

Una revisión de la literatura no encuentra muchos argumentos para esperar cuatro semanas entre vacunas atenuadas que no se hayan administrado simultáneamente

14/09/2020

En la edición *on-line* de la revista *Archives of Disease in Childhood* el grupo del Dr. Andrew Pollard, de la Universidad de Oxford, revisa las evidencias disponibles desde 1946 respecto a la recomendación de separar al menos cuatro semanas las vacunas atenuadas no administradas concomitantemente. Constatan que esa recomendación se basa en tres estudios de hace más de cincuenta años y que las evidencias eran entonces muy limitadas.

Respecto a la administración de las vacunas TV y varicela con intervalo menor de 28 días entre ellas, un estudio retrospectivo de cohortes reportó una mayor tasa de infecciones breakthrough cuando no se respetaba ese intervalo. Por otra parte, hay evidencias de que las vacunas TV y la de fiebre amarilla no pueden administrarse simultáneamente, ya que podría haber una respuesta disminuida a esta última y a la parotiditis y rubéola. [Public Health England](#) ha elaborado recomendaciones a este respecto. Concluyen que:

1. No hay evidencias de que las vacunas atenuadas administradas con un intervalo menor de 28 días disminuyan las respuestas de anticuerpos excepto para polio oral y rotavirus.
2. La administración de algunas vacunas atenuadas en el

mismo día puede reducir la respuesta de anticuerpos a una o a varias vacunas, aunque se desconoce la relevancia de este hecho en cuanto a la protección.

3. Debe prevalecer el aspecto pragmático de asegurar que no se pierdan oportunidades de vacunar, respecto del riesgo teórico de interferencia en la respuesta de anticuerpos que pudiera resultar de administrar dos vacunas vivas simultáneamente o con menos de 28 días.

La vacuna inactivada china de Sinovac presenta resultados provisionales de la fase III

14/09/2020

Según la agencia de noticias [Reuters](#), la farmacéutica china *Sinovac Biotech Ltd.* ha comunicado que su vacuna candidata frente al SARS-CoV-2, CoronaVac, se mostró segura en personas mayores a la vista de los resultados preliminares de la fase III de ensayos clínicos, aunque la respuesta inmune fue ligeramente más débil que en los adultos jóvenes.

En un combinado de fases I y II con 421 voluntarios de sesenta o más años, CoronaVac no causó efectos adversos reseñables. La vacuna se está ensayando en Brasil e Indonesia, y ha se ha administrado a decenas de miles de personas, incluyendo al 90% de los empleados y familiares de la compañía.

La vacuna almacenada permanece estable hasta tres años, pudiendo estar 42 días a 25°C, 28 a 37°C y 5 meses entre 2° y 8°C.

EL SARS-CoV-2 y sus mutaciones

14/09/2020

A la vista de las frecuentes noticias que hablan de que las últimas mutaciones del SARS-CoV-2 lo hacen más transmisible y virulento, creemos fundamental traducir, adaptar y difundir este artículo aparecido en [Nature](#) en el que reputados virólogos manifiestan con contundencia que las mutaciones acaecidas en las cepas actualmente circulantes no han tenido un importante impacto en el curso de la pandemia.

Un famoso virólogo, David Montefiori, y una experta en biología computacional, Bette Korber, en el mes de marzo, ya habían comenzado a secuenciar centenares de cepas de SARS-CoV-2 para buscar mutaciones que pudieran haber modificado las propiedades del virus. Observaron cómo, a diferencia del VIH, estaba mutando a mucho menor ritmo, pero una mutación en el gen que codifica la glucoproteína de superficie (que implicaba que el aminoácido aspartato fuera regularmente sustituido por glicina) se venía repitiendo en todas las muestras. A esa cepa, la denominaron D614G.

En abril, ambos investigadores alertaron, en un artículo [preprint](#), que no solo los aislamientos de esa cepa estaban aumentado alarmantemente, siendo la dominante en Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia, sino que era una forma más transmisible de SARS-CoV-2; todo ello, debido a un proceso de selección natural. Esa afirmación dejó consternados a muchos científicos que pensaban que no estaba claro que ese aumento de aislamientos se debiera a algo inusual. En cualquier caso, la noticia saltó a los medios anunciando que el virus había mutado para hacerse más “peligroso”. Analizando la situación

retrospectivamente, Montefiori y sus colegas lamentaron haber descrito a la variante vírica como “alarmante”. Esta palabra fue eliminada una vez revisado el artículo *peer-reviewed* y publicado en *Cell*. En esta publicación, Bette Corber reconoce que los enfermos afectados por la variante D614G tienen mayor carga vírica en la vía respiratoria alta, pero no tienen mayor gravedad de la infección. Varios investigadores sostienen que no hay pruebas sólidas de que esa cepa tenga un efecto significativo en la diseminación del virus: *“la mutación puede o no significar algo y todavía hay más preguntas que respuestas, pero no se han encontrado indicios científicos que generen preocupación desde la perspectiva de salud pública”*.

Cambios lentos

Los virus compuestos de ARN, como el SARS-CoV-2, VIH y gripe tienden a mutar con rapidez a medida que se van replicando en el interior de sus huéspedes debido a que las enzimas que copian el ARN tienden a cometer errores. Curiosamente, y poco después de que comenzara a circular el virus del síndrome respiratorio agudo grave, éste desarrolló una delección en el genoma que pudiera haber reducido su diseminación. Las secuenciaciones periódicas del SARS-CoV-2 apuntan a que cambia más lentamente que otros virus ARN, quizás por la existencia de una enzima (*proof-reading*) que corrige los errores acaecidos en la replicación. Esta estabilidad se manifiesta cuando se han comparado dos virus en distintas partes del mundo, comprobándose cómo difieren en una media de diez letras de ARN de un total de 29.903, pero a pesar de esta lentitud en la tasa de mutaciones se han catalogado más de 12.000. Muchas de ellas no tienen repercusión alguna en la capacidad del virus para diseminarse o para agravar la clínica al no alterar la forma de la *spike*. Prevalece, por otra parte, entre los virólogos evolutivos, la idea de que una mutación que ayude al virus a aumentar su difusión, probablemente la habría adquirido antes, cuando el virus saltó al humano por vez primera para así mejorar la eficiencia en la transmisión. En

un momento en el que prácticamente todos los habitantes del planeta son susceptibles, hay poca presión evolutiva para que el virus se disemine mejor.

¿Escape a los anticuerpos? Todavía no.

Gran parte de la evidencia disponible sugiere que la variante D614G sigue siendo sensible a los anticuerpos neutralizantes del suero de los convalecientes, en contra de lo que creía Montefiori. La explicación puede ser debida a que la mutación no afecta al *receptor binding domain* de la *spike*, zona que es la diana de esos anticuerpos, pero cabe la posibilidad de que el virus adquiera mutaciones que cambien su susceptibilidad a los mismos. La experiencia con los coronavirus estacionales nos enseña que pueden tener mutaciones en respuesta a la inmunidad poblacional, aunque los cambios son muy lentos.

Siendo la mayoría del mundo susceptible al SARS-CoV-2, es poco probable que la inmunidad, actualmente, suponga un factor determinante en la evolución del virus, pero a medida que aquélla vaya aumentando, por infección o vacunación, podría haber un goteo constante de mutaciones que evadan al sistema inmune y que ayudarían a que el virus se estableciera entre nosotros con carácter permanente, pero causando, en general, síntomas leves en aquellos que retengan cierto grado de inmunidad residual.

No sería extraño que el virus se mantuviera entre nosotros como un coronavirus común causante de cuadros catarrales, pero también es posible que nuestras respuestas inmunes a las infecciones por coronavirus no sean lo suficientemente potentes o duraderas como para generar una presión selectiva que conduzca a una alteración significativa del virus.

También la terapia con anticuerpos podría causar mutaciones preocupantes, especialmente si se utilizan incorrectamente, lo que podría minimizarse con cócteles de anticuerpos dirigidos a varias regiones de la *spike*. A este respecto, las vacunas

generan menor preocupación porque la respuesta inmune a ellas suele estar constituida por una amplia gama de anticuerpos y, cabe la posibilidad, de que incluso la mutación D614G hiciera del virus una diana más fácil para las vacunas. De hecho, el equipo de Montefiori ha mostrado en un artículo [preprint](#) que ratones, monos y humanos que recibieron una dosis de vacunas experimentales de ARNm, incluida la de Pfizer /BioNTech, produjeron anticuerpos que bloqueaban mejor a los virus "G" inmutados que a los "D". Aunque por la ubicuidad de los virus G estos datos suponen buenas noticias, **el científico que ha contemplado al VIH eludir todas las vacunas desarrolladas contra él, se muestra cauteloso y desconfía del potencial del SARS-CoV-2 para eludir las respuestas de los humanos.**

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La fragilidad se asocia con un aumento de los títulos de

inhibición de la hemaglutinación en un ensayo aleatorizado de 4 años que comparó la vacunación antigripal de dosis estándar y la de alta carga

14/09/2020

Loeb N, Andrew M, Kuchel G et al. Frailty is associated with increased hemagglutination-inhibition titers in a 4-year randomized trial comparing standard-and-high-dose influenza vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2020;7: ofaa148

Ensayo clínico aleatorio y doble ciego llevado a cabo en las temporadas gripales 2014-15 a 2017-18 en personas de 65 o más años que recibieron vacuna antigripal trivalente, bien de carga antigénica convencional (DC) o de alta carga (AC), para conocer si había diferencias en cuanto a las respuestas de inhibición de la hemaglutinación para los dos subtipos A y para el tipo B, medidas basalmente y a las 4, 10 y 20 semanas postvacunación.

Participaron 612 personas que al margen de la edad, sufrían de fragilidad, entendida como el “estado de aumento de vulnerabilidad a desenlaces adversos de salud por el deterioro de múltiples sistemas fisiológicos” medida por un índice *ad hoc*.

Sorprendentemente, la media geométrica de los títulos de anticuerpos fue significativamente superior en el grupo AC en comparación con la vacuna estándar, para todos los subtipos y en todos los puntos de medición. La “fragilidad” se correlacionó positivamente con los títulos a las cuatro

semanas y se asoció con un aumento de probabilidad de ser respondedor a la vacunación.

Piensen los autores que el efecto de la fragilidad a las respuestas vacunales es diferente al efecto de la edad avanzada, esto es, la fragilidad se asocia a mejor respuesta inmune y la edad a respuestas reducidas. Esta aparente paradoja podría explicarse porque uno de sus componentes fisiopatológicos es la inflamación crónica, cuyo máximo exponente es la IL-6, que, a su vez, mejora las respuestas de células T. El aumento en el número de monocitos y quemokina MCP1 asociados a la fragilidad también podría condicionar las respuestas observadas en el presente estudio tras la vacunación. Finalizan estimulando a otros investigadores a replicar estos hallazgos.

- [La fragilidad se asocia con un aumento de los títulos de inhibición de la hemaglutinación en un ensayo aleatorizado de 4 años que comparó la vacunación antigripal de dosis estándar y la de alta carga](#)

Efectividad de la vacuna antigripal tetravalente en mujeres embarazadas y lactantes, 2018-2019

14/09/2020

Maltezos H, Asimakopoulos G, Stavrou S et al. Effectiveness of

quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019. *Vaccine* 2020; 38:4625-4631

Estudio prospectivo y observacional de una cohorte de embarazadas y sus vástagos para determinar la efectividad de la vacuna inactivada tetravalente frente a la gripe, llevado a cabo en un hospital ginecológico de Atenas durante la temporada gripal 2018-2019.

Estudiaron 423 gestantes y 446 lactantes. Las no vacunadas tuvieron una probabilidad del 7.5% de desarrollar una gripe confirmada por laboratorio en comparación con el 2.1% de mujeres vacunadas, con una *odds ratio* de 3.6 (IC95%: 1.14-11.34 y $p=0.029$). Los hijos de madres no vacunadas tuvieron un 7.9% de probabilidades de padecer gripe confirmada respecto del 2.8% de aquellos cuyas madres recibieron la vacuna (OR: 2.849 IC95%: 0.892-9.102). El análisis de regresión de Cox mostró cómo la vacuna tetravalente se asoció significativamente con una probabilidad disminuida de gripe confirmada, enfermedad tipo gripal, consultas con el sistema sanitario y hospitalización en embarazadas. En sus hijos se asoció con una menor probabilidad de gripe confirmada, consultas y prescripción de antibióticos. La efectividad de la vacuna tetravalente frente a la gripe confirmada fue del 72% en las gestantes y del 64.5% en sus hijos.

Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud que abogan por la vacunación de la embarazada frente a la gripe.

- [Efectividad de la vacuna antigripal tetravalente en mujeres embarazadas y lactantes, 2018-2019](#)
-

La naturaleza contagiosa del miedo a las vacunas: cómo la introducción de la vacuna frente al VPH erosionó la vacunación triple vírica en Dinamarca

14/09/2020

Gortz M, Brewer N, Hansen P et al. The contagious nature of a vaccine scare: how the introduction of HPV vaccination lifted and erodes MMR vaccination in Denmark. *Vaccine* 2020;38-4432-4439

A la vista de la experiencia de una situación de alarma infundada en relación a la vacuna frente a las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) en Dinamarca, los autores investigan si el descenso en la cobertura de esa vacuna, que fue alta en un principio, arrastró a otras que se administraban concomitantemente. En 2013 aparecieron noticias sensacionalistas que se intensificaron en 2015, dando lugar a un impactante descenso de las mismas, que pasaron del 95% al 30% en ese periodo.

Utilizaron el registro danés de vacunas para los nacidos entre 1991 y 2003 que se mantuvieron en el registro hasta los trece años, comprendiendo una cohorte de 403073 niñas y 424643 niños. Investigaron las coberturas de vacuna VPH y tripe vírica (TV) de los nacidos antes de 2004, que recibieron la primera dosis de TV a los quince meses y la segunda a los doce años (coincidiendo con la primera dosis de VPH).

En 2009, año de introducción de la vacuna VPH, las coberturas de la 2ª dosis de TV fueron superiores al 85% en ambos sexos y

a partir de ese año, aumentó en niñas pero descendió en niños. En esos años la cobertura de 2ª dosis de TV y 1ª dosis de VPH fue prácticamente idéntica. A partir de 2013 cayeron las coberturas de ambas vacunas y la de TV fue similar para los dos sexos. La caída de TV en niñas fue mayor cuando la madre tenía un alto nivel cultural.

Los autores concluyen que la vacunación concomitante puede aumentar la captación vacunal, pero la reducción en la demanda de una vacuna puede reducir la de la otra y socavar la resiliencia en el programa de vacunación de un país.

- **La naturaleza contagiosa del miedo a las vacunas: cómo la introducción de la vacuna frente al VPH erosionó la vacunación triple vírica en Dinamarca**

¿Están los casos vacunados de sarampión protegidos frente a la enfermedad grave?

14/09/2020

Bonneton M, Antona D, Danis K et al. Are vaccinated measles cases protected against severe disease? *Vaccine* 2020;38:4516-4519

Los autores estudian la relación entre la gravedad de los casos de sarampión y el número de dosis de vacuna recibidas. Para ello recopilaban información de los casos notificados en Francia entre 2006 y junio de 2019 en los de dos o más años y nacidos a partir de 1980 para clasificarlos en leves (no

hospitalizados), hospitalizados sin complicaciones graves (moderados) y graves (hospitalizados con complicaciones graves).

De 29567 casos incluyeron en el análisis a 10339, de los que 1996 precisaron hospitalización y 479 fueron graves. Para el 58% se rescató el estado vacunal por medio de los carnés de vacunación. El 90% no estaba vacunado, el 6% había recibido solo una dosis de vacuna y el 5% había recibido dos dosis.

El riesgo de sarampión moderado o grave aumentó con la edad. Comparado con los no vacunados, el riesgo de gravedad en los de dos dosis fue del 71% menor si la última dosis se había recibido 15 o menos años atrás y del 83% menor si el intervalo era superior a 15 años. Este hallazgo inesperado podría explicarse por las contribuciones relativas de los fallos primarios y secundarios de vacunación (los primarios causan casos postvacunales cuando es menor el tiempo desde la vacunación, mientras que los secundarios causan sarampión postvacunal a medida que es mayor el intervalo, aunque los casos son más leves y con menos complicaciones).

Tras exponer las limitaciones (clasificación incorrecta de casos, escasa información sobre las características clínicas de los pacientes y fiabilidad del estado vacunal en ausencia de carnés), los autores concluyen que la vacunación protege frente a los casos graves independientemente del tiempo desde la vacunación.

- **¿Están los casos vacunados de sarampión protegidos frente a la enfermedad grave?**
-

La Comisión Europea finaliza las conversaciones con Pfizer/BioNTech para adquirir 200 millones de dosis de vacuna frente al SARS-CoV-2

14/09/2020

Según un comunicado de la [Comisión Europea](#), han finalizado las conversaciones con la farmacéutica Pfizer/BioNTech para adquirir una vacuna potencial frente a la COVID-19 por un montante de doscientos millones de dosis, y cien millones adicionales, siempre que demuestre que es segura y efectiva. De esta manera, Pfizer/BioNTech se convierte en la sexta compañía con la que se han mantenido conversaciones, tras las de Sanofi-GSK el 31 de julio, Johnson and Johnson el 13 de agosto, CureVac el 18, y Moderna Inc el 24 del mismo mes. Con la única que hasta ahora se ha firmado un contrato en firme “a la avanzada” fue con AstraZeneca el 27 de agosto. Este acuerdo permitiría a los Estados Miembros adquirir la vacuna y donar parte a países de rentas bajas o medias.

El CEO de AstraZeneca confía en que la paciente con mielitis transversa reciba

pronto el alta

14/09/2020

Según [STATNEWS](#), la paciente inglesa que presentó un posible cuadro de mielitis transversa en el curso de la fase III del ensayo clínico de la vacuna del Oxford Vaccine Group-AstraZeneca será dada de alta en breve, según el CEO de la farmacéutica, Pascal Soriot. El grupo responsable de supervisar los datos y la seguridad de la vacuna candidata confirmó que la participante recibió la vacuna AZD1222 y no el placebo. Ello ha motivado la interrupción transitoria del ensayo de acuerdo con las *"halting rules"*, al objeto de averiguar si la patología era casual o causal.

Soriot confirmó que el pasado julio también tuvo que interrumpirse el ensayo al aparecer un cuadro de esclerosis múltiple en una participante, que luego se confirmó que no tenía relación alguna con la vacuna. Según la farmacéutica, la propia empresa dispone de un comité de expertos independientes que serán los que decidan cuándo recomenzar los ensayos, aunque por ahora se desconocen fechas.

Estas paradas voluntarias son comunes y más aún cuando se dan ensayos con más de 30.000 personas. Lo habitual, con esas cantidades, es que el acontecimiento patológico no guarde relación con la vacuna. *"Esta parada es un dato que reafirma el compromiso de la industria con la seguridad de las vacunas"*, confirmó Soriot.

Los expertos vislumbran una posibilidad de que el regulador norteamericano apruebe una vacuna para el otoño... si todo sale bien

14/09/2020

Bajo este sugerente título expertos en inmunología y vacunología exponen en [STATNEWS](#) las condiciones bajo las que se podría disponer para este otoño de un número limitado de dosis de vacuna frente al SARS-CoV-2, que se administrarían a determinados colectivos seleccionados.

Persiste la preocupación de que la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos autorice, por presiones políticas, la licencia de una vacuna antes de disponer de robustos datos de seguridad y eficacia. Las consecuencias de tal decisión podrían ser importantes, especialmente si, una vez aprobada, la vacuna tiene una eficacia inferior a la que sugerían los datos preliminares. No obstante, los expertos piensan que esta aprobación no tiene por qué ser problemática y no descartan la posibilidad de que se autorice si se demuestra que es muy eficaz.

Existen mecanismos mediante los cuales algunos fármacos de los que se dispone de una buena cantidad de datos pudieran estar disponibles, pero de una manera controlada, aunque no estarían exentos de riesgos. Si se toma una decisión basada en datos prometedores, pero no convincentes, y paramos la aleatorización en el ensayo, discontinuamos el proceso que genera las evidencias y ya no se podría dar marcha atrás.

