



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BRIMONIDINA - DORZOLAMIDA - TIMOLOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos.
Código ATC: S01ED51.

3.1. Farmacodinamia

La brimonidina es un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico con actividad reductora de la presión intraocular a través de un mecanismo dual que involucra la disminución de la producción de humor acuoso y el incremento del flujo de salida o drenaje uveoescleral.

La dorzolamida es un sulfonamida-derivado inhibidor selectivo de la anhidrasa carbónica-II (AC-II), enzima que cataliza la conversión rápida de dióxido de carbono y agua en bicarbonato y protones. Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción, se cree que al inhibir la AC-II en los procesos ciliares del ojo la brinzolamida provoca un enlentecimiento en la formación de iones bicarbonato que da lugar a una reducción del transporte de sodio y fluido a través del epitelio ciliar y a la consecuente disminución de la secreción de humor acuoso, lo cual resulta en reducción de la presión intraocular.

El timolol es un bloqueante no específico de los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos carente de acción simpatomimética intrínseca, efecto depresor miocárdico directo y actividad anestésica local. Reduce la presión intraocular por disminución de la producción de humor acuoso. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo, se presume que el timolol antagoniza la acción de las catecolaminas endógenas que inducen la formación de AMPc en los procesos ciliares y la subsecuente producción de humor acuoso. Algunos estudios han evidenciado también un ligero aumento del drenaje de humor acuoso.

Se postula que la administración oftálmica de brimonidina, dorzolamida y timolol en combinación produce, por sumación de efectos, una respuesta reductora de la presión intraocular superior a la que se obtiene con el uso de dichos agentes por separado.

3.2. Farmacocinética

Brimonidina

Tras su administración oftálmica la brimonidina penetra los tejidos oculares y produce un efecto hipotensor intraocular máximo en 2 - 3 horas. Se absorbe a la circulación sistémica, se une a proteínas en un 29% y se metaboliza extensamente en el hígado (vía aldehído-oxidasa y citocromo P-450) a productos que se excretan en su mayoría (75%) por vía renal. Exhibe una vida media 2 - 3 horas.

Dorzolamida

Luego de su administración tópica ocular la dorzolamida genera un efecto reductor de la presión intraocular en 2 - 3 horas que persiste por 8 - 12 horas. Se absorbe sistémicamente, se distribuye a los glóbulos rojos y se une a la AC-II. Debido a su elevada afinidad por dicha isoenzima, el fármaco (con el uso continuo) se acumula en el eritrocito y exhibe una vida media terminal en sangre completa de hasta 120 días o superior.

Se une a proteínas plasmáticas en un 33% y se transforma parcialmente en el hígado (vía citocromo P-450) en un metabolito (N-desetilorzolamida) que inhibe a la AC-II con menor potencia que el fármaco original y que se acumula también en los eritrocitos.

Se excreta por vía renal como dorzolamida intacta (80%), junto a pequeñas cantidades del metabolito.

Timolol

Posterior a su instilación como solución oftálmica al 0,5% el timolol penetra los tejidos oculares y produce un inicio de acción apreciable en 15 - 30 minutos que se hace máxima a las 1 - 2 horas y persiste por 24 horas. Parte del timolol administrado se absorbe a la circulación sistémica y se metaboliza parcialmente en el hígado (mediante CYP2D6) a productos inactivos que se excretan, junto a timolol sin cambio, principalmente en la orina. Su vida media de eliminación se ubica en un rango de 4 a 6 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Brimonidina

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la brimonidina mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas. En los ensayos de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad o fetotoxicidad, ni alteraciones de la fertilidad.

Dorzolamida

Estudios de carcinogenicidad en ratas de ambos sexos expuestas por 2 años a dosis orales de dorzolamida que generaban una exposición sistémica equivalente a 138 veces la producida por la dosis oftálmica usada en humanos (DOUH) mostraron una incidencia elevada de papilomas en vejiga urinaria en las ratas machos. Dicho hallazgo, sin embargo, se considera asociado a una susceptibilidad propia y exclusiva

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

de la especie. De hecho, en estudios similares en ratones con exposición a concentraciones séricas de dorzolamida hasta 580 veces superiores a las observadas con la DOUH, no se evidencia la actividad tumorigénica.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas resultaron negativas.

Los estudios de reproducción en conejos hembras sometidas durante la gestación a dosis orales de dorzolamida que producían niveles séricos 37 veces superiores a los causados por la DOUH reportaron malformaciones vertebrales en la descendencia. Los estudios de fertilidad no revelaron efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de los animales.

Timolol

Los estudios de carcinogenicidad en ratas de ambos sexos expuestas por 2 años a dosis orales de timolol equivalentes a 42.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos (DOMRH) mostraron una incidencia incrementada de feocromocitomas en las ratas machos. En ratones que recibieron de por vida dosis orales de hasta 71.000 veces la DOMRH se reportaron tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en las hembras.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y ensayo *in vitro* de transformación de células neoplásicas) resultaron negativas.

En los estudios de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad u otros efectos adversos fetales en ratones y conejos hembras sometidas durante la gestación a dosis orales de timolol equivalentes a 7.000 veces la DOMRH. En estudios similares en ratas, sin embargo, se observó osificación fetal retardada. No se registraron trastornos de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma crónico de ángulo abierto, que responden insatisfactoriamente al uso de la asociación de dos anti-glaucomatosos y en lo que se requiera el uso de más de dos principios activos.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Solución oftálmica (brimonidina 0,2% - dorzolamida 2% - timolol 0,5%)

Adultos: Una (1) gota en el ojo afectado cada 12 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

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

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar preferiblemente en las noches y siempre a la misma hora.

Lavar bien las manos antes de cada aplicación.

Inclinar la cabeza hacia atrás e instilar la dosis prescrita en el fondo de saco conjuntival del ojo afectado mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.

Para prevenir la posible absorción de los fármacos a través de la mucosa nasal se debe presionar (ocluir) el conducto nasolagrimal con el dedo por 2 a 3 minutos después de la administración.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

Si además de este producto se usan concomitantemente otros medicamentos por vía oftálmica, la aplicación de éstos debe espaciarse al menos 5 minutos. Si uno de los productos es ungüento, deberá administrarse de último.

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)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Con brimonidina

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas sistémicas y oculares.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, somnolencia.

Frecuentes: Mareo.

Poco frecuentes: Depresión.

Muy raras: Insomnio, síncope.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Irritación, hiperemia conjuntival, sensación quemante, escozor, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño, folículos conjuntivales, visión borrosa, blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis folicular, conjuntivitis alérgica.

Frecuentes: Edema, eritema e hiperemia palpebral, blefaritis, edema conjuntival, hemorragia conjuntival, secreción ocular, dolor ocular, lacrimación, catarata, fotofobia, erosión corneal, manchas corneales, sequedad ocular, queratitis, defecto del campo visual, pérdida de agudeza visual.

Muy raras: Iritis, miosis.

Frecuencia no conocida: Iridociclitis (uveítis anterior), prurito palpebral.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, arritmias (incluyendo taquicardia y bradicardia).

Frecuencia no conocida: Edema facial.

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Bronquitis, tos, faringitis, rinitis, sinusitis, infección sinusal.

Poco frecuentes: Sequedad nasal.

Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Sequedad bucal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Disgeusia.

Poco frecuentes: Dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Eritema, prurito, erupción, vasodilatación cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga.

Frecuentes: Astenia, síndrome gripal.

Con dorzolamida

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas oculares (palpebrales) y sistémicas (incluyendo: angioedema, exantema, prurito, urticaria, disnea y broncoespasmo).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Raras: Mareo, parestesia.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Sensación quemante, escozor.

Frecuentes: Queratitis punteada superficial, lacrimación, conjuntivitis, prurito ocular, visión borrosa, inflamación palpebral, irritación palpebral, sequedad ocular, fotofobia.

Poco frecuentes: Iridociclitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Epistaxis.

Frecuencia no conocida: Disnea.

Raras: Irritación con enrojecimiento, dolor ocular, costras palpebrales, miopía transitoria (reversible al discontinuar el tratamiento), edema corneal, hipotonía ocular, desprendimiento coroideo (posterior a cirugía de filtración).

Frecuencia no conocida: Sensación de cuerpo extraño.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, sabor amargo.

Raras: Irritación de la garganta, sequedad bucal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Erupción, dermatitis de contacto, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Urolitiasis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga.

Con timolol

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo: angioedema, erupción, urticaria y anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Enmascaramiento de hipoglicemia en pacientes diabéticos, anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Cefalea, ansiedad, confusión, depresión, desorientación, mareo, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, pesadillas, exacerbación de miastenia gravis, síncope, pérdida de memoria, alucinaciones, disminución de la libido.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Sensación quemante, escozor.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, sequedad ocular, blefaritis, conjuntivitis, sensibilidad corneal disminuida, ptosis, cambios refractivos, diplopía, secreción ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito ocular, hiperemia, queratitis, lacrimación, desprendimiento coroideo (posterior a cirugía de filtración), edema macular cistoide.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuencia no conocida: Tinitus.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Angina de pecho, bradicardia, arritmias, insuficiencia cardíaca, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, frío en extremidades (manos)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

y pies), edema, claudicación, bloqueo cardíaco, palpitaciones, fenómeno de Raynaud.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Tos, disnea, broncoespasmo (en especial en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), congestión nasal, edema pulmonar, falla respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Sequedad bucal, náuseas, dispepsia, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Alopecia, erupción psoriasisiforme, exacerbación de psoriasis, lesión penfigoide-similar.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Disfunción eréctil, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Peyronie.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia-fatiga.

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: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Como los componentes de la combinación pueden absorberse sistémicamente tras su aplicación oftálmica, se debe considerar la posibilidad de interacción con medicamentos administrados concomitantemente por vía sistémica, según se plantea a continuación:

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Con brimonidina

La brimonidina podría incrementar, por sumación, la acción hipotensora y efectos cardiovasculares de los antihipertensivos y glucósidos cardíacos.

Los antidepresivos tricíclicos y demás medicamentos que afectan el metabolismo y la captación de aminas circulantes podrían interferir con el efecto hipotensor intraocular de la brimonidina.

Los inhibidores de monoamino-oxidasa (IMAO) podrían interferir con el metabolismo de brimonidina e incrementar la posibilidad de efectos sistémicos, incluyendo la hipotensión

Aunque no se ha estudiado, se recomienda considerar la posibilidad de un efecto depresor aditivo entre la brimonidina y agentes con actividad depresora del sistema nervioso central (SNC), como barbitúricos, opiáceos, sedantes, anestésicos y alcohol.

Con dorzolamida

El uso concomitante de dorzolamida oftálmica con un inhibidor de la AC por vía oral aumenta el riesgo de reacciones adversas sistémicas por efecto aditivo.

Se han descrito casos aislados de alteraciones del equilibrio ácido-base en pacientes tratados con inhibidores de la AC por vía oral y dosis elevadas de salicilados. Aunque dicha interacción no ha sido reportada con la dorzolamida por vía oftálmica, se debe considerar la posibilidad debido a su absorción sistémica.

Con timolol

La co-administración de un bloqueante beta-adrenérgico oftálmico como el timolol y antagonistas del calcio, digitálicos u otros beta-bloqueantes por vía oral puede dar lugar (por efecto aditivo) a hipotensión y trastornos de la conducción aurículo-ventricular.

En pacientes tratados conjuntamente con timolol oftálmico y fármacos inhibidores de CYP2D6 (como: quinidina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) por vía oral se ha reportado potenciación del efecto beta-bloqueante sistémico (p.e.: reducción de la frecuencia cardíaca).

En pacientes que reciben simultáneamente timolol oftálmico y epinefrina (adrenalina) se han reportado ocasionalmente casos de midriasis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El timolol oftálmico en pacientes tratados por vía sistémica con depletores de catecolamina como la reserpina puede dar lugar (por efecto aditivo) a hipotensión y/o bradicardia con posibilidad de vértigo, síncope o hipotensión postural.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso de sulfonamidas en general se ha asociado a la posibilidad de reacciones adversas graves y potencialmente fatales que incluyen: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis y anemia aplásica, entre otras, que deben considerarse como factibles con el uso de la dorzolamida. Por ello, se debe informar al paciente la importancia de suspender la medicación y notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presenta alguna reacción dermatológica inusual o manifestaciones que sugieran un cuadro de hipersensibilidad.

Los pacientes con bajo número de células endoteliales presentan un riesgo incrementado de edema corneal con el uso de inhibidores de la AC. Por ello, y debido a la presencia de dorzolamida, se recomienda en tales casos el uso del producto con extrema precaución.

Dado que con el uso sistémico de beta-bloqueantes se han reportado reacciones respiratorias graves, incluyendo fatalidades por broncoespasmo en pacientes asmáticos, se recomienda usar el producto con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de intensidad leve a moderada y sólo tras una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio. En pacientes con EPOC severa o historia de asma bronquial, el uso está contraindicado.

Como los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda y la taquicardia ocasionada por el hipertiroidismo, se debe considerar dicha posibilidad al usar el producto en pacientes diabéticos o hipertiroideos. En pacientes con tirotoxicosis la suspensión abrupta de un bloqueante beta-adrenérgico puede precipitar una tormenta tiroidea.

En pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia general el uso oftálmico de beta-bloqueante podría disminuir la capacidad del corazón para responder a los estímulos beta-adrenérgicos reflejos. Al efecto, se han reportado casos aislados de hipotensión severa y dificultad para re-establecer o mantener el ritmo cardíaco. Por ello, en



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

pacientes con cirugía electiva programada se ha sugerido como medida preventiva el retiro gradual del beta-bloqueante previo al procedimiento.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa, insuficiencia cerebral o coronaria, hipotensión ortostática, depresión, insuficiencia hepática y/o renal, fenómeno de Raynaud o tromboangeitis obliterante.

Debido al potencial de los bloqueantes beta-adrenérgicos para causar efectos cardíacos adversos, durante el tratamiento con este producto se debe vigilar con frecuencia la función cardiovascular; y si se presenta alguna manifestación sugestiva de falla cardíaca, suspender de inmediato su administración.

Advertir a los pacientes que durante la instilación deben evitar el contacto del gotero o dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto a fin de prevenir la contaminación accidental del producto. Se han reportado casos de queratitis bacteriana asociados a dicha circunstancia.

El uso del producto puede provocar depresión, mareo, somnolencia y reacciones oculares como lacrimación y visión borrosa que podrían comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de que tomen las previsiones pertinentes.

Como el producto tiene en su composición cloruro de benzalconio como preservativo, el cual podría ser absorbido y acumulado por el material de los lentes de contacto blandos y causar irritación ocular en el usuario, se recomienda evitar el uso de estos lentes durante el tratamiento. De no ser posible, se aconseja retirar los lentes previo a la instilación y esperar al menos 15 minutos luego de la misma antes de colocarlos nuevamente. (Texto aplicable sólo a productos que contienen cloruro de benzalconio)

La eficacia y seguridad de la solución oftálmica de brimonidina, dorzolamida y timolol en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que en los estudios experimentales se evidenciaron efectos adversos fetales con la administración oral de dorzolamida y timolol y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de la aplicación tópica ocular de la combinación brimonidina-dorzolamida-timolol en mujeres embarazadas No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

Como no se conoce si la brimonidina, la dorzolamida y el timolol se distribuyen en la leche materna tras su administración oftálmica, ni se dispone de información sobre la seguridad del uso combinado de éstos durante la lactancia, se debe evitar la aplicación del producto 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. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso del producto puede provocar depresión, mareo, somnolencia y reacciones oculares como lacrimación y visión borrosa que podrían comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de que tomen las previsiones pertinentes.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Presencia o antecedentes de asma bronquial.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
Bradicardia sinusal.
Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado.
Insuficiencia cardíaca manifiesta.
Shock cardiogénico.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración oftálmica de la combinación brimonidina/dorzolamida/timolol. La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para un producto oftálmico dificulta que ello ocurra. No cabe esperar que se produzca alguna reacción adversa local o sistémica distinta a las reportadas con el uso de dosis terapéuticas.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Para evitar la contaminación del producto, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2025