



# 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

QUETIAPINA FUMARATO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas.

**Código ATC:** N05AH04.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico que muestra afinidad por los receptores de serotonina cerebral (5HT<sub>2</sub>) y los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. Se cree que esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT<sub>2</sub> relativa a los receptores D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales de quetiapina. Adicionalmente, norquetiapina, metabolito plasmático humano activo, posee una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (NET). Quetiapina y norquetiapina también poseen una alta afinidad por los receptores α<sub>1</sub> adrenérgicos e histaminérgicos, con una afinidad más baja por los receptores α<sub>2</sub> adrenérgicos y 5HT<sub>1</sub> de la serotonina.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción / Distribución

Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos.

Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

Quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación / Eliminación

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando menos del 5% del compuesto original inalterado en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada.

CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el sistema citocromo P-450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces.





## 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>

Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.

### **Linealidad**

La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal en el rango posológico aprobado.

### **Insuficiencia renal**

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales.

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con alteración hepática conocida (cirrosis alcohólica estable) el aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25%, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante, se observaron ciertas desviaciones, no confirmadas aún en la investigación clínica a largo plazo: En ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos *cynomolgus*, se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles plasmáticos de T3, una disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos; y en perros, opacidad del cristalino y cataratas. No hubo evidencia de genotoxicidad en la serie de estudios *in vitro* e *in vivo* llevados a cabo.

## **4. INDICACIONES**

Prevención de la recurrencia del trastorno bipolar (episodio maníaco, mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con estabilizadores del humor.

Tratamiento de episodio depresivo asociado con el trastorno bipolar.

Tratamiento de la esquizofrenia.

Monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de la manía aguda con trastorno bipolar.

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

#### **Adultos**

Prevención de la recurrencia del trastorno bipolar (episodio maníaco, mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con estabilizadores del humor

Monoterapia: 300 – 800 mg/día; en combinación con estabilizadores del humor (litio o valproato): 400 – 800 mg/día. Las dosis pueden reajustarse dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad individual del paciente.





## 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.gov.ve>

### Tratamiento de episodio depresivo asociado con el trastorno bipolar

Dosis de titulación

Primer día: 50 mg

Segundo día: 100 mg

Tercer día: 200 mg

Cuarto día: 300 mg

Quinto día: 400 mg hasta alcanzar una dosis máxima de 600 mg el octavo día.

### Tratamiento de la esquizofrenia

Dosis inicial

Primer día: 50 mg

Segundo día: 100 mg

Tercer día: 200 mg

Cuarto día: 300 mg.

Dosis de mantenimiento

150 – 750 mg/día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente.

### Monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de la manía aguda con trastorno bipolar

Dosis de titulación

Primer día: 100 mg

Segundo día: 200 mg

Tercer día: 300 mg

Cuarto día: 400 mg.

Dosis de mantenimiento

400 – 800 mg/día, con incrementos diarios de 200 mg.

## 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. 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**

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con alteración hepática conocida se deberá iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25 - 50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.





## 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>

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

En pacientes de edad avanzada, como con otros antipsicóticos y antidepresivos, quetiapina deberá emplearse con precaución, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de adecuación de la dosis puede requerir ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de quetiapina en pacientes pediátricos.

### **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Quetiapina puede ser administrado con o sin alimentos.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una información clara sobre la dosificación adecuada para su enfermedad.

Para prevenir la recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en trastornos bipolares, los pacientes que han respondido a la quetiapina para el tratamiento agudo del trastorno bipolar deberían continuar el tratamiento con la misma dosis. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente al medicamento, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis de 300 a 800 mg al día administrados dos veces al día.

Es importante tener en cuenta que la mínima dosis efectiva sea la usada para la terapia de mantenimiento.

## **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)

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes: Disminución de la hemoglobina.

Frecuentes: Leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos, eosinofilia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas.

Raras: Agranulocitosis.

Frecuencia no conocida: Neutropenia.





## 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 frecuentes: Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en piel).  
Muy raras: Reacción anafiláctica.

### **Trastornos endocrinos**

Frecuentes: Hiperprolactinemia, disminución de T4 total, disminución de T4 libre, disminución de T3 total, aumento de TSH.

Poco frecuentes: Disminución de T3 libre, hipotiroidismo.

Muy raras: Secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Aumento de triglicéridos séricos, aumento del colesterol LDL y descenso del colesterol HDL en suero, aumento de peso.

Frecuentes: Aumento del apetito, hiperglucemia.

Poco frecuentes: Hiponatremia, diabetes mellitus.

Raras: Síndrome metabólico.

Frecuencia no conocida: Exacerbación de la diabetes preexistente.

### **Trastornos psiquiátricos**

Muy frecuentes: Somnolencia.

Frecuentes: Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida.

Poco frecuentes: Disfunción sexual.

Raras: Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y trastorno alimenticio relacionado con el sueño.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Mareo, cefalea, síntomas extrapiramidales.

Frecuentes: Disartria.

Poco frecuentes: Convulsiones, síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía, síncope.

### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Visión borrosa.

### **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones.

Poco frecuentes: Prolongación del QT, bradicardia.

Frecuencia no conocida: Cardiomiopatía y miocarditis.

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipotensión ortostática.

Raras: Tromboembolismo venoso.





## 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.gov.ve>

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Disnea.

Poco frecuentes: Rinitis.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Boca seca.

Frecuentes: Dispepsia, estreñimiento, vómitos.

Poco frecuentes: Disfagia.

Raras: Pancreatitis, obstrucción intestinal/Íleo.

### **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) sérica, elevación de Gamma-glutamil transferasa.

Poco frecuentes: Elevación de aspartato aminotransferasa (AST) sérica.

Raras: Ictericia, hepatitis.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raras: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), vasculitis cutánea.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy raras: Rabdomiólisis.

### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Retención urinaria.

### **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**

Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Raras: Priapismo, galactorrea, mastitis, trastorno menstrual.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Síntomas de retirada (discontinuación).

Frecuentes: Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia.

Raras: Síndrome neuroléptico maligno, hipotermia.

### **Exploraciones complementarias**

Raras: Elevación de creatina fosfoquinasa en sangre.





## 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>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a 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](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La quetiapina es metabolizada por el citocromo P-450, sistema enzimático CYP3A4. Los inhibidores y los inductores de CYP3A tienen el potencial de aumentar y disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas y, por tanto, para prevenir los efectos de quetiapina, se requiere realizar ajustes de dosis en consecuencia. La administración concomitante de quetiapina con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina.

La coadministración con carbamazepina incrementa el aclaramiento de quetiapina, produciendo concentraciones plasmáticas menores, lo que llega a afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. Con el jugo de toronja se produce un efecto similar.

La coadministración de quetiapina y fenitoína también causa un incremento en el aclaramiento de quetiapina en aproximadamente 450%, produciendo falla terapéutica. Así mismo ocurre si se coadministra quetiapina y tioridazina.

La coadministración de valproato de sodio y de quetiapina puede provocar una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se han notificado resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados mediante una técnica cromatográfica apropiada.





## 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. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

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

Deben realizarse controles periódicos oftalmológicos y de funcionalismo hepático.

Debe evitarse el uso del producto en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina, si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía.

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados que pueden interferir con actividades que requieran concentración y alerta mental.

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo que comienza normalmente durante el periodo inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la incidencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con quetiapina si aparecen signos y síntomas de síndrome neuroléptico maligno, y la administración del tratamiento médico apropiado.

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Se debe administrar con precaución en las siguientes condiciones:

Pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida.

Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispongan a hipotensión y a la prolongación del intervalo QT.

Pacientes en tratamiento con fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT.

Pacientes epilépticos.





## 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>

Pacientes con antecedentes de recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y/o neutropenia inducida por medicamentos.

Pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas.

Pacientes diabéticos.

Pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Pacientes con factores de riesgo asociados a pancreatitis.

Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa.

En alcoholismo crónico y drogadicción.

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

### 8.2. Embarazo

En estudios en animales se describió opacidad del cristalino y cataratas, se desconoce si esto ocurre en los fetos de animales expuestos a quetiapina. Los estudios en mujeres embarazadas son muy limitados, y no se ha establecido aun la seguridad y eficacia de quetiapina en esta población. Tras el empleo de quetiapina durante el embarazo, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que puede variar en severidad y duración después del parto. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente.

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

Se han publicado informes de la excreción de la quetiapina en la leche materna, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente.

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

### 8.4. Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no han sido evaluados. Se han observado efectos relacionados con elevación de los niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

### 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Quetiapina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareo, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, pueden comprometer la capacidad conducir vehículos o utilizar máquinas.





## 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.gov.ve>

### 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la quetiapina o a los componentes de la fórmula.

Menores de 18 años.

Coadministración con inhibidores del citocromo P-450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

### 10. SOBREDOSIS

#### 10.1. Signos y síntomas

En general, los signos y síntomas notificados pueden ser resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la quetiapina, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

En la experiencia post-comercialización, se han producido notificaciones muy raras de sobredosis con quetiapina sola que causaron coma o muerte.

Adicionalmente, se han notificado los siguientes acontecimientos en el marco de la sobredosis en monoterapia con quetiapina: prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis.

#### 10.2. Tratamiento

No existe un antídoto específico para quetiapina. No debe inducirse el vómito. Se debe monitorear la respiración, pulso, presión arterial, y emplearse medidas generales de soporte. Se debe prestar atención especial al mantenimiento de una vía aérea permeable y apoyo de la ventilación, incluyendo la administración de oxígeno e iniciar una infusión intravenosa.

En pacientes que consultan dentro de la primera hora siguiente a la ingesta:

El lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves.

Se debe considerar la administración de carbón activado: Dosis: 1g/kg de peso (Máximo: 60 g diluido en solución fisiológica).

Catárticos: Sulfato de magnesio (Máximo: 30 g diluido en solución fisiológica. Dosis única, luego de la primera dosis de carbón activado).

Debe tratarse la hipotensión resistente con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Debe evitarse la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina.

Se deberá mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente.





## 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>

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

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, a menos que el médico lo indique.

Este producto puede causar somnolencia, durante su administración evite actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

No suspenda este producto sin la indicación de su médico tratante.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinaria.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas, ni sedantes.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Menores de 18 años.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2023