A continuación, se muestra cómo se materializa una aprobación rápida (*fast approval*) si todo va bien, y también, se

proporcionan algunas señales de alarma de que no se está siguiendo el proceso que dicta la ciencia.

La FDA tiene claros criterios para la aprobación de una vacuna frente al SARS-CoV-2: debe reducir la tasa de enfermedad sintomática en un 50%. De igual importancia es que los datos sugieran que es altamente improbable que la vacuna tuviera una eficacia que se situara por debajo del 30%. Una menor eficacia la descartaría por completo. La Agencia también ha dicho que los datos de seguridad deberían abarcar al menos doce meses y que deberían incluir al menos a 3.000 participantes de los ensayos. El mero hecho de que no haya ninguna manera de acortar este plazo es una de las razones por la que los expertos creen que la FDA puede autorizar con carácter provisional una vacuna frente a la COVID-19 bajo la premisa de “uso en emergencias” (*Emergency Use Authorization*) en lugar de esperar a una aprobación completa (*full approval*).

Estas posibilidades las decide un “comité de monitorización de datos y de seguridad” (DSMB), que revisa toda la información de los estudios para asegurarse de que los efectos adversos de la vacuna no ponen en peligro al paciente y de que sigue siendo ético continuar con el grupo placebo. A fin de cuentas, y si todo se hace según la tradición, el DSMB revisará los datos periódicamente y adoptará una u otra decisión.

Un estudio puede interrumpirse porque la vacuna no sea eficaz o porque los clínicos aprecien efectos adversos graves; existen reglas preestablecidas acerca de cuándo parar un ensayo. También el DSMB puede recomendar introducir cambios en el estudio o, lo que habitualmente ocurre, no hacer nada. Es, a criterio del DSMB, como grupo independiente de expertos a título individual, el equilibrar los aspectos de seguridad, eficacia y la duración del ensayo clínico. No son miembros de la farmacéutica porque ésta, obviamente, va a querer que se apruebe su fármaco lo antes posible. Técnicamente, la decisión final sobre qué hacer recae en las compañías que desarrollan las vacunas, pero sería muy inusual para la compañía hacer

algo completamente distinto a lo que diga la DSMB.

¿Cómo se desarrollan estos análisis provisionales? Cada una de las fases III de las vacunas candidatas frente a la COVID-19 ha reclutado al menos a 30.000 voluntarios, por lo que se espera que acontezcan alrededor de 150 casos de COVID-19 para conocer si la vacuna evita o no la enfermedad. Pero a medida que una vacuna sea más eficaz, es más probable que el ensayo se interrumpa con menor número de casos para llevar a cabo el análisis. Al tratarse de estudios tan extensos, este análisis podría llegar en breve. Pfizer ha comentado que hará el primer análisis cuando haya 32 pacientes con enfermedad, y eso puede ocurrir este mismo mes. ¿Es posible que el ensayo acabe tan pronto? Solamente sería posible si la vacuna es extremadamente eficaz con muy pocos enfermos en el grupo que recibe la vacuna.

Algunos consultados piensan que no debería interrumpirse tan pronto el ensayo, aunque el DSMB tenga esa opción en base a la eficacia de la vacuna. Otros se preguntan si es adecuado interrumpirlo sin conocer todos los datos relativos a la seguridad de la vacuna que solo proporcionaría un ensayo ya finalizado, y si los resultados de esos análisis provisionales deben hacerse públicos en el caso que el DSMB piense que es ético mantener a los participantes en el grupo placebo.

Una antigua responsable científica de la FDA ha declarado que en una situación de emergencia en salud pública, pudiera ser razonable administrar vacunas antes de que se cumplan todos los requisitos para su aprobación, aunque sería muy poco razonable e incorrecto administrarlas prematuramente antes de que los ensayos clínicos aleatorios hayan demostrado inequívocamente que la vacuna es segura y efectiva. Además, las decisiones deben basarse en la ciencia y ser tomadas por el personal de la FDA, que a su vez, podría recabar la ayuda de comités asesores. ***“Espero que estas decisiones las tome el grupo apropiado de expertos de una manera transparente en el seno de nuestros comités científicos, y no desde la tribuna de***

la Casa Blanca o mediante una llamada telefónica al comisionado de la FDA".

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente