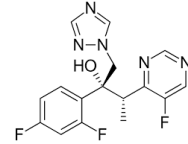


BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 2

VORICONAZOL



AUTORES: SARA BLANCO DORADO, LAURA GARCÍA QUINTANILLA

GRUPO FARMACOLÓGICO: Antifúngicos derivados triazólicos.

MECANISMO DE ACCIÓN: Inhibición de la síntesis de ergosterol fúngico.

PRESENTACIONES DISPONIBLES: Voriconazol 50 mg, 200 mg comprimidos, voriconazol 40 mg/ml polvo para suspensión oral, voriconazol 200 mg polvo para solución para perfusión intravenosa.

ESPECTRO ANTIFÚNGICO: amplio espectro antifúngico, incluyendo *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. y los hongos emergentes *Scedosporium* y *Fusarium*.

POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA:

- Adultos:
 - IV: DC (dosis de carga) 6 mg/kg cada 12 h y DM (dosis de mantenimiento) 4 mg/kg cada 12h.
 - VO: DC 400 mg/12h y DM 200 mg/12h. Si peso <40 kg: DC 200 MG/12h y DM 100 mg/12h.
- Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 kg):
 - IV: DC 9 mg/kg cada 12 h y DM 8 mg/kg cada 12h.
 - VO: 9 mg/kg cada 12h (dosis máxima de 350 mg dos veces al día).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
- Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

REACCIONES ADVERSAS:

- Hepatotoxicidad, toxicidad neurológica, toxicidad visual, toxicidad dermatológica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

- **ABSORCIÓN:** rápida y casi completa, alcanzándose C_{max} en 1-2 horas. La BD oral es del 96%.
- **DISTRIBUCIÓN:** V_d 4,6 L/kg. UPP del 58%. Extensa distribución en los tejidos incluyendo LCR¹, humor vítreo y hueso.
- **METABOLISMO:** se metaboliza a metabolitos inactivos a través de las isoenzimas del citocromo P₄₅₀ hepático CYP_{2C19} (principal), CYP_{2C9} y CYP_{3A4}.
 - CYP_{2C19} presenta polimorfismos^{2,3}:

Genotipo CYP _{2C19}	Fenotipo CYP _{2C19}	Frecuencia (%) en caucásicos
*17/*17	Metabolizadores ultrarrápidos (UM)	2-5%
*1/*17	Metabolizadores rápidos (RM)	20-30%
*1/*1	Metabolizadores extensivos o normales (EM)	35-50%
*1/*2, *1/*3, *2/*17, 3/*17	Metabolizadores intermedios (IM)	18-45%
*2/*2, *2/*3, *3/*3	Metabolizadores pobres (PM)	2-7%

- **ELIMINACIÓN:**
 - Voriconazol se elimina mediante metabolismo hepático, con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina. La semivida oscila entre 6-12 h.
 - Farmacocinética no lineal (Michaelis-Menten) dosis dependiente por saturación de su metabolismo hepático.
 - V_d= 4,6 L/kg
 - V_{max}= 35,6 +/- 20,6 mg/h
 - K_m= 4,8 +/- 2,9 mg/L
- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Marín M, 2016⁴

INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:



- Concentración valle⁵:
 - **Profilaxis:** > 0.5 µg/mL
 - **Tratamiento:** 1-5 µg/mL
- Toma de muestras:
 - El estado estacionario se alcanza a las 48 h con dosis de carga. Sin dosis de carga a los 6 días.
- Parámetro PK/PD⁶: AUC/CMI (mg·h/L) > 25-100 mg·h/L

MOTIVO DE MONITORIZACIÓN PK⁷⁻⁹



- Disponibilidad de **técnica analítica**
- Elevada **variabilidad interindividual** en las concentraciones plasmáticas con la dosis estándar.
 - Presencia de **polimorfismos genéticos** en la principal enzima implicada en su metabolismo (CYP_{2C19}).
 - Elevado riesgo de **interacciones farmacocinéticas**.
- **Farmacocinética NO lineal**
- **Estrecho margen terapéutico**
- **Correlación concentración plasmática y toxicidad.**
- **Buena correlación concentración plasmática y respuesta.**

CASO CLÍNICO MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VORICONAZOL:

ALTAS DOSIS DE VORICONAZOL GUÍADAS POR FARMACOCINÉTICA EN UN PACIENTE CON UNA ASPERGILLOSIS DISEMINADA GRAVE

A continuación, presentamos un caso clínico de un paciente diagnosticado de una aspergilosis grave con afectación sistémica a nivel cerebral, pulmonar, hepática y ocular. El paciente se trató con triple terapia antifúngica incluyendo voriconazol, anfotericina B liposomal y caspofungina. La evolución del paciente fue desfavorable hasta que se incremento la dosis de voriconazol muy por encima de la dosis estándar en base a la determinación de niveles plasmáticos.

EL PACIENTE:



TABLA 1. ANTECEDENTES MÉDICOS

- Varón 19 años
- Antecedentes:
 - Infecciones respiratorias y amigdalitis de repetición en la infancia.
 - Adenoidectomía.
 - Cirugía de hernia umbilical.
 - Rinitis alérgica y asma.
- Leucemia linfoblástica T fenotipo cortical de riesgo intermedio diagnosticada 7 meses antes del diagnóstico de aspergilosis.



TABLA 2. TRATAMIENTO HABITUAL

- Budesonida/ formoterol fumarato 160/4,5 µg una inhalación cada 12 horas.
- Fluroato de fluticasona 27,5 µg suspensión para pulverización nasal (uso ocasional).
- Omeprazol 20 mg: un comprimido diario vía oral antes del desayuno.
- Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg un comprimido vía oral con desayuno y cena lunes y viernes.
- Aciclovir 800 mg: un comprimido vía oral cada 12 horas.
- Fluconazol 100: uno comprimido al día vía oral.
- Dexametasona vía oral en pauta descendiente.

El caso presentado trata de un paciente de 19 años diagnosticado 7 meses antes de una leucemia aguda linfoblástica de fenotipo T cortical de riesgo intermedio tratada con quimioterapia de inducción, consolidación y reinducción según protocolo SEHOP/PETHEMA. Los antecedentes médicos y el tratamiento habitual el paciente se recogen en las tablas 1 y 2.

A los 33 días después de haber iniciado el tratamiento de reinducción el paciente acude fuera de cita a Hospital de día de Hematología refiriendo pérdida de visión en el ojo derecho, odinofagia y fiebre. Ante la sospecha de una neutropenia febril se decide su ingreso hospitalario.

En la exploración física al ingreso destacó una temperatura de 37, 5º, una tensión arterial de 110/60 mmHg y una frecuencia cardíaca de 100 lpm. Las exploraciones complementarias más relevantes fueron: hemoglobina 8,2 g/dl, hematocrito 24,9%, leucocitos $1 \times 10^3/ \mu\text{L}$ (62% neutrófilos, 35% linfocitos), plaquetas $24 \times 10^3/ \mu\text{L}$, proteínas totales 4,5 g/dl, AST 117 UI/l, ALT 524 UI/l, GGT 268 UI/l, fosfatasa alcalina 424 UI/l, LDH 999 UI/l, bilirrubina total 1,25 mg/dl, triglicéridos 371 mg/dl y colesterol 320 mg/dl. El aspirado de médula ósea confirmó la remisión medular de su enfermedad hematológica. En la tomografía computarizada (TC) de tórax se observó consolidación pulmonar en la base izquierda; múltiples micronódulos pulmonares y derrame pleural. En la ecografía abdominal se visualizaron dos lesiones hepáticas compatibles con abscesos. La resonancia magnética (RMN) cerebral demostró múltiples lesiones compatibles con abscesos. En la exploración oftalmológica se observó una endoftalmitis derecha severa que precisó vitrectomía. El antígeno galactomanano fue positivo en líquido cefalorraquídeo y en sangre. Tras la vitrectomía, en el vítreo se observaron abundantes hifas tabicadas y se cultivó *Aspergillus fumigatus*. También se observaron hifas fúngicas y se cultivó *Aspergillus fumigatus* en el líquido pleural.

El cuadro se interpretó como una leucemia aguda linfoblástica T con aplasia medular post-quimioterapia tardía y **aspergilosis diseminada** durante la fase de reinducción causada por *Aspergillus fumigatus* y con **afectación oftálmica, cerebral, pulmonar, pleural y hepática**.

METODO SOAP

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Mala evolución de una aspergilosis diseminada con afectación cerebral, oftálmica, pulmonar y hepática	<u>Optimización del tratamiento antifúngico</u> <ul style="list-style-type: none"> Monitorización farmacocinética de voriconazol para el ajuste de dosis.

Método SOAP: monitorización PK de voriconazol y optimización posológica

Subjetivo

El paciente se encuentra cansado, con escalofríos y alteraciones visuales en ojo derecho.

Objetivo

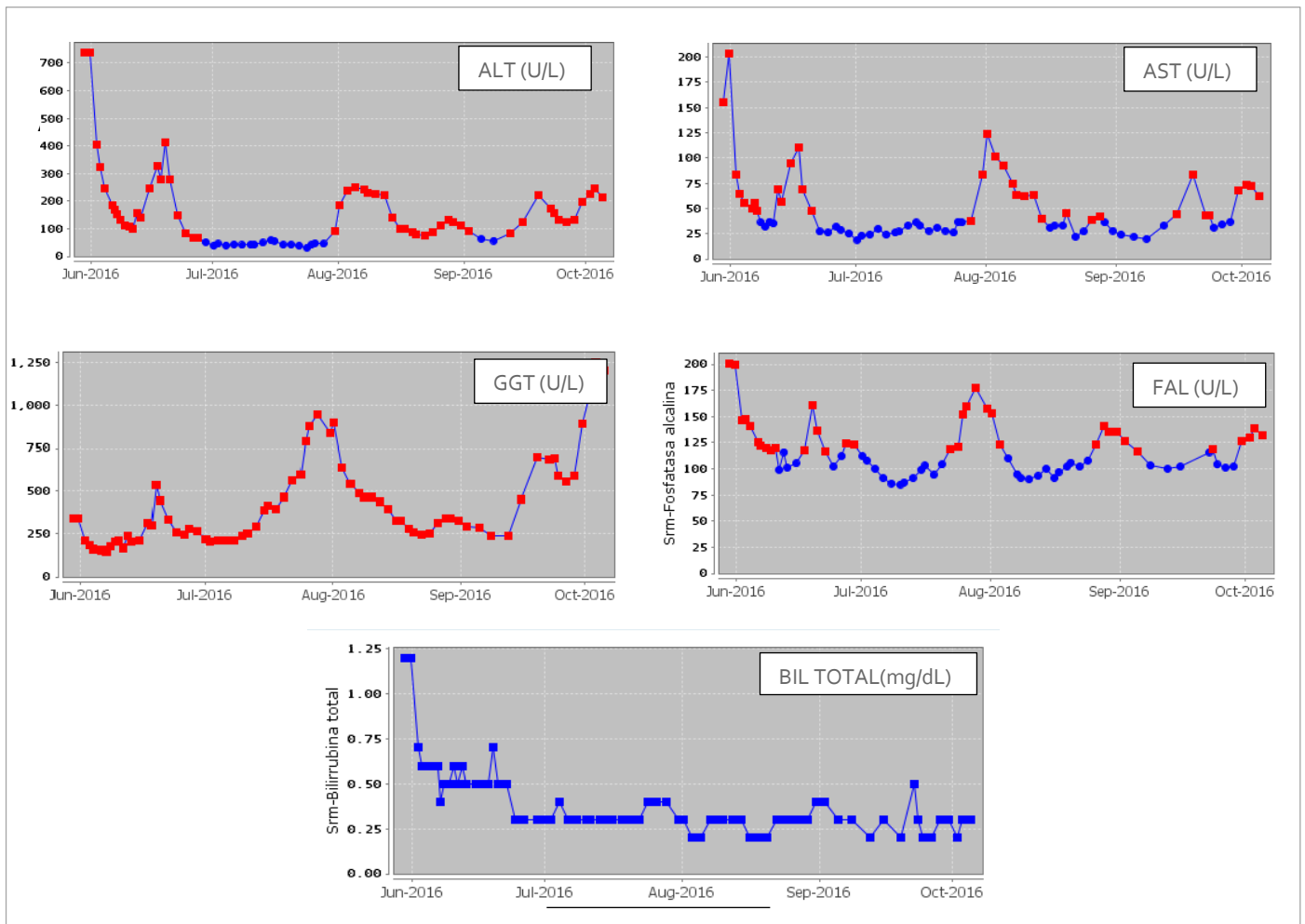
- **Exploración física:** T^a: 37°C, TA: 110/60 mmHg, FC: 100 lpm.
- **Pruebas de imagen:**
 - TAC de tórax
 - Día +7 de ingreso: Neumonía basal izquierda cavitada. Derrame ipsilateral. Micronódulos pulmonares. Lesión hepática.
 - Día +14: Disminución de derrame pleural izquierdo. Persiste enfermedad pleuropulmonar.
 - RM cerebral
 - Día +2: Múltiples lesiones focales compatibles con abscesos.
 - Día +23: Múltiples abscesos cerebrales y cerebólicos, que con respecto al estudio previo muestran claro empeoramiento. Alteración de la señal de resonancia en globo ocular derecho compatible con endoftalmitis.
 - Día +43: Empeoramiento de la lesión de plexo coroideo y de la ventriculitis atrial derecha, con aumento del edema. Algunas de las lesiones muestran ligera disminución de tamaño.
 - Día +59: Empeoramiento de la ventriculitis. El resto de las lesiones muestran estabilidad o ligera mejoría.
 - Día +86: Mejoría de la ventriculitis y del edema. Disminución de tamaño y de la captación de contraste de las lesiones en parénquima cerebral, sin aparición de nuevos focos. Los hallazgos de imagen sugieren una buena respuesta al tratamiento.
 - Ecografía abdominal (día +4): Se evidencian dos lesiones compatibles con abscesos.
- **Pruebas microbiológicas:**
 - Día +4: Antígeno galactomanano en suero positivo.
 - Día +8: Cultivos positivos para *Aspergillus Fumigatus* en humor vítreo y en líquido pleural. El antifungigrama se muestra en la figura 1:

FIGURA 1. ANTIFUNGIGRAMA

Aspergillus fumigatus (1)	
Antibióticos	(1)
POSACONAZOL	Sensible(0.047)
ANFOTERICINA B	Sensible(0.19)
VORICONAZOL	Sensible(0.25)
CASPOFUNGINA	-(0.125)

- **Pruebas de laboratorio:**
 - La evolución de las enzimas hepáticas se muestra en la figura 2.

FIGURA 2. EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA



- **Tratamiento antifúngico para la aspergilosis diseminada**

- Los fármacos empleados se describen en la figura 3.
- Los niveles plasmáticos de voriconazol y los ajustes de dosis se describen en la figura 4.

FIGURA 3. TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

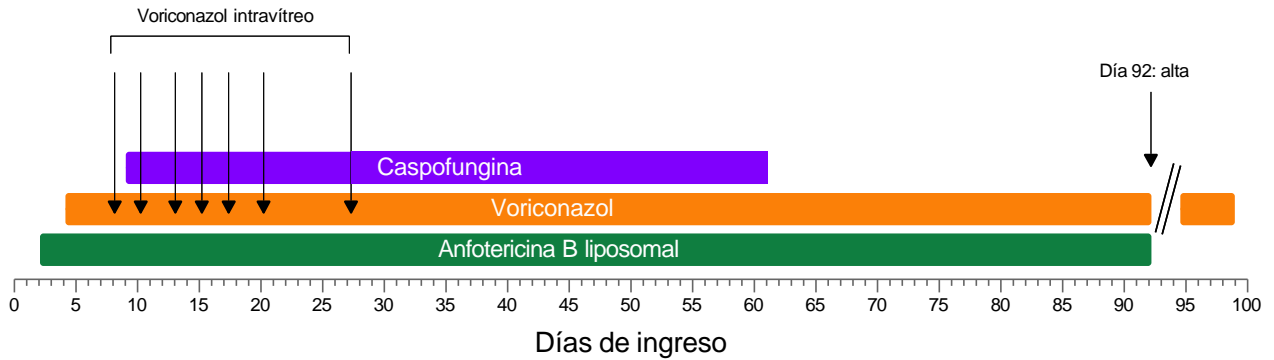
