de la biometría hemática y los niveles séricos de prolactina. Esto es, a mayor prolactina, mejoría en las cifras de biometría hemática, y de alguna manera, si en un estudio pudiese demostrarse de manera basal la presencia de anticuerpos, entonces se esperaría encontrar la ausencia de los mismos al momento de la mejoría clínica, recordando que uno de los objetivos del tratamiento en esta entidad, es el de tipo inmunosupresor el cual puede tener efecto en la supresión de los anticuerpos, en caso de que realmente se encuentren presentes lo que apoya aún más este razonamiento. Y como ya se ha mencionado antes, en la fisiopatología de esta entidad está involucrado el sistema inmune, lo cual puede explicar la presencia de tales anticuerpos, en caso que se demostraran. Claramente observamos que este punto no fue el propósito del estudio, pero sí establece bases para realizar otro tipo de estudios y demostrar la cuestión en particular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 5. CONCLUSIONES:

Si bien es cierto, el grupo analizado en este estudio es relativamente pequeño, y esto pudiera influir sobre el grado de correlación tan alto que se obtuvo, sería adecuado realizar un estudio multicéntrico con una muestra de mayor tamaño para confirmar nuestros hallazgos. De acuerdo a los hallazgos obtenidos, se podrá analizar si realmente la prolactina autócrina de los linfocitos tiene efecto sobre la hematopoyesis, dado que con el tratamiento inmunosupresor, se esperaría descenso en su producción autócrina y con ello, supresión de la hematopoyesis, situación que no se refleja en este trabajo, dado que se observó una correlación positiva contrario a nuestra hipótesis, en la que esperábamos una correlación negativa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Guinan E.C. *Clinical Aspects of Aplastic Anemia. Hematology/Oncology clinics of North America* Vol 11, No. 6, 1997, pp 1025-1044
2. Shadduck k, Richard. *Aplastic Anemia. Williams Hematology. 5a. Ed. Chapter 24* pp 238-251.
3. Young Neal S. *Aplastic anaemia The Lancet* vol. 346, 1995, pp 228-232.
4. Young Neal S. and Maciejewski J. *The pathophysiology of acquired aplastic anaemia. NEJM* vol. 336, No. 19 1997 pp 1365-1372
5. Young Neal S. *Acquired aplastic anaemia. Jama*, Jul 21, 1999 vol. 282 no. 3 pp 271-278.
6. Brodsky Robert A., Sensenbrenner Lyle and Jones Richard J. *Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. Blood*, vol. 87 no.2, 1996, pp 491-494.
7. Marsh Judith C.W. and Smith E.C. Gordon *The Lancet* vol. 351 ; 1999 pp1830-1831.
8. Bacrgampo B. Saraco P. *Antilymphocyte globulin cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anaemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. Blood* 2000. vol 95 no. 6 pp 1931-1934.
9. Tisdale Jhon F, Donn Daniel E. *Cyclophosphamide and other new agents for the treatment of severe aplastic anemia. Seminars in Hematology*, vol. 37, No.1 ; 2000. pp 102-109.
10. Deeq H. Joachim. Leisenring L. *Long term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood* vol. 91, no. 10, 1998 pp 3637-3645.
11. Bellone Graziella, Astarita Paola, Silvestri Stefania . *Bone marrow stroma-derived prolactine is involved in basal and platelet activating factor stimulated in vitro erythropoiesis. Blood*, vol. 90 no. 1 , 1997. pp 21-27.
12. Kim Ch., Broxmeyer E., *In vitro Behavior of Hematopoietic Progenitor Cells Under the influence of Chemoattractants : Stromal cell-Derived Factor-1, Steel Factor, and the Bone marrow enviroment. Blood*, 1998. Vol. 91 No.1 pp 100-110.
13. Reichlin S. *Neuroendocrine-Immune interactions. The New England Journal of Medicine* Vol. 329 No. 17, 1993 pp 1246-1253.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

14. Leañes A., Pascoe D., Fraga A. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia . *Lupùs*, vol.7 no. 6 1998, pp 398-403.
15. Gutiérrez MD, García ME, Rodríguez MD. Hypothalamic pituitary adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus Vol 7 No. 6, 1998*, pp 404-408.
16. Stenberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune inflammatory disease. *Journal of Endocrinology*. Vol. 169, 2001. 429-435.
17. Nagy E. Bereszy I: Hypophysectomized rats depend on residual prolactin for survival. *Endocrinology* 128: 776, 1991.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SE  
DE LA BIBLIOTECA

**7. ANEXOS:**

**HOJA DE CAPTURA DE DATOS:**

No. Progresivo: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Afiliación: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Fecha del Dx: \_\_\_\_\_

Exposición a mielotóxicos: si \_\_\_ no \_\_\_ tiempo: horas \_\_\_ día/sem: \_\_\_\_\_

Tipo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Dx: Leve \_\_\_ Moderada \_\_\_ Grave \_\_\_

Criterios de Camitta: SP 1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

MO y Biopsia de hueso : \_\_\_\_\_

Evolución Clínica: \_\_\_\_\_

Tx recibido: \_\_\_\_\_

Niveles de prolactina: I. Basal \_\_\_\_\_ 6/12: \_\_\_\_\_

3/12: \_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN