



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACETAMINOFEN (PARACETAMOL)

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Anilidas.

Código ATC: N02BE01.

3.1. Farmacodinamia

El acetaminofén es un agente derivado de p-aminofenol con actividad analgésica y antipirética. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de su acción analgésica, se cree que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) mediante la inactivación de ciclooxygenasas y, en menor grado, estimulando la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas procedentes de la periferia a la médula espinal. Se ha sugerido también la inhibición de la síntesis o de la acción de sustancias que sensibilizan a los nociceptores a los estímulos mecánicos o químicos. La acción antipirética, por su parte, se postula que podría ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el centro termorregulador hipotalámico.

Tras iniciar su infusión IV el acetaminofén produce un efecto analgésico apreciable en 5 a 10 minutos que se hace máximo a los 60 minutos y persiste por 4 - 6 horas. Su acción antipirética se evidencia a los 30 minutos de iniciada la infusión y se mantiene por 6 horas.

3.2. Farmacocinética

Al finalizar su infusión IV por 15 minutos el acetaminofén alcanza su concentración plasmática máxima, se une a proteínas plasmáticas en un 10 - 25% y se distribuye ampliamente en el organismo (Vd: 0,8 - 1,2 L/kg), excepto al tejido graso. Difunde en pequeñas cantidades a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Se metaboliza extensamente en el hígado mediante sulfatación (20 - 30%) y glucuronidación (60 - 80%) dando lugar a conjugados inactivos que se excretan en la orina, junto a menos de un 5% de acetaminofén inalterado. Una pequeña fracción (<4%) es oxidada vía citocromo P-450 y convertida en un producto intermedio (N-acetil-p-benzoquinoneimina) potencialmente hepatotóxico, el cual es rápidamente metabolizado mediante reacción con glutatión y transformado en derivados inactivos que se eliminan también por vía renal. Sin embargo, en casos de sobredosificación o



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

uso por tiempo prolongado, el acetaminofén podría agotar el glutatión disponible y, por ello, reducirse la capacidad de inactivación del metabolito hepatotóxico.

Su vida media de eliminación tras su administración IV es de 2,4 horas en adultos, 2,9 horas en adolescentes y de 3 horas en niños a partir de los 2 años.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del acetaminofén han mostrado resultados controversiales. Aunque en ratas hembras expuestas por 2 años a dosis orales del fármaco equivalentes a 0,8 veces la dosis máxima diaria en humana (DMDH) se reportó una incidencia elevada de células leucémicas, el efecto no se observó en las ratas machos con dosis 0,7 veces la DMDH, ni en ratones de ambos sexos con dosis de hasta 1,4 veces la DNDH.

En las pruebas de mutagenicidad realizadas el acetaminofén fue negativo en la prueba de Ames, pero produjo resultados positivos en los ensayos *in vitro* de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

Los ensayos de reproducción en roedores con dosis orales de acetaminofén aproximadamente iguales a la DMDH revelaron efectos fetotóxicos como peso y tamaño fetal reducidos, malformaciones esqueléticas, necrosis hepática y renal, reducción del tamaño de la camada, bajo peso de las crías al nacer y crecimiento retardado. Sin embargo, no se estudió la actividad del fármaco por vía IV.

Los estudios orientados a evaluar el efecto del acetaminofén sobre la fertilidad no fueron concluyentes.

4. INDICACIONES

Tratamiento a corto plazo de la fiebre y el dolor leve a moderado en situaciones en las que la administración IV se justifica clínicamente por razones de urgencia o cuando no son factibles otras vías de administración.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Pacientes con peso superior a 50 kg sin factores de riesgo para hepatotoxicidad:
1 g mediante infusión IV por 15 minutos.

En caso necesario se puede repetir la dosis cada 8 horas, sin exceder un máximo total de 3 g de acetaminofén en 24 horas.

Pacientes con peso superior a 50 kg con factores de riesgo para hepatotoxicidad:

1 g mediante infusión IV por 15 minutos.

