



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FLUDARABINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimetabolitos, Análogos de las purinas.

Código ATC: L01BB05.

3.1. Farmacodinamia

La fludarabina es un nucleótido sintético análogo de purina con propiedades antineoplásicas. Tras su administración oral o IV como fosfato de fludarabina se defosforila rápidamente en el plasma dando lugar al metabolito 2-fluoro-ara-adenina (2F-ara-A), que es transportado al interior de la célula y convertido por una desoxicitidina-quinasa en trifosfato de fludarabina (2F-ara-ATP), al cual se atribuye el efecto citotóxico del fármaco. Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, se postula que podría resultar de la inhibición de la síntesis de ADN por inhibición previa de las enzimas ribonucleótido-reductasa, ADN-polimerasa (alfa, delta y épsilon), ADN-primasa y ADN-ligasa mediante competencia por el sustrato fisiológico deoxiadenosina trifosfato. Existe evidencia que demuestra que el 2F-ara-ATP puede incorporarse como falso nucleótido a las cadenas de ADN en formación e interrumpir con ello el desarrollo del proceso. Se ha descrito también como mecanismo adicional la inhibición parcial de la ARN-polimerasa II y consecuente reducción de la síntesis de proteínas.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la infusión IV de fosfato de fludarabina sus niveles plasmáticos resultan indetectables a los pocos minutos de finalizada la infusión debido a su rápida y casi completa transformación (por defosforilación) en el metabolito 2F-ara-A. Cuando se administra por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad: 55-58%) y genera niveles séricos pico de 2F-ara-A en 1 - 2 horas. La administración de una dosis oral de 40 mg/m²/día produce una exposición sistémica total de 2F-ara-A en 24 horas similar a la obtenida en el mismo lapso con la inyección IV de una dosis de 25 mg/m²/día. Los alimentos no afectan significativamente su biodisponibilidad.

Distribución y biotransformación

El 2F-ara-A se distribuye ampliamente en el organismo. Se une a proteínas plasmáticas en un 19 - 29%. Atraviesa la barrera placentaria, pero no se conoce si difunde a la leche materna. Penetra en las células diana y es convertido (vía desoxicitidina quinasa) en su forma farmacológicamente activa, trifosfato de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

fludarabina (2F-ara-ATP), que alcanza concentraciones intracelulares mayores a las concentraciones plasmáticas máximas de 2F-ara-A; indicativo de su acumulación en el sitio.

Eliminación

Se excreta como 2F-ara-A inalterado principalmente por vía renal (40 - 60%) y exhibe una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 20 horas. La vida de eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana oscila entre 15 y 23 horas.

En pacientes con insuficiencia renal la depuración del fármaco y sus metabolitos disminuye de manera proporcional al grado de la disfunción.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El fosfato de fludarabina fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y en los ensayos *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino y de intercambio de cromátidas hermanas (ambos con y sin activación metabólica). Sin embargo, no resultó mutagénico en el ensayo HGRPT en células ováricas de hámster chino, test de Ames (ambos con y sin activación metabólica), ni en el ensayo de letales dominantes en células germinales de ratón macho.

No se han desarrollado estudios para evaluar su potencial carcinogénico.

Los estudios de reproducción en ratas expuestas durante la organogénesis a dosis IV de fosfato de fludarabina equivalentes a 2,4 y 7,2 veces la dosis usada en humanos (DUH) mostraron reabsorción embrionaria aumentada, peso fetal reducido y malformaciones esqueléticas y viscerales como: paladar hendido, exencefalia y deformidades vertebrales. Estudios en conejos con dosis de 0,5 a 3,8 veces la DUH revelaron letalidad embrio-fetal elevada y una incidencia significativa de malformaciones que incluían: paladar hendido, hidrocefalia, adactilia, braquidactilia, sindactilia, hernia diafragmática, defectos vasculares y anomalías en vértebras y costillas.

Los estudios de fertilidad en ratas, ratones y perros reportaron efectos adversos sobre el sistema reproductivo de los machos como: reducción del peso testicular y lesiones degenerativas o necróticas del epitelio espermatogénico.

4. INDICACIONES

Vía oral

Tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica de Células β que no hayan respondido o que hayan desmejorado durante o después de un tratamiento que contenga un agente alquilante.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B. (LLC).

Tratamiento de pacientes con Linfoma No Hodgkin de células B de bajo grado o indolente del tipo folicular recurrente o refractario. Adulto 40mg/ m² de superficie corporal/día durante 5 días consecutivos cada 28 días, por 6 ciclos.

Vía intravenosa

Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado (Lg - NHL) que no hayan respondido o hayan empeorado durante o después de, como mínimo, un tratamiento que contenga un agente alquilante. Adultos: Dosis diaria de 25 mg por m² de superficie corporal durante 5 días consecutivos cada 28 días.

Tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B. (LLC) Adultos: Dosis diaria de 25 mg por m² de superficie corporal durante 5 días consecutivos cada 28 días.

Tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica de Células β que no hayan respondido o que hayan desmejorado durante o después de un tratamiento que contenga un agente alquilante. Adultos: Dosis diaria de 25 mg por m² de superficie corporal durante 5 días consecutivos cada 28 días.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Vía oral

Leucemia linfocítica crónica de células B

Dosis simple diaria de 40 mg por m² de superficie corporal durante 5 días consecutivos cada 28 días, por 6 ciclos.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y tolerancia del paciente. Por lo general, se requieren hasta 6 ciclos para lograr remisión completa o parcial.

No se recomiendan ajustes de dosificación durante el primer ciclo de tratamiento, salvo en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Durante los ciclos subsiguientes la necesidad o no de ajustes dependerá de la respuesta hematológica al tratamiento.

Si al inicio de un ciclo subsiguiente el recuento celular es muy bajo para administrar la dosis correspondiente y existen evidencias de mielosupresión, se debe posponerse el ciclo hasta que el recuento de granulocitos sea superior a $1,0 \times 10^9/L$ y el de plaquetas superior a $100 \times 10^9/L$. El tratamiento sólo debe posponerse por un máximo de 2 semanas. Si después de las 2 semanas los granulocitos y plaquetas no se han recuperado, se recomienda reducir la dosis como se señala a continuación:





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Granulocitos y/o plaquetas		Dosis
0,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	50 - 100 x 10 ⁹ /L	30 mg/m ² /día
< 0,5 x 10 ⁹ /L	< 50 x 10 ⁹ /L	20 mg/m ² /día

La dosis no debe reducirse si la trombocitopenia está relacionada con la enfermedad.

Si un paciente no responde al tratamiento después de 2 ciclos y muestra una escasa o nula toxicidad hematológica, puede considerarse elevar la dosis de fosfato de fludarabina en los ciclos posteriores.

Linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado

Dosis simple diaria de 40 mg por m² de superficie corporal durante 5 días consecutivos cada 28 días, por 6 ciclos.

Vía intravenosa

Dosis diaria de 25 mg por m² de superficie corporal durante 5 días consecutivos cada 28 días.

5.2. Dosis máxima

Las dosis usuales señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Ajustar la dosis con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente según lo señalado en siguiente esquema:

Depuración de creatinina > 80 mL/min: Administrar la dosis usual.

Depuración de creatinina 50 - 79 mL/min: Reducir a 20 mg/m².

Depuración de creatinina 30 - 49 mL/min: Reducir a 15 mg/m².

Depuración de creatinina < 30 mL/min: Uso contraindicado.

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = (0,85) \times \text{depuración en hombres}$$





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática

(72) x creatinina sérica (mg/100 mL).

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se recomienda el uso de fludarabina en niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas y comprimidos recubiertos (10 mg): Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas. La unidad posológica debe tragarse entera, sin masticar, triturar o fraccionar.

Polvo liofilizado (50 mg) para solución inyectable IV: Reconstituir el liofilizado con 2 mL de agua estéril para inyección, agitar hasta disolución completa y diluir con solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta un volumen final de 100 - 125 mL y administrar mediante infusión IV en un período de 30 minutos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infecciones (incluyendo infecciones oportunistas), reactivación de infecciones virales latentes (como virus Herpes zóster, virus Epstein-Barr o leucoencefalopatía multifocal progresiva), neumonía.

Raras: Trastornos linfoproliferativos (asociados a virus Epstein-Barr).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuentes: Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (principalmente en pacientes con tratamientos previos, concomitantes o subsecuentes con agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa o irradiación).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Frecuentes: Mielosupresión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Trastornos autoinmunes (incluyendo: anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, síndrome de Evans, hemofilia adquirida y pénfigo).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia.

Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral (incluyendo: insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria de uratos e hiperfosfatemia).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Neuropatía periférica.

Poco frecuentes: Confusión.

Raras: Agitación; convulsiones, coma.

Frecuencia no conocida: Hemorragia cerebral.

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastornos visuales.

Raras: Neuritis óptica, neuropatía óptica, pérdida de la visión.

Trastornos cardiacos

Raras: Arritmias, insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Edema.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos.

Poco frecuentes: Toxicidad pulmonar (incluyendo: disnea, neumonitis y fibrosis pulmonar).

Frecuencia no conocida: Hemorragia pulmonar, falla respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Nauseas, vómitos, diarrea.

Frecuentes: Estomatitis.

Poco frecuentes: Elevación de enzimas pancreáticas, hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Elevación de enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuentes: Erupción.

Raras: Cáncer de piel o exacerbación de una lesión pre-existente, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Cistitis hemorrágica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre, fatiga, debilidad.

