

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	MERCAPTOPURINA 50 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 ó 10 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	KWALITY PHARMACEUTICALS PVT. LTD., Amritsar, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-159-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	19 de noviembre de 2012
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Mercaptopurina	50,0 mg
Lactosa	82,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

La Mercaptopurina tabletas está indicada para la terapia de remisión inducción y mantenimiento de la leucemia linfática aguda. La respuesta a este agente depende de la subclasificación particular de la leucemia linfática aguda y la edad del paciente (pediátrico o adulto).

#### Leucemia Linfática Aguda (Linfocítica, Linfoblástica)

Administrada como agente único para la inducción de la remisión, mercaptopurina induce la remisión completa en aproximadamente el 25 % de los pacientes pediátricos y 10 % de los adultos. Sin embargo, la dependencia de mercaptopurina sola no está justificada para la inducción de la remisión inicial de la leucemia linfática aguda, ya que la quimioterapia combinada con vincristina, prednisona y L-asparaginasa da como resultado una inducción de la remisión completa más frecuente que con mercaptopurina sola o combinada. La duración de la inducción de la remisión completa en leucemia linfática aguda es tan breve sin el uso de la terapia de mantenimiento, que se considera esencial alguna forma de terapia con fármacos. Mercaptopurina, como agente único, es capaz de prolongar significativamente la duración de la remisión completa; no obstante, la terapia combinada ha producido una duración de la remisión más larga que la alcanzada con mercaptopurina sola.

#### Leucemia Mielógena Aguda (y Mielomonocítica Aguda)

Como agente único, la mercaptopurina induce remisión completa en aproximadamente 10 % de los pacientes pediátricos y adultos con leucemia mielógena aguda o sus subclasificaciones. Estos resultados son inferiores a los alcanzados con quimioterapia combinada empleando esquemas de tratamiento óptimos.

#### Leucemia del Sistema Nervioso Central

Mercaptopurina no es efectiva para la profilaxis o tratamiento de la leucemia del sistema nervioso central.

#### Otras Neoplasias

Mercaptopurina no es efectiva en leucemia linfática crónica, linfomas (incluyendo Enfermedad de Hodgkin) o tumores sólidos.

#### **Contraindicaciones:**

Mercaptopurina Tabletas no debe utilizarse a no ser que se haya establecido adecuadamente un diagnóstico de leucemia linfática aguda y el médico responsable esté entrenado en la respuesta a la quimioterapia.

Mercaptopurina no debe usarse en pacientes cuya enfermedad haya demostrado previamente ser resistente a este fármaco. En animales y en humanos, usualmente ocurre una completa resistencia cruzada entre la mercaptopurina y la tioguanina.

No debe usarse mercaptopurina en pacientes que tengan hipersensibilidad a la mercaptopurina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

#### **Precauciones:**

##### General

La seguridad y efectividad de la mercaptopurina demanda un estrecho conocimiento de la enfermedad bajo tratamiento. Luego de la selección de una programación inicial de la dosificación, la terapia requerirá frecuentemente de modificación, dependiendo de la respuesta del paciente y las manifestaciones de toxicidad. El efecto tóxico serio más frecuente de la mercaptopurina es la mielosupresión que da como resultado leucopenia, trombocitopenia y anemia. Estos efectos tóxicos generalmente son inevitables durante la fase de inducción de la leucemia aguda en adultos si la inducción de la remisión es satisfactoria. El que estas manifestaciones demanden o no la modificación o el cese de la dosificación, depende tanto de la respuesta de la enfermedad subyacente como de una consideración cuidadosa de las servicios de apoyo que pueden estar disponibles (transfusiones de granulocitos y de plaquetas). Se han observado infecciones y sangramiento con amenaza para la vida como consecuencia de la granulocitopenia y trombocitopenia inducidas por la mercaptopurina. La toxicidad hematológica severa puede requerir terapia de apoyo con transfusiones de plaquetas para el sangramiento y antibióticos y transfusiones de granulocitos si se observa sepsis.

Si no es el intento de inducir deliberadamente la hipoplasia de la médula ósea, es importante discontinuar el fármaco de forma temporal a la primera evidencia de caída anormalmente grande en los conteos de células blancas, conteo de plaquetas o concentración de hemoglobina. En muchos pacientes con depresión severa de los componentes de la sangre debida a la mercaptopurina, la médula ósea aparece hipoplásica por aspiración o biopsia, mientras que en otros casos puede aparecer normocelular. Los cambios cualitativos en los elementos eritroides hacia las series megaloblásticas, observados característicamente con los antagonistas del ácido fólico y otros metabolitos, no se observan con este fármaco.

Es probablemente aconsejable iniciar con una dosificación más baja en pacientes con deterioro de la función renal, debido a la eliminación más lenta de la droga y sus metabolitos y a un mayor efecto acumulativo.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

DEBIDO A QUE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER SON POTENCIALMENTE PELIGROSOS, SE RECOMIENDA QUE SÓLO LOS MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN LOS RIESGOS DE LA MERCAPTOPURINA Y EN LA HISTORIA NATURAL DE LAS LEUCEMIAS, SEAN QUIENES ADMINISTREN ESTE FÁRMACO.

#### Toxicidad para la Médula Ósea:

La toxicidad más consistente, relacionada con la dosis, es la supresión de la médula ósea. Esto puede manifestarse en la forma de anemia, leucopenia, trombocitopenia, o cualquier combinación de éstas. Cualquiera de estos hallazgos puede reflejar también una progresión de la enfermedad subyacente. Debido a que la mercaptopurina puede tener un efecto tardío, es importante discontinuar este medicamento temporalmente al primer signo de una caída anormalmente grande de los elementos de la sangre.

Los individuos que son homocigóticos debido a un defecto heredado en el gene TPMT (tiopurina-S-metiltransferasa) son inusualmente sensibles a los efectos mielosupresores de la Mercaptopurina y son propensos a desarrollar una rápida supresión de la médula ósea luego del inicio del tratamiento. En estos pacientes generalmente se requieren reducciones sustanciales de las dosis a fin de evitar el desarrollo de una supresión de la médula ósea que amenace la vida. La toxicidad medular puede ser más profunda en pacientes con tratamiento concomitante de alopurinol. Este problema puede exacerbarse al coadministrar fármacos que inhiban la TPMT, tales como olsalazina, mesalazina y sulfasalazina.

#### Hepatotoxicidad:

La mercaptopurina es hepatotóxica en animales y humanos. Se ha reportado un pequeño número de fallecimientos que podrían haberse atribuido a necrosis hepática causada por la administración de mercaptopurina. El daño hepático puede ocurrir con cualquier dosificación, pero parece ocurrir con más frecuencia cuando se exceden las dosis de 2.5 mg/kg/día. El patrón histológico de hepatotoxicidad de la mercaptopurina incluye aspectos tanto de colestasis intra-hepática como de necrosis de las células parenquimales, cualquiera de los cuales puede predominar. No está claro cuánto del daño hepático se debe a la toxicidad directa del fármaco y cuánto puede deberse a una reacción de hipersensibilidad. En algunos pacientes la ictericia desapareció al discontinuar la mercaptopurina y reapareció al introducirla. Se han publicado informes citando ampliamente variadas incidencias de hepatotoxicidad patente. En una amplia serie de pacientes con diversas enfermedades neoplásicas, se administró mercaptopurina oralmente en dosis desde 2.5 mg/kg hasta 5.0 mg/kg sin evidencia de hepatotoxicidad. Los autores observaron que no pudo adjudicarse ninguna evidencia clínica definida de daño hepático al fármaco, aunque sí ocurrió algún caso ocasional de hepatitis sérica en pacientes que recibieron 6-MP, que previamente habían recibido transfusiones. En reportes sobre grupos más pequeños de pacientes con leucemia, adultos y pediátricos, la incidencia de hepatotoxicidad abarcó de 0% a 6%. En un reporte aislado de Einhorn y Davidsohn, se observó ictericia más frecuentemente (40%), especialmente cuando las dosis excedieron 2.5 mg/kg. Usualmente, la ictericia clínicamente detectable aparece temprano en el curso del tratamiento (1 a 2 meses). Sin embargo, se ha reportado ictericia tan temprano como 1 semana y tan tarde como 8 años, después del inicio del tratamiento con mercaptopurina.

El monitoreo de los niveles de transaminasa sérica, fosfatasa alcalina y bilirrubina, puede permitir la detección temprana de la hepatotoxicidad. Es aconsejable monitorear estas pruebas de la función hepática a intervalos semanales cuando se inicie la terapia y luego, a intervalos mensuales. Puede ser aconsejable realizar las pruebas de la función hepática

más frecuentemente en pacientes que estén recibiendo mercaptopurina con otros agentes hepatotóxicos, o que sufran una enfermedad hepática pre-existente conocida.

La administración concomitante de Mercaptopurina con otros agentes hepatotóxicos requiere especialmente un cuidadoso monitoreo clínico y bioquímico de la función hepática. La terapia de combinación involucrando mercaptopurina con otros fármacos no considerados hepatotóxicos debe, no obstante, realizarse con precaución. Se reportó que la combinación de mercaptopurina con doxorubicina fue hepatotóxica en 19 de 20 pacientes que recibían terapia de inducción a la remisión de leucemia, resistente a una terapia previa.

La hepatotoxicidad se ha asociado en algunos casos con anorexia, diarrea, ictericia y ascitis. Ha ocurrido encefalopatía hepática.

La aparición de ictericia clínica, hepatomegalia o anorexia con molestias en el hipocondrio derecho es una indicación inmediata para retener la mercaptopurina hasta que se identifique la etiología exacta. De igual forma, si se observa cualquier evidencia de deterioro en los estudios de la función hepática, hepatitis tóxica o estasis biliar se debe discontinuar el fármaco e investigar la etiología de la hepatotoxicidad.

**Inmunosupresión:**

Los receptores de mercaptopurina pueden manifestar una hipersensibilidad celular reducida, así como un deterioro del rechazo a los aloinjertos. La inducción de la inmunidad ante los agentes infecciosos o ante las vacunas será subnormal en estos pacientes; el grado de inmunosupresión dependerá de la dosis de antígeno y la relación temporal con el fármaco. Este efecto inmunosupresor debe ser cuidadosamente considerado con respecto a las infecciones intercurrentes y al riesgo de una neoplasia subsecuente.

**Efectos indeseables:**

Existe poca documentación clínica moderna que sirva de soporte para determinar con precisión la frecuencia de los eventos adversos.

Se ha utilizado convencionalmente la siguiente clasificación:

Muy común <sup>3</sup> 1/10, común <sup>3</sup> 1/100, < 1/10, poco común <sup>3</sup> 1/1,000 y < 1/100, raro <sup>3</sup> 1/10,000 y < 1/1,000 y muy raro < 1/10,000.

**Alteraciones hemáticas y linfáticas:**

Muy comunes: supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.

El principal efecto secundario por el uso de mercaptopurina es la supresión de la médula ósea (leucopenia y trombocitopenia).

**Alteraciones en la nutrición y el metabolismo:**

Poco comunes: la anorexia.

**Alteraciones gastrointestinales:**

Común: náusea, vómito.

Raro: ulceración oral.

Muy raro: ulceración intestinal.

Se ha reportado pancreatitis asociada con el uso no autorizado de mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Alteraciones hepatobiliares:

Comunes: estasis biliar; hepatotoxicidad.

Raros: necrosis hepática.

La mercaptopurina es hepatotóxica en animales y el hombre. Los hallazgos histológicos en el hombre han demostrado necrosis hepática y estasis biliar. La incidencia de

hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir con cualquier esquema de dosificación, pero es más frecuente cuando se excede la dosis recomendada de 2,5 mg/kg o de 75 mg/m<sup>2</sup>. La monitorización de la función hepática puede permitir la detección oportuna de toxicidad; esta puede ser reversible si se suspende la administración del fármaco a tiempo, sin embargo, se han visto casos de daño hepático fatal.

Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo:

Raros: rash cutáneo, alopecia.

Alteraciones reproductivas y de la mama:

Muy raras: oligospermia transitoria. Alteraciones generales:

Raras: fiebre medicamentosa.

### **Posología y método de administración:**

#### Terapia de Inducción

Mercaptopurina tabletas es para administración oral. La dosis efectiva y que puede tolerarse varía de paciente a paciente y, por lo tanto, es necesaria una titulación cuidadosa para obtener el efecto terapéutico óptimo sin que ocurra una toxicidad excesiva no deseada.

La dosificación inicial usual para pacientes pediátricos y adultos es de 2.5 mg/kg de peso corporal al día (100 a 200 mg en el adulto promedio y 50 mg en el niño promedio de 5 años de edad). Los pacientes pediátricos con leucemia aguda han tolerado esta dosis sin dificultad, en la mayoría de los casos; esta puede continuarse diariamente por varias semanas o más en algunos pacientes. Si después de 4 semanas a esta dosis no hay mejoría clínica y no hay evidencia de definida de depresión de los leucocitos y las plaquetas, la dosis puede incrementarse en hasta 5 mg/kg diarios. Una dosis de 2.5 mg/kg/día puede dar como resultado una caída rápida en el conteo de leucocitos dentro de las 1 a 2 semanas en algunos adultos con leucemia linfática aguda y conteos elevados de leucocitos totales.

La dosis diaria total puede administrarse en una vez. Se calcula al múltiplo de 25 más cercano.

La dosis de Mercaptopurina Tabletas debe reducirse de un tercio a un cuarto de la dosis usual si se administra conjuntamente alopurinol. Debido a que el fármaco puede tener una acción tardía, debe descontinuarse al primer signo de una caída anormalmente grande o rápida en los conteos de leucocitos o plaquetas. Si subsecuentemente el conteo de leucocitos o plaquetas se mantiene constante durante 2 ó 3 días, o aumenta, el tratamiento puede reasumirse.

#### Terapia de Mantenimiento:

Una vez que se haya obtenido una remisión hematológica completa, la terapia de mantenimiento se considera esencial. Las dosis de mantenimiento varían de paciente a paciente. La dosis diaria usual de mantenimiento de Mercaptopurina Tabletas es de 1.5 a 2.5 mg/kg/día como dosis única. Debe enfatizarse que en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en remisión, se han obtenido resultados superiores cuando la Mercaptopurina Tabletas se ha combinado con otros agentes (más frecuentemente con metotrexato) para el mantenimiento de la remisión. Muy raramente se debe confiar en la Mercaptopurina Tabletas como agente único para el mantenimiento de remisiones inducidas en la leucemia aguda.

Deben tomarse en consideración los procedimientos para el manejo adecuado y la disposición de fármacos anticancerosos. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en los lineamientos sean necesarios o apropiados.

Dosificación en Trastorno Renal:

Debe considerarse la reducción de la dosis en pacientes con trastornos de la función renal.

Dosificación en Trastorno Hepático:

Debe considerarse la reducción de la dosis en pacientes con trastornos de la función hepática.

Vía de administración:

Oral.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Cuando se administran alopurinol y mercaptopurina conjuntamente, la dosis de mercaptopurina debe reducirse a un tercio o un cuarto de la dosis usual. No observar esta reducción de la dosis puede dar como resultado un catabolismo retrasado de la mercaptopurina y una fuerte probabilidad de inducción de toxicidad severa.

Usualmente, hay una completa resistencia cruzada entre la mercaptopurina y la tioguanina.

La dosificación de la Mercaptopurina puede requerir una reducción cuando este agente se combina con otros fármacos cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión. Se ha notado una ampliación de la supresión de la médula en algunos pacientes que recibían también trimetoprina-sulfametoxazol.

Se ha reportado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra con la mercaptopurina.

En vista de que existe evidencia *in vitro* que los derivados de los aminosalicilatos (e.j., olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, los mismos deben administrarse con precaución a pacientes que reciben una terapia concurrente con mercaptopurina.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo Categoría D:

Mercaptopurina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres que reciben Mercaptopurina en el primer trimestre del embarazo presentan un incremento en la incidencia de abortos; el riesgo de malformación en los fetos que sobreviven a la exposición durante el primer trimestre del embarazo no se conoce con exactitud. En una serie de 28 mujeres que recibieron Mercaptopurina luego del primer trimestre de embarazo, 3 madres fallecieron antes del alumbramiento, una alumbró un bebé muerto y 1 abortó; no hubo casos de fetos macroscópicamente anormales. Debido a que tal experiencia no puede excluir la posibilidad de daño fetal, mercaptopurina debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio justifica claramente el posible riesgo para el feto y debe tenerse precaución particular en cuanto al uso de mercaptopurina en el primer trimestre del embarazo.

No se cuenta con estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma el fármaco, debe informarse a las pacientes del peligro potencial para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres con potencial de quedar embarazadas, que eviten un embarazo.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, y en vista del potencial de que surjan reacciones adversas serias debidas a la mercaptopurina en infantes lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar la mercaptopurina, teniendo en consideración la importancia del fármaco para la madre.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

Los signos y síntomas de una sobredosificación pueden ser inmediatos, tales como anorexia, náusea, vómito y diarrea; o demorados, como mielosupresión, disfunción hepática y gastroenteritis. No puede esperarse que la diálisis elimine la mercaptopurina. Se piensa que la hemodiálisis es de uso marginal, debido a la rápida incorporación intracelular de la mercaptopurina a la forma de metabolitos activos con larga persistencia. Se determinó que la LD50 oral de Mercaptopurina es 480 mg/kg en el ratón y 425 mg/kg en la rata.

No existe ningún antagonista farmacológico conocido de la Mercaptopurina. El fármaco debe discontinuarse inmediatamente si ocurre toxicidad no intencional durante el tratamiento. Si se atiende un paciente inmediatamente después de una sobredosificación accidental del fármaco, puede ser útil inducir la émesis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01BB02 Análogos de las purinas

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción de una dosis oral de Mercaptopurina en humanos es incompleta y variable, promediando aproximadamente el 50 % de la dosis administrada. Los factores que influyen la absorción se desconocen. La administración intravenosa de una preparación para investigación de Mercaptopurina reveló un tiempo de semi-desaparición del plasma de 21 minutos en pacientes pediátricos y 47 minutos en adultos. El volumen de distribución usualmente excedió el del agua corporal total.

Luego de la administración oral de 35S-6-Mercaptopurina en un sujeto, se encontró un total de 46 % de la dosis en la orina (como metabolitos del fármaco parental) en las primeras 24 horas. Los metabolitos de mercaptopurina se encontraron en orina dentro de las 2 horas después de la administración. Radioactividad (en forma de sulfato) puede encontrarse en orina semanas después.

La entrada de Mercaptopurina en el fluido cerebroespinal es insignificante.

La unión a las proteínas plasmáticas promedia un 19 % sobre el rango de concentración de 10 a 50 mcg/mL (una concentración solamente lograda por administración intravenosa de Mercaptopurina a dosis que exceden de 5 a 10 mg/kg).

El monitoreo de los niveles plasmáticos de mercaptopurina durante la terapia es de valor cuestionable. Existe dificultad técnica para determinar concentraciones en plasma, las cuales rara vez son mayores de 1 a 2 mcg/mL después de una dosis terapéutica oral. Más significativamente, la mercaptopurina entra rápidamente a las vías anabólica y catabólica para purinas y los metabolitos intracelulares activos tienen una vida media apreciablemente mayor que el fármaco parental. Los efectos bioquímicos de una dosis única de mercaptopurina son evidentes mucho después que el fármaco parental ha desaparecido del plasma. Debido a este rápido metabolismo de la mercaptopurina a derivados intracelulares activos, no es de esperar que la hemodiálisis reduzca apreciablemente la toxicidad del fármaco. No hay ningún antagonista farmacológico conocido para la acción de la mercaptopurina *in vivo*.

Mercaptopurina compete con la hipoxantina y la guanina por la enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRTasa) y es por sí misma convertida a ácido tiinosínico (TIMP). Este nucleótido intracelular inhibe varias reacciones que involucran al ácido inosínico (IMP), incluyendo la conversión de IMP a ácido xantílico (XMP) y la conversión de IMP a ácido adenílico (AMP) vía adenilosuccinato (SAMP). Además, se forma 6-metilinosinato (MTIMP) por metilación de TIMP. Ambos, TIMP y MTIP, se han reportado que inhiben la glutamina-5-fosforibosilpirofosfato amidotransferasa, la primera enzima única para la vía *novo* de síntesis de purina ribonucleótido.

Los experimentos indican que la mercaptopurina radiomarcada puede recobrase del DNA en forma de deoxitioguanosina. Alguna mercaptopurina se convierte a derivados nucleótidos de 6-tioguanina (6-TG) por acciones secuenciales del inosinato (IMP) de hidrogenasa y xantilato (XMP) aminasa, convirtiendo el TIMP a ácido tioguanílico (TGMP).

Los tumores animales que son resistentes a la mercaptopurina generalmente han perdido la capacidad de convertir la mercaptopurina a TIMP. No obstante, es claro que la resistencia a la mercaptopurina puede adquirirse también por otros medios, particularmente en leucemias humanas.

No se sabe exactamente cual o cuales de los efectos bioquímicos de la mercaptopurina es responsable directa o predominantemente de la muerte celular.

El catabolismo de la mercaptopurina y de sus metabolitos es complejo. En humanos, después de la administración oral de 35S-6-mercaptopurina, la orina contiene mercaptopurina intacta, ácido tióúrico (formado por oxidación directa de la xantina oxidasa, probablemente vía 6-mercapto-8-hidroxipurina) y un número de tiopurinas 6-metiladas. La metiltiopurinas producen cantidades apreciables de sulfato inorgánico. La importancia del metabolismo de la xantina oxidasa se refiere al hecho que el alopurinol inhibe esta enzima y retarda el catabolismo de la mercaptopurina y sus metabolitos activos. Es obligatorio una reducción significativa en la dosis de mercaptopurina si se utilizan simultáneamente en el paciente un inhibidor potente de la xantina oxidasa y mercaptopurina.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Ver Farmacodinamia.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Se deberá evitar fraccionar o partir las tabletas para evitar la contaminación de las manos y la inhalación del fármaco.

Deben tomarse en consideración los procedimientos para el manejo adecuado y la disposición de fármacos anticancerosos. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en los lineamientos sean necesarios o apropiados.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2018.