

Boletín informativo CENADIM

CENTRO NACIONAL DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Año 9
Edición 31
Marzo 2014

En este número:

- | | pág. |
|---|------|
| • Abiraterona en el cáncer de próstata metastásico resistente a castración. | 1 |
| • Interacciones entre fármacos y jugos de frutas. | 4 |

Abiraterona en el cáncer de próstata metastásico resistente a castración

INTRODUCCIÓN:

La terapia de privación de andrógenos generalmente es el tratamiento inicial en el cáncer de próstata metastásico. A pesar de la alta tasa de respuesta a esta terapia, algunos pacientes eventualmente llegan a desarrollar una enfermedad progresiva, referida como cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm). La quimioterapia basada en docetaxel ha venido siendo el *gold estándar* en los pacientes con CPRCm. En los últimos años, los ensayos clínicos han evaluado la eficacia de nuevos agentes antes de la quimioterapia, para complementar o reemplazar al tratamiento con docetaxel o en pacientes en quienes la enfermedad ha progresado a pesar del tratamiento¹.

La abiraterona es un inhibidor de la síntesis de andrógenos. Está indicada, junto a prednisona o prednisolona, para el tratamiento de CPRCm en hombres adultos asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de privación de andrógenos donde la quimioterapia no está clínicamente indicada, y para el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel².

La forma de presentación es acetato de abiraterona 250 mg en tableta² y debe administrarse al menos 1 h antes o 2 h después de cualquier alimento. El área bajo la curva de abiraterona puede aumentar hasta 10 veces si se administra junto con alimentos⁴.

EFICACIA:

La eficacia de abiraterona se evidencia en dos estudios de fase III, donde se ha demostrado que mejora la supervivencia global en pacientes con CPRCm¹.

El COU-AA-301 es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que se realizó en 1195 hombres con CPRCm quienes habían sido tratados previamente con docetaxel. Los pacientes recibieron abiraterona (1000 mg/día) más prednisona (5 mg dos veces al día) vs. placebo más prednisona. Con una mediana de seguimiento de 20.2 meses, la supervivencia global (15.8 vs. 11.2 meses; HR 0.74; IC 95% 0.64-0.86) y la supervivencia libre de progresión radiológica (5.6 vs. 3.6 meses; HR 0.66; IC 95% 0.58-0.76) fueron mayores para abiraterona comparado con el placebo^{1,3}.

El COU-AA-302 es una ampliación del primer estudio, se realizó en 1088 pacientes con CPRCm asintomáticos o minimamente sintomáticos, quienes no habían recibido quimioterapia previa. Los pacientes recibieron abiraterona (1000mg por día) más prednisona (5mg dos veces por día) vs. placebo más prednisona. Se planearon tres análisis interinos de los resultados (al alcanzar el 15%, 40% y el 55% de los eventos). En el tercer análisis interino, después de una mediana de seguimiento de 27 meses, la supervivencia global (35.3 vs. 30.1 meses; HR 0.79; IC 95% 0.66-0.95, $p=0.0151$) y la supervivencia libre de progresión radiológica (16.5 vs. 8.2 meses; HR 0.52; IC 95% 0.45-0.61, $p<0.0001$) fueron mayor en el grupo de abiraterona^{1,5}. El tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico y el tiempo hasta el comienzo de la quimioterapia citotóxica, también fueron favorables en el grupo de abiraterona⁶.

- Abiraterona puede mejorar la supervivencia global (aproximadamente en 4 meses) y la supervivencia libre de progresión (aproximadamente en 2 meses) en hombres con CPRCm previamente tratados con docetaxel³.
Nivel de evidencia 2

- Abiraterona podría mejorar la supervivencia global y puede retrasar el deterioro de la calidad de vida en pacientes con CPRCm sin quimioterapia previa³.
Nivel de evidencia 2



Nivel de evidencia 2 (nivel medio): Representa resultados de investigaciones que abordan resultados clínicos y usan algún método de investigación científica, pero que no reúnen los criterios de calidad para alcanzar el nivel de evidencia 1.

Cuando el cáncer de próstata metastásico progresa a pesar de la terapia de supresión androgénica, pero los síntomas aún no justifican el inicio de la quimioterapia, la abiraterona retrasa por varios meses el tiempo de aparición del dolor relacionado al cáncer, el tiempo de inicio de la terapia citotóxica y probablemente, la muerte⁵.

SEGURIDAD:

Los efectos adversos pueden ser severos pero son frecuentemente aceptables, siempre que los pacientes sean monitorizados cuidadosamente⁶.

El perfil de seguridad de abiraterona es dependiente de su mecanismo de acción. Las reacciones adversas reportadas, tras el uso en combinación con prednisona, son:

Muy frecuentes (>10%): Edema (25-27%), hipertensión (9-22%), fatiga (39%), insomnio (14%), contusiones (13%), incremento sérico de triglicéridos (63%), hiperglicemia (57%), hipernatremia (33%), hipokalemia (17-28%), hipofosfatemia (24%), bochornos (19-22%), constipación (23%), diarrea (18-22%), dispepsia (6-11%), infección del tracto urinario (12%), linfocitopenia (38%), incremento sérico de la alanina aminotransferasa (11-42%), incremento sérico de la aspartato aminotransferasa (31-37%), inflamación de las articulaciones (30%, incluyendo molestias articulares), mialgia (26%), tos (11-17%), infección del tracto respiratorio superior (5-13%), disnea (12%), nasofaringitis (11%).

Frecuentes (1% a 10%): Arritmias cardíacas (7%), dolor de pecho (4%, incluyendo malestar torácico), insuficiencia cardíaca (2%), depresión del sistema nervioso central (6%), rash (8%), hematuria (10%), dolor inguinal (7%), poliuria (7%), nocturia (6%), incremento de bilirubina sérica (7%), fiebre (9%), fractura de huesos (6%).

Poco frecuentes (<1%) Limitado a importantes o potencialmente mortales: Insuficiencia adrenocortical, hipersensibilidad, pneumonitis^{3,4}.

Se necesitan más datos sobre los efectos adversos, especialmente sobre los efectos cardíacos y hepáticos, los cuales requieren una monitorización adecuada del paciente⁶.

ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS:

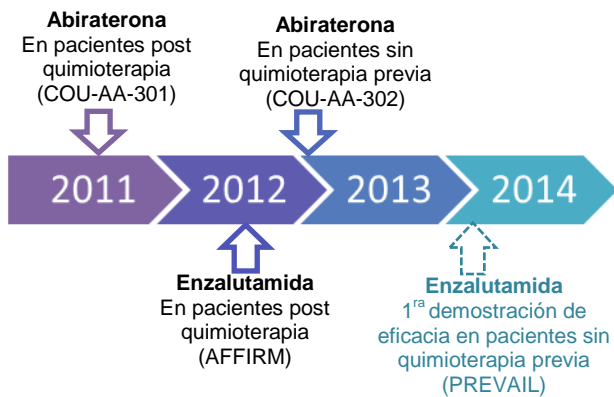
NICE (National Institute for Health and Care Excellence): La evaluación farmacoeconómica del NICE sobre el uso de abiraterona actualmente se encuentra en desarrollo⁷.

LCNDG (London Cancer New Drugs Group): La revisión del LCNDG refiere un costo de 3.516 £ (libras esterlinas) por ciclo de 28 días, equivalente a 4.136 euros (tasa de cambio 0.85 £/€). Los autores mencionan que han utilizado el precio nominal, pero existe un "patient access scheme" que reduce los costos⁵.

Pan-Canadian Oncology drug review: En un informe de costo utilidad, donde se incluyen costos de los medicamentos, de la gestión de los eventos adversos, de las secuelas relacionadas con el seguimiento y de los tratamientos posteriores; con un precio de 28.33 dólares por comprimido de 250 mg, es probable que el costo eficacia incremental (CEI) sea mayor de 175 000 dólares por año de vida ajustado por calidad (AVAC). El informe concluye que al precio presentado y el rango de la relación costo-efectividad incremental estimado, abiraterona más prednisona no puede considerarse costo-efectiva en comparación con la prednisona sola⁵.

NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics), Irlanda, Marzo 2014: En una revisión que incluye, además del tratamiento previo con abiraterona o placebo, el tratamiento posterior con docetaxel y cabazitaxel (en ambos grupos) y también el uso profiláctico de G-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos) en el 30% de los pacientes; los CEI resultantes eran 151 518 euros/AVG y 171 384 euros/AVAC. Se concluyó que al precio actual, abiraterona no es un tratamiento rentable para los pacientes con CPRCm⁵.

En el informe del grupo GENESIS (de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) sobre abiraterona en CPRCm sin quimioterapia previa, se menciona que aún no se sabe los costos que generará este tratamiento, pero según estimaciones se supera en la actualidad el umbral asumible de costo/efectividad. Recomiendan tomar con precaución estos datos debido a que se basan en el precio de abiraterona en su indicación postquimioterapia⁵.



ENZALUTAMIDA: NUEVO ANTIANDROGÉNICO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN

En el 2012, se publicaron los resultados del estudio AFFIRM, un estudio fase III, con 1199 hombres con CPRCm quienes habían recibido previamente docetaxel, donde se muestra los beneficios obtenidos con un nuevo fármaco antagonista del receptor androgénico, la enzalutamida. Los resultados del análisis interino mostraron un incremento significativo de la supervivencia global media en el grupo de enzalutamida comparado con placebo (18.4 vs. 13.6 meses, HR 0.63, IC 95% 0.53-0.75, $p < 0.001$)¹.

Enzalutamida es el medicamento más recientemente aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel⁶.

Así, existen en el mercado mundial dos fármacos que actúan interfiriendo con la estimulación androgénica del crecimiento tumoral en el CPRCm, abiraterona que está indicada para pacientes pre y postquimioterapia, y enzalutamida, aprobada solo para pacientes postquimioterapia.

A inicios del 2014 se mostraron los resultados previos del estudio PREVAIL, un ensayo aleatorizado, fase III, comparado con placebo, con 1717 hombres, donde la enzalutamida muestra beneficios estadísticamente significativos sobre la supervivencia global (HR 0.7, IC 95%, 0.59-0.83) y el riesgo de progresión radiológica en pacientes con CPRCm sin quimioterapia previa.

La eficacia sobre el uso de ambos fármacos secuencialmente o en combinación aún permanece incierta. No existen estudios comparativos directos entre ambos fármacos en el contexto de cáncer de próstata resistente a castración. Algunos estudios retrospectivos indican que utilizar abiraterona después de enzalutamida o viceversa, en cáncer de próstata resistente a la castración tiene una actividad limitada¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dawson N, Ryan Ch. Castrate resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway. En: UpToDate [Internet] Filadelfia: Wolters Kluwer Health, [acceso marzo del 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Sistema integrado. Zytiga (acetato de abiraterona). [acceso marzo 2014].
3. DYNAMED. Monografía de abiraterone [internet]. Ipswich (MA): EBSCO 2014 [actualizado diciembre del 2013, acceso marzo del 2014]; Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/>
4. UpToDate. Monografía de abiraterona [internet]. Filadelfia: Wolters Kluwer Health [acceso junio del 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
5. Informe GENESIS -SEFH. Abiraterona. Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin quimioterapia previa. Noviembre 2013. [acceso abril 2014]. Disponible en:
6. La Revue Prescrire. Mars 2014. Tome 34 N°365. pp.237.
7. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer (metastatic, castrate-resistant, not treated with chemotherapy) - abiraterone acetate (with prednisolone) [ID503]. 2013. [Acceso marzo 2014] Disponible: <http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG434>

Interacciones entre fármacos y jugos de frutas



Beber jugos de frutas en el desayuno y a lo largo del día es una práctica saludable. Las frutas tienen componentes importantes para una dieta saludable, ya que tienen bajo aporte calórico y son fuentes de micronutrientes, fibra y otros componentes con propiedades funcionales¹. Sin embargo, cuando estamos bajo un tratamiento farmacológico, es importante conocer que ciertos componentes del jugo de algunas frutas pueden interferir en la biodisponibilidad de los fármacos. Dentro de estas interacciones con fármacos una de las más conocidas es con el jugo de toronja.

Interacciones con el jugo de toronja:

El jugo de toronja inhibe a el CYP3A4 intestinal, incrementando la biodisponibilidad de los fármacos orales. Usualmente no tiene un efecto significativo sobre el CYP3A4 hepático. También altera el transporte de algunos fármacos entre el intestino y la circulación².

La mayoría de interacciones conocidas de fármacos con la toronja han sido reportados con el jugo recién exprimido, pero también con el concentrado congelado y la fruta entera^{3,4}.

Las furanocumarinas, principalmente la bergamotina, participan en las interacciones; y los flavonoides naringina y naringenina también juegan un rol. La magnitud y duración de la interacción es variable. Usualmente se requiere al menos 200mL de jugo de toronja (la cantidad de una toronja entera) para observar una interacción significativa. La frecuencia de ingestión del jugo también influye, si se consume el diariamente puede presentarse una interacción clínicamente significativa^{2,4}. La cantidad del CYP3A4 intestinal varía de una persona a otra, por lo que las interacciones entre personas pueden darse en diferentes grados aun cuando tomen el mismo fármaco⁵.

Interacciones con otros jugos de frutas:

El jugo de naranja parece aumentar ligeramente la absorción de pravastatina. En un estudio realizado en 14 voluntarios sanos, que ingirieron 800 mL de jugo de naranja, el ABC₀₋₄ de pravastatina aumentó en un 50%, sin afectar la C_{max} o el tiempo de vida media. El mecanismo no está claro, pero puede implicar a las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATPs) y no al CYP3A4³. El jugo de de naranja reduce la biodisponibilidad de celiprolol y atenolol. El ABC y C_{max} de atenolol se reducen en un 40 y 49%, respectivamente.

Interacciones fármaco - jugo de toronja ⁶			
Grupo farmacológico	Fármaco	Mecanismo	Interacción
Bloqueadores de canales de calcio	Felodipino	El jugo de toronja puede aumentar la concentración del fármaco.	Severidad: Mayor Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: D
	Amlodipino Verapamilo Diltiazem		Severidad: Moderada Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: C
	Nitrendipino Nicardipino		Severidad: Mayor Confiabilidad: Regular Clasificación del riesgo: C
	Nimodipino		Severidad: Mayor Confiabilidad: Regular Clasificación del riesgo: X
	Nifedipino		Severidad: Mayor Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: X
Cardioactivos	Amiodarona	El jugo de toronja puede disminuir las concentraciones séricas del(os) metabolito(s) activo(s) de amiodarona. El jugo de toronja puede aumentar la concentración sérica de amiodarona.	Severidad: Mayor Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: X
	Digoxina	No se ha encontrado interacción significativa.	
Estatinas	Simvastatina Atorvastatina Lovastatina	El jugo de toronja puede aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.	Severidad: Mayor Confiabilidad: Excelente Clasificación del riesgo: D
	Pravastatina	No se ha encontrado interacción significativa.	Severidad: Moderada Confiabilidad: Regular Clasificación del riesgo: C
	Fluvastatina Pitavastatin Rosuvastatin		
Inmunosupresores	Ciclosporina (oral)	El jugo de toronja puede disminuir el metabolismo del fármaco (sistémico).	Severidad: Moderada Confiabilidad: Excelente Clasificación del riesgo: D
	Tacrolimus		Severidad: Mayor Confiabilidad: Regular Clasificación del riesgo: X
Inhibidores de proteasas	Saquinavir Ritonavir Nelfinavir	El jugo de toronja (inhibidor de glucoproteína-P/ABCB1) pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glucoproteína-P/ABCB1.	Severidad: Moderada Confiabilidad: Regular Clasificación del riesgo: C
	Indinavir	No se ha encontrado interacción.	Severidad: No disponible Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: A
Benzodiazepinas	Diazepam Midazolam Triazolam Clonazepam Quazepam Alprazolam	El jugo de toronja puede disminuir el metabolismo de las benzodiazepinas (metabolizadas por oxidación).	Severidad: Moderada Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: D
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	El jugo de toronja puede disminuir el metabolismo de la carbamazepina.	Severidad: Moderada Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: C
	Fenitoina Acido valproico	No se ha encontrado interacción.	
Fármacos antigotosos	Colchicina	Los inhibidores de CYP3A4 (moderado) pueden aumentar la concentración sérica de colchicina.	Severidad: Mayor Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: D
Antifúngicos	Itraconazol	El jugo de toronja puede disminuir/aumentar la concentración sérica de itraconazol.	Severidad: Moderada Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: C
Antihistamínicos	Fexofenadina	El jugo de toronja puede disminuir la concentración sérica de fexofenadina.	Severidad: Moderada Confiabilidad: Buena Clasificación del riesgo: C
Clasificación del riesgo:		En general, una clasificación del riesgo A y B son monografías académicas, pero no de interés clínico; sin embargo C, D o X siempre requieren atención.	
A: No se conoce interacción. B: No es necesario una acción. C: Monitorizar la terapia D: Considerar modificar la terapia X: Evitar la combinación.			

Fuente: Lexi-Interact™ Online. Lexi-Comp's Comprehensive Drug-to-Drug, Drug-to-Herb and Herb-to-Herb Interaction Analysis Program.

Interacciones fármaco - jugo de toronja		
Fármaco	Efecto sobre el área bajo la curva (ABC)	Recomendación
Evite tomar jugo de toronja con estos fármacos		
Ciclosporina	Aumenta del 15 al 85% (nivel valle)	Debido a los probables eventos adversos de estas interacciones, probablemente es mejor evitar el consumo de estos fármacos con el jugo de toronja.
Dronedrona [†]	Incrementa tres veces	
Felodipino*	Incrementa de 2 a 3 veces	
Lovastatina	Incrementa hasta 15 veces	
Nisoldipino*	Incrementa de 2 a 4 veces	
Primaquina	Incrementa hasta 2 veces	
Simvastatina	Incrementa hasta 16 veces	
Tacrolimus**	Incrementa hasta 300% (nivel valle)	
Fármacos que requieren precaución con la ingesta de jugo de toronja		
Amiodarona	Incremento del 50%	Monitorizar los efectos del uso concurrente. Considere limitar el consumo de jugo de toronja y/o la reducción de la dosis del fármaco. Tener presente la variabilidad en los componentes del jugo de toronja, la variabilidad en la frecuencia de consumo y la cantidad del jugo consumido para el manejo de estas interacciones.
Atorvastatina	Incremento de 2.5 veces	
Budesonida [†]	Incremento del 2 veces en la biodisponibilidad	
Buspirona	Incremento de 9 veces	
Carbamazepina*	Incremento del 40%	
Celiprolol	Disminución del 87%	
Ivabradina	Incremento de 2 veces	
Nicardipino, nifedipino*, nimodipino	Incremento hasta 2 veces	
Tolvaptan [†]	Incremento del 80%	
Verapamilo [†]	Incremento del 30 al 50%	
Fármacos para el que la interacción con el jugo de toronja es generalmente de poca importancia práctica		
Dextrometorfano	Incremento de 5 veces	Generalmente, es poco probable que estas interacciones sean clínicamente relevantes. Considerarlas en caso de una respuesta inesperada al tratamiento
Diazepam	Incremento de 3.2 veces	
Digoxina	Incremento del 10%	
Eritromicina	Incremento del 49%	
fexofenadina	Disminución de hasta el 67%	
Fluvoxamina	Incremento del 60%	
Metilprednisolona	Incremento del 75%	
Midazolam oral	Incremento del 52 al 65%	
Praziquantel	Incremento del 90%	
Saquinavir	Incremento del 50%	
Sertralina	Incremento del 50% (nivel valle)	
Sildenafil [†]	Incremento del 23%	
Triazolam	Incremento del 50 al 150%	

* Este efecto también se observa con la fruta (gajos o pulpa de toronja).

** Efecto visto también con el consumo excesivo de mermelada de toronja.

† Los fabricantes suelen recomendar evitar consumir el jugo de toronja con estos fármacos.

Fuente: Stockley's Herbal Medicines Interactions [online].

El jugo de naranja, a pesar de su contenido de calcio, parece no interactuar con la tetraciclina dado que en el pH intestinal el calcio se une a los componentes del jugo de naranja (ácido cítrico, tartárico y ascórbico) y no está libre para combinarse con la tetraciclina. También altera la absorción de itraconazol en cápsulas, pero no parece tener efecto sobre itraconazol como solución oral; reduce ligeramente la biodisponibilidad de ivermectina, el mecanismo no se conoce pero no parece estar relacionado con la glicoproteína-P, y aumenta la absorción de aluminio de las preparaciones antiácidas. La absorción de aluminio aumenta 3 veces si se toma con jugo de limón, de 8 a 10 a diez veces si se toma con jugo de naranja y de 5 a 50 veces si se toma con citrato^{2,3}.

El jugo de naranja y de manzana parecen reducir considerablemente las concentraciones plasmáticas de aliskireno y la actividad de la renina plasmática. Se recomienda evitar su consumo concomitante. La absorción de fexofenadina también es reducida moderadamente, pero se desconoce la relevancia clínica³.

Algunos reportes de casos sugieren que el jugo de granada, un potente inhibidor del CYP3A4, aumenta el INR (*International Normalized Ratio*) en pacientes que toman warfarina. Otros reportes también sugieren que el jugo de arándano puede aumentar el INR, sin embargo en 5 estudios controlados, el jugo de arándano no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina o sólo presentó efectos muy leves sobre el INR^{2,3}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez L, et al. Potential Risks Resulting from Fruit/Vegetable-Drug Interactions: Effects on Drug-Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. *Journal of Food Science* [internet]. 2011 [acceso marzo 2014]; 76(4). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3841.2011.02155.x/pdf>
- Dasgupta A, Hammett-Stabler C. Herbal Supplements. Efficacy, Toxicity, Interactions with Western Drugs, and Effects on Clinical Laboratory Test. 2011. ED. Wiley, pp 305-16.
- Baxter K, Preston CL. Stockley's Herbal Medicines Interactions [online]. Londres: Pharmaceutical Press. [acceso marzo 2014]. Disponible en: <http://www.medicinescomplete.com/mc/stockley/>
- Tanzi M. Juice interactions: What patients need to know. En: American Pharmacists Association [internet]. [acceso marzo 2014]. Disponible en: <http://www.pharmacist.com/juice-interactions-what-patients-need-know>
- Food and Drug Administration (FDA). Grapefruit Juice and Medicine May Not Mix. [internet]. [acceso marzo 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm292276.htm>
- Lexi-Interact™ Online. Lexi-Comp's Comprehensive Drug-to-Drug, Drug-to-Herb and Herb-to-Herb Interaction Analysis Program [internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crlsq/interact/frameset.jsp>



ISSN
1990-6528

E-mail:
cenadim@digemid.minsa.gob.pe

Página web
<http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/>

Teléfono:
452-2833 / 631-4300 Anexo 6708

Dirección:
Av. Parque de las Leyendas cuadra 1, lote 2 Mz I-3, Urb Pando, San Miguel.
Lima - Perú.

DIRECTOR GENERAL:
César Amaro Suárez

COMITÉ DE REDACCIÓN:
CENADIM: Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos.

EDITOR JEFE:
Zoila Rodríguez Sánchez

COMITE EDITORIAL:
Roselly Robles Hilaro
María Ledezma Carbajal
Karina Gutiérrez García

REVISOR EXTERNO:
Susana Vásquez Lezcano