



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GANCICLOVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa. Nucleósidos y nucleótidos excl. inhibidores de la transcriptasa reversa.

Código ATC: J05AB06.

3.1. Farmacodinamia

El ganciclovir es un antiviral análogo de nucleósido con actividad inhibidora de la ADN polimerasa. Tras su administración oral o IV es fosforilado en el interior de las células infectadas y convertido en su forma activa (ganciclovir trifosfato) que, al interferir con la acción de dicha enzima, interrumpe la síntesis del ADN viral y, con ello, el proceso de replicación y la consecuente progresión de la infección.

Ha demostrado actividad *in vitro* e *in vivo* contra el virus herpes simple tipo 1 y tipo 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus varicela zoster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus herpes humano 6, 7 y 8 (VHH-6, VHH-7 y VHH-8).

3.2. Farmacocinética

Absorción

Posterior a su administración oral el ganciclovir se absorbe pobremente en el tubo digestivo. La biodisponibilidad absoluta del ganciclovir por vía oral en ayunas es de aproximadamente el 5% y después de una comida aumenta ligeramente (6 - 9%). Cuando el ganciclovir se administra por vía oral en las comidas en dosis de hasta 3 g/día (500 mg cada 3 horas o 1000 mg tres veces al día), las concentraciones en el estado de equilibrio fueron las mismas para ambos regímenes con unas áreas bajo la curva entre 0 - 24 h de $15,9 \pm 4,2$ (media \pm DE) y $15,4 \pm 4,3 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ y unas concentraciones máximas C_{max} $1,02 \pm 0,24$ y $1,18 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente.

Cuando el ganciclovir se administra por infusión intravenosa durante una hora, la dosis de 5 mg/kg ocasiona unas áreas bajo las curvas al final de la infusión entre $22,1 \pm 3,2$ y $26,8 \pm 6,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ y unas C_{max} entre $8,27 \pm 1,02$ y $9,0 \pm 1,4 \mu\text{g}/\text{mL}$.

La biodisponibilidad del ganciclovir oral administrado después de cada comida aumenta en un $22 \pm 2,2\%$. También se observa un aumento para alcanzar las concentraciones





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>

máximas (la T_{max} pasa de $1,8 \pm 0,8$ a $3,0 \pm 0,6$ horas). Igualmente, aumentan las concentraciones máximas (la C_{max} pasa de $0,85 \pm 0,25$ a $0,96 \pm 0,27$ $\mu\text{g/mL}$).

Distribución

El volumen de distribución del ganciclovir intravenoso se correlaciona con el peso corporal. Los valores del volumen de distribución en el equilibrio oscilan de 0,54 a 0,87 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1 - 2% en concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 $\mu\text{g/mL}$. El ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo, donde se observaron concentraciones que alcanzaban el 24% a 67% de la concentración plasmática, atraviesa la placenta y en animales de experimentación difunde a la leche materna, pero se desconoce si sucede lo mismo en humanos.

Después la administración oral, no se observó una correlación entre las dosis administradas y el peso de los pacientes, lo que sugiere que no son necesarios ajustes de la dosis en función del peso corporal.

Biotransformación

Ganciclovir no se metaboliza de manera significativa.

Eliminación

La principal vía de eliminación del ganciclovir consiste en la excreción renal (> 90%) a través de filtración glomerular y secreción tubular activa de ganciclovir inalterado.

En los sujetos con la función renal normal, se recupera el $91,3 \pm 5,0\%$ de la dosis administrada intravenosamente. El aclaramiento renal del ganciclovir es de $3,52 \pm 0,80$ mL/min/kg lo que supone aproximadamente el 91% del aclaramiento total.

Después de la administración oral, el estado de equilibrio se alcanza en 24 horas, el aclaramiento renal del ganciclovir es de $3,1 \pm 1,2$ mL/min/kg.

Después de la administración IV, la semivida de eliminación es de $3,5 \pm 0,9$ horas, mientras que después de la administración oral la semi-vida es de $4,8 \pm 0,9$ horas.

Linealidad

Cuando se administra por vía intravenosa, ganciclovir muestra una farmacocinética lineal en el rango de 1,6 - 5,0 mg/kg. Lo mismo ocurre por vía oral con dosis diarias de hasta 4 g/día.

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total de ganciclovir está correlacionado linealmente con el aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, y grave, los aclaramientos sistémicos medios que se observaron fueron 2,1; 1 y 0,3 mL/min/kg. Los pacientes con insuficiencia renal tienen una mayor semivida de eliminación. En pacientes con insuficiencia renal grave, la semivida de eliminación se incrementó en 10 veces (ver sección 5.3 para ajustes de dosis necesarios en pacientes con insuficiencia renal).

Pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis

La hemodiálisis reduce las concentraciones plasmáticas de ganciclovir alrededor del 50% tras la administración intravenosa durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.

Durante la hemodiálisis intermitente, la estimación del aclaramiento de ganciclovir varió entre 42 - 92 mL/min, resultando una semivida intradialítica de 3,3 - 4,5 horas. La fracción de ganciclovir eliminado en una sola sesión de diálisis varió entre 50 - 63%. La estimación





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>

del aclaramiento de ganciclovir para la diálisis continua fue menor (4,0 - 29,6 mL/min) pero dio lugar a una mayor retirada del ganciclovir en un intervalo de dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ganciclovir en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debería afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que este es excretado por vía renal y, por lo tanto, no se establecen recomendaciones posológicas específicas.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han realizado estudios en este grupo de edad.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratones de ambos sexos sometidos por 18 meses a dosis orales diarias de ganciclovir similares o inferiores a la dosis recomendada en humanos (DRH) revelaron una incidencia significativa de tumores en estómago, hígado y órganos sexuales/reproductivos.

En las pruebas de mutagenicidad realizadas el ganciclovir resultó positivo en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y en los ensayos *in vitro* de células de linfoma de ratón y linfocitos humanos. Sin embargo, dio negativo en la prueba de Ames para *Salmonella*.

Los estudios de reproducción en conejos expuestos durante la gestación a dosis de ganciclovir equivalentes a 2 veces la DRH reportaron embrioletalidad, reabsorción fetal, retardo del crecimiento fetal y teratogénesis (hendidura palatina, anoftalmia/microftalmia, aplasia renal, aplasia pancreática, hidrocefalia y braquignatia). En ratones con dosis similares se observó reabsorción fetal, hipoplasia testicular y de vesículas seminales y anomalías patológicas no glandulares en estómago.

Los estudios de fertilidad mostraron disminución de la capacidad reproductiva en ratones hembra con dosis de ganciclovir 1,7 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) y con dosis inferiores, hubo hipoespermatogénesis en ratones y perros machos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos.

Prevención de infecciones por citomegalovirus en pacientes receptores de órganos sólidos por trasplante.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos

Vía oral

1000 mg cada 8 horas.



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>

Vía intravenosa

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas por 14 - 21 días.

Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, una (1) vez al día durante los 7 días de la semana, o 6 mg/kg una (1) vez al día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento debe ser individualizado.

Prevención de infecciones por citomegalovirus en pacientes receptores de órganos sólidos por trasplante

Vía oral

1000 mg cada 8 horas.

Vía intravenosa

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas por 14 - 21 días.

Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, una (1) vez al día durante los 7 días de la semana, o 6 mg/kg una (1) vez al día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento debe ser individualizado.

5.2. Dosis máxima

Las dosis 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

Se debe ajustar la dosis con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente. Se han propuesto los siguientes esquemas:

Vía oral

Depuración de creatinina	Tratamiento de mantenimiento
50 - 69 mL/min	1500 mg 1 vez al día o 500 mg 3 veces al día
25 - 49 mL/min	1000 mg 1 vez al día o 500 mg 2 veces al día
19 - 24 mL/min	500 mg 1 vez al día
< 10 mL/min	500 mg 3 veces a la semana tras hemodiálisis





Vía intravenosa

Depuración de creatinina	Tratamiento de inducción	Tratamiento de mantenimiento
50 - 69 mL/min	2,5 mg/kg cada 12 horas	2,5 mg/kg/día
25 - 49 mL/min	2,5 mg/kg/día	1,25 mg/kg/día
19 - 24 mL/min	1,25 mg/kg/día	0,625 mg/kg/día
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3 veces a la semana tras hemodiálisis	0,625 mg/kg 3 veces a la semana tras hemodiálisis

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:

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

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

Insuficiencia hepática:

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años):

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Cápsulas

Administrar por vía oral con agua, con las comidas y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.

Polvo liofilizado para solución inyectable (infusión IV)

Reconstituir el liofilizado de 500 mg de ganciclovir con 10 mL de agua estéril para inyección y agitar hasta disolución completa (concentración final: 50 mg/mL).

A continuación, tomar de dicha solución reconstituida el volumen que corresponda a la dosis del paciente, según su peso, diluirlo en 100 mL o más de solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible y administrar mediante infusión IV en un período no menor de 1 hora.

No debe administrarse en bolo (inyección rápida), ni en soluciones con concentración de ganciclovir mayor de 10 mg/mL.





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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Infecciones por *Candida* incluida la candidiasis oral, infecciones del tracto respiratorio superior.

Frecuentes: Sepsis, gripe, infecciones del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia, neutropenia.

Frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia.

Poco frecuentes: Depresión de médula ósea, anemia aplásica.

Raro: Granulocitopenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Raro: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Disminución del apetito.

Frecuentes: Pérdida de peso.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, confusión, ansiedad, insomnio.

Poco frecuente: Agitación, trastorno psicótico, pensamientos perturbados, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareo, neuropatías periféricas, parestesia, hipoestesia, convulsiones, disgeusia (trastorno del gusto).

Poco frecuentes: Temblor.