En caso necesario se puede repetir la dosis cada 12 horas, sin exceder un máximo total de 2 g de acetaminofén en 24 horas.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Pacientes con peso entre 33 y 50 kg:

15 mg/kg mediante infusión IV por 15 minutos.

En caso necesario se puede repetir la dosis cada 4 - 6 horas, sin exceder un máximo total de 60 mg/kg o 3 g de acetaminofén en 24 horas.

Pacientes con peso entre 10 y 33 kg:

15 mg/kg mediante infusión IV por 15 minutos.

En caso necesario se puede repetir la dosis cada 4 - 6 horas, sin exceder un máximo total de 60 mg/kg o 2 g de acetaminofén en 24 horas.

Pacientes con peso menor de 10 kg:

7,5 mg/kg mediante infusión IV por 15 minutos.

En caso necesario se puede repetir la dosis cada 4 - 6 horas, sin exceder un máximo total de 30 mg/kg de acetaminofén en 24 horas.

El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de, al menos, 4 horas. No deben administrarse más de 4 dosis en 24 horas.

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

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración Glomerular	Dosis
< 50 mL/min	500 - 650 mg cada 6 horas
< 10 mL/min	500 - 650 mg cada 8 horas

No se recomienda dosis más altas.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

La dosis diaria eficaz no debe exceder de 60 mg/kg/día (hasta un máximo de 2 g/día) en las siguientes situaciones:

- Adultos que pesen menos de 50 kg.
- Insuficiencia hepática de leve a moderada, síndrome de Gilbert (ictericia no hemolítica familiar).
- Deshidratación.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Malnutrición crónica.
- Alcoholismo crónico.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la vida media de eliminación del acetaminofén por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto mayor en un 25%.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La solución de acetaminofén puede administrarse directamente sin diluir desde su envase primario (frasco ampolla) o, en caso necesario, diluida en algún vehículo apropiado. Para ello, transvasar del frasco ampolla el volumen de solución con la dosis de acetaminofén prescrita a una bolsa para infusión, diluir con cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible y administrar de inmediato por infusión IV en un lapso de 15 minutos.

El frasco ampolla de acetaminofén es para un solo uso. Una vez administrada la dosis prescrita se debe desechar el contenido sobrante o no utilizado, si lo hubiese.

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 raras: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Ansiedad, insomnio.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.

Frecuencia no conocida: Rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Broncoespasmo (en sujetos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico).

Frecuencia no conocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Náuseas, vómito.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Elevación de transaminasas.

Muy raras: Falla hepática aguda, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Erupción, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Frecuencia no conocida: Prurito, eritema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Espasmos musculares, trismus.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), nefropatía (con dosis elevadas y/o tratamientos prolongados).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor y sensación quemante en el sitio de inyección, fatiga, malestar general o decaimiento.

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

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, dichas vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):

Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posible, con monitorización periódica del INR.

Alcohol etílico:

Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

Anticonceptivos hormonales/estrógenos:

Disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):

Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Diuréticos del ASA:

Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el acetaminofén puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

Cloranfenicol:

Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Isoniazida:

Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina:

Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Metoclopramida y domperidona:

Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

Probenecid:

Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

Propranolol:

Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina):

Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en el intestino.

Rifampicina:

Aumento del aclaramiento de acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El acetaminofén puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre: Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Orina: Pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: El acetaminofén, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzóico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con acetaminofén al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: En las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el acetaminofén puede producir resultados falsamente positivos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Durante tratamientos con acetaminofén se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática asociados al uso de dosis elevadas o por tiempo prolongado. Aunque la incidencia es mayor cuando se administran dosis superiores a 3 g/día, se han documentado casos con dosis inferiores. La preexistencia de enfermedad hepática y el uso crónico de alcohol incrementan el riesgo.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

La administración de este producto en dosis mayores a las recomendadas o por tiempo prolongado (más de 48 horas) puede ocasionar graves lesiones hepáticas y renales. La utilización de acetaminofén (acetaminofén) en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

Si se usa la vía IV, es recomendable que tan pronto sea posible se continúe el tratamiento analgésico y/o antipirético por la vía oral.

Debe evitar el uso simultáneo de este producto con otros medicamentos que contengan acetaminofén (paracetamol).

Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén pueden producirse tanto por la ingesta o administración de una sobredosis única o por varias, con dosis excesivas de acetaminofén.

Se han producido casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén.

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades hepáticas (con o sin insuficiencia hepáticas) o hepatitis viral, insuficiencia renal moderada, en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones cruzadas con broncoespasmos en estos pacientes; aunque sólo se han manifestado en una minoría de estos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, alcoholismo, desnutrición crónica, hipovolemia (asociada a estados de deshidratación o pérdidas de sangre) o disfunción renal grave (depuración de creatinina menor de 30 mL/min). En casos de disfunción hepática severa el uso está contraindicado.

Dado que con el uso de acetaminofén se han descrito reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema y anafilaxia, además de lesiones mucocutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se recomienda prestar especial atención durante el tratamiento a la posibilidad de manifestaciones dermatológicas inusuales u otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad; de ser el caso, suspender de inmediato el uso del producto y evaluar la condición.

Como los pacientes de edad avanzada resultan particularmente propensos a los efectos adversos de los medicamentos por presentar una mayor probabilidad de patologías o limitaciones funcionales y depurativas que podrían incrementar los riesgos en tal sentido, se recomienda extremar las precauciones al usar en ellos el producto.

8.2. Embarazo

Aunque existe evidencia clínica de la ausencia de efectos teratogénicos o fetotóxicos asociados al uso por vía oral de acetaminofén durante el embarazo, no se ha evaluado la seguridad de su administración IV en tales casos. Por lo tanto, el uso del producto

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que el balance beneficio/riesgo a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/mL (de 66,2 a 99,3 µmoles/L) al cabo de 1 o 2 horas de la ingestión por parte de la madre de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado acetaminofén ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido reportes de efectos adversos en lactantes.

No se administre durante la lactancia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al acetaminofén o a los excipientes de la fórmula.
Enfermedad hepática grave.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sintomatología por sobredosis incluye confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo, irritabilidad, mareos, vómitos, pérdida del apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática.

Es especialmente importante la identificación precoz de la sobredosificación por acetaminofén, debido a la gravedad del cuadro, así como, a la existencia de un posible tratamiento.

Si se ha administrado una sobredosis de acetaminofén debe tratarse rápidamente al paciente en un centro hospitalario, aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque estos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la administración, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de acetaminofén se evalúa en cuatro fases:

FASE I (12 - 24 horas): Náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia.

FASE II (24 - 48 horas): Mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina.

FASE III (72 - 96 horas): Pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST.

FASE IV (7 - 8 días): Recuperación.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20 - 25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48 - 72 horas después de su administración. Si la dosis administrada fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse, hay que obtener una muestra de acetaminofén sérico a las 4 horas de la administración.

En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de acetaminofén superiores a 300 µg/mL, encontrados a las 4 horas de la administración, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de acetaminofén a las 4 horas son inferiores a 120 µg/mL o menores de 30 µg/mL a las 12 horas de la administración.

La administración prolongada de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe enfocarse primero a estabilizar al paciente, luego iniciar manejo de soporte y detectar el compromiso hepático, e iniciar el tratamiento específico con el antídoto y manejar las complicaciones.

Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por acetaminofén: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 mL/Kg de solución acuosa al 20%; pH 6,5), administrados por vía IV durante un período de aproximadamente 20 horas, según el siguiente esquema:

Adultos

Dosis de ataque:

150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 mL/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 mL de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

Dosis mantenimiento:

Luego de la dosis de ataque se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 mL/Kg de solución acuosa al 20 % de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 mL de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.

Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 mL/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5) en 1000 mL de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de acetaminofén inferiores a 200 µg/mL.

Excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión de N-acetilcisteína al 20%, que han sido tratadas y se han considerado sin relevancia clínica. Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

Dosis inicial de 140 mg/Kg de peso corporal.

Seguidas de 17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, jugo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

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 el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2025