Frecuentes: Malestar general, escalofríos, mucositis, edema.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de Fosfato de fludarabina y pentostatina puede provocar toxicidad pulmonar fatal.

El dipiridamol y otros inhibidores de la recaptación celular de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica de fludarabina.

Se ha evidenciado que el uso de fludarabina en combinación con citarabina aumenta la concentración intracelular pico y la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) en células leucémicas.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes que reciben fludarabina en las dosis terapéuticas usuales se han reportado efectos adversos neurológicos como agitación, confusión, coma y convulsiones. Con el uso de dosis hasta 4 veces superiores a las recomendadas para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin de bajo grado se han descrito casos de ceguera, coma y muerte hasta en un 36% de los pacientes. Por ello, se debe prestar especial atención a la aparición precoz de reacciones





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

sugestivas de neurotoxicidad en el paciente a objeto de tomar las medidas apropiadas que correspondan (incluyendo reducción de la dosis o suspensión temporal o definitiva del tratamiento) según la naturaleza y gravedad de la anomalía.

Durante el tratamiento con fludarabina se debe considerar la posibilidad de mielosupresión (en especial anemia, trombocitopenia y neutropenia), sobre todo en pacientes con deterioro hematológico previo. Se han descrito casos de hipoplasia o aplasia de médula ósea trilineal conducente a pancitopenia ocasionalmente fatal. Debido a ello, durante el tratamiento se recomienda la vigilancia periódica de los parámetros hematológicos.

Durante o después de un tratamiento con fludarabina se han reportado casos de anemia hemolítica autoinmune potencialmente fatal en pacientes con y sin historia previa de dicha complicación e independientemente del resultado de la prueba de Coombs. Debido a ello, se debe evaluar con frecuencia a los todos pacientes ante la posible aparición de hemólisis; y si ésta se presenta, suspender el tratamiento.

Dado que tras la transfusión de sangre sin irradiar en pacientes tratados con fludarabina se ha observado la ocurrencia de enfermedad injerto contra huésped, se recomienda usar sólo sangre previamente irradiada en caso de ser requerida una transfusión.

Dado que el uso de fludarabina se ha asociado a la aparición de síndrome de lisis tumoral y que los pacientes con leucemia linfocítica crónica con gran carga tumoral presentan un riesgo particularmente elevado de desarrollar dicha complicación, se recomienda tomar las previsiones correspondientes al usar en ellos el producto.

En pacientes con leucemia linfocítica crónica el uso de fludarabina en combinación con pentostatina se ha asociado a una incidencia elevada de toxicidad pulmonar con desenlace fatal. Por lo tanto, el uso concomitante de ambos fármacos debe ser evitado.

En pacientes debilitados o con deterioro substancial del estado de salud la fludarabina debe administrarse con precaución extrema y tras una cuidadosa valoración previa del balance beneficio/riesgo. Ello resultará particularmente importante en ancianos y en pacientes con trastornos de la función medular (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia y en aquellos con historia o riesgo elevado de infecciones oportunistas (en cuyo caso deberá considerarse un tratamiento profiláctico).

La fludarabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Si la disfunción es moderada se debe ajustar la dosis con base en la tasa de depuración de creatinina (ver: DOSIS EN PACIENTES ESPECIALES). En caso de insuficiencia severa el uso está contraindicado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Durante o posterior a un tratamiento con fludarabina se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuados.

Debido al potencial de la fludarabina para causar daño fetal, se debe advertir a las pacientes en edad fértil la importancia de evitar el embarazo mientras dure el tratamiento. En tal sentido, podría resultar aconsejable el uso de algún método anticonceptivo.

La eficacia y seguridad de la fludarabina en niños no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Fludarabina puede causar daño fetal. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche materna, ni se dispone de información sobre la seguridad del producto durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben estar informadas de los posibles riesgos para el feto. Tanto las mujeres en edad fértil como los varones sexualmente activos deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fludarabina puede reducir la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que se ha observado, fatiga, debilidad, agitación, convulsiones y alteraciones visuales.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min)

Anemia hemolítica descompensada.

Lactancia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La administración de dosis elevadas de fosfato de fludarabina se ha asociado a leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Los síntomas pueden incluir cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, alteraciones visuales (como pérdida de la visión) y déficits neurológicos focales. Se han descrito también: neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesia, cuadriparesia, espasticidad muscular, incontinencia y toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte. Podrían presentarse además trombocitopenia y neutropenia graves debido a la supresión de la médula ósea.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

Si la sobredosis ocurre con presentaciones de administración oral (tabletas o comprimidos) y es reciente (menos de 60 minutos), se deben practicar primero medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado).

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

Tabletas o comprimidos recubiertos

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

Polvo liofilizado para solución inyectable

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