Trastornos oculares

Frecuentes: Dolor ocular, Moscas flotantes, conjuntivitis, edema macular, trastornos visuales, desprendimiento de retina.





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 oído y del laberinto

Frecuente: Dolor de oído.

Poco frecuente: Sordera.

Trastornos cardíacos

Poco Frecuente: Arritmia.

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Tos, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.

Frecuentes: Dolor abdominal superior, flatulencia, dispepsia, estreñimiento, úlceras bucales, disfagia, distensión abdominal, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas, función hepática alterada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Dermatitis.

Frecuentes: Sudoración nocturna, erupción, prurito, alopecia.

Poco frecuentes: Piel seca, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disfunción renal, disminución de la depuración de creatinina, aumento de creatinina sérica.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal, hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Infertilidad masculina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, fatiga.

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (irritación, dolor y/o flebitis), astenia, malestar general, escalofríos.

Poco frecuente: Dolor torácico.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





“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://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración conjunta de ganciclovir y medicamentos potencialmente nefrotóxicos (como: dapsona, pentamidina, flucitosina, aminoglicósidos, anfotericina B, trimetoprim - sulfametoxazol, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo, vincristina, vinblastina, doxorubicina, hidroxurea, zidovudina, estavudina, didanosina, tenofovir, adefovir entre otros) incrementa el riesgo de lesión renal.

El uso concomitante de ganciclovir y zidovudina podría incrementar, por efecto aditivo, el riesgo de toxicidad hematológica.

Se han reportado convulsiones con el uso combinado de ganciclovir e imipenem - cilastina. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos potenciales.

El probenecid puede incrementar los niveles séricos del ganciclovir y del consecuente riesgo de sus efectos adversos.

El ganciclovir aumenta las concentraciones plasmáticas de la didanosina.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Ante la posibilidad de discrasias sanguíneas (en especial neutropenia y trombocitopenia) asociadas al uso de ganciclovir, se recomienda realizar control hematológico periódico durante el tratamiento.

Debido al potencial mutagénico y teratogénico del ganciclovir, antes de iniciar un tratamiento en mujeres de edad fértil se debe descartar la posibilidad de un embarazo inadvertido y, así mismo, procurar evitarlo durante el uso del producto. Igualmente, se recomienda a los pacientes varones con parejas fértiles el uso de preservativos u otros





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>

métodos de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 90 días después de finalizado el mismo.

Con base en los resultados obtenidos en los ensayos con animales, el ganciclovir debe ser considerado como un fármaco potencialmente carcinogénico y además, con posibilidad de inhibir de manera temporal o permanente la espermatogénesis en hombres y reducir la fertilidad en mujeres.

Dado que por su elevada alcalinidad (pH 11) la solución IV de ganciclovir puede causar irritación, dolor y/o flebitis en el sitio de inyección, para minimizar el riesgo se recomienda infundir en venas de calibre y flujo sanguíneo apropiados que permitan su rápida dilución y distribución.

Debido a la semejanza en la estructura química del ganciclovir y el aciclovir, existe la posibilidad de hipersensibilidad cruzada entre ambos fármacos. Por ello, y como medida de precaución, se recomienda evitar el uso del producto en pacientes con hipersensibilidad conocida a aciclovir (o a su profármaco valaciclovir).

Se debe tener precaución cuando se prescriba ganciclovir en pacientes con hipersensibilidad conocida a aciclovir o penciclovir (o a sus profármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

Previo al inicio de un tratamiento con ganciclovir y periódicamente durante el mismo se debe evaluar la función renal del paciente (en especial en pacientes de edad avanzada y en quienes reciben medicamentos potencialmente nefrotóxicos) y, en casos de insuficiencia, usar con precaución y ajustar la dosificación con base en la tasa de depuración de creatinina.

La eficacia y seguridad del ganciclovir en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con ganciclovir se ha evidenciado teratogenicidad y fetotoxicidad con dosis inclusive inferiores a las equivalentes usadas en humanos y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, se debe evitar su empleo durante la gestación o cuando se sospeche su existencia.



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>

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el ganciclovir se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad 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

Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que ganciclovir pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar mareo y/o alteraciones visuales, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ganciclovir, aciclovir, valaciclovir o a los componentes de la fórmula.
Discrasias sanguíneas.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de ganciclovir puede dar lugar a una o más de las reacciones que se indican a continuación:

Reacciones hematológicas: Mielosupresión, incluyendo: granulocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea o pancitopenia.

Reacciones hepáticas: Pruebas de función hepática alteradas, hepatitis.

Reacciones renales: Empeoramiento de hematuria en pacientes con insuficiencia renal preexistente, lesión renal aguda, creatinina sérica elevada.

Reacciones gastrointestinales: Dolor abdominal, vómitos, diarrea.

Reacciones neurológicas: Temblor, convulsiones.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico - según la condición del paciente - mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

La hemodiálisis puede resultar de utilidad para remover el ganciclovir circulante.





11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. Vía oral

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

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

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. Vía intravenosa

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

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

Diciembre de 2022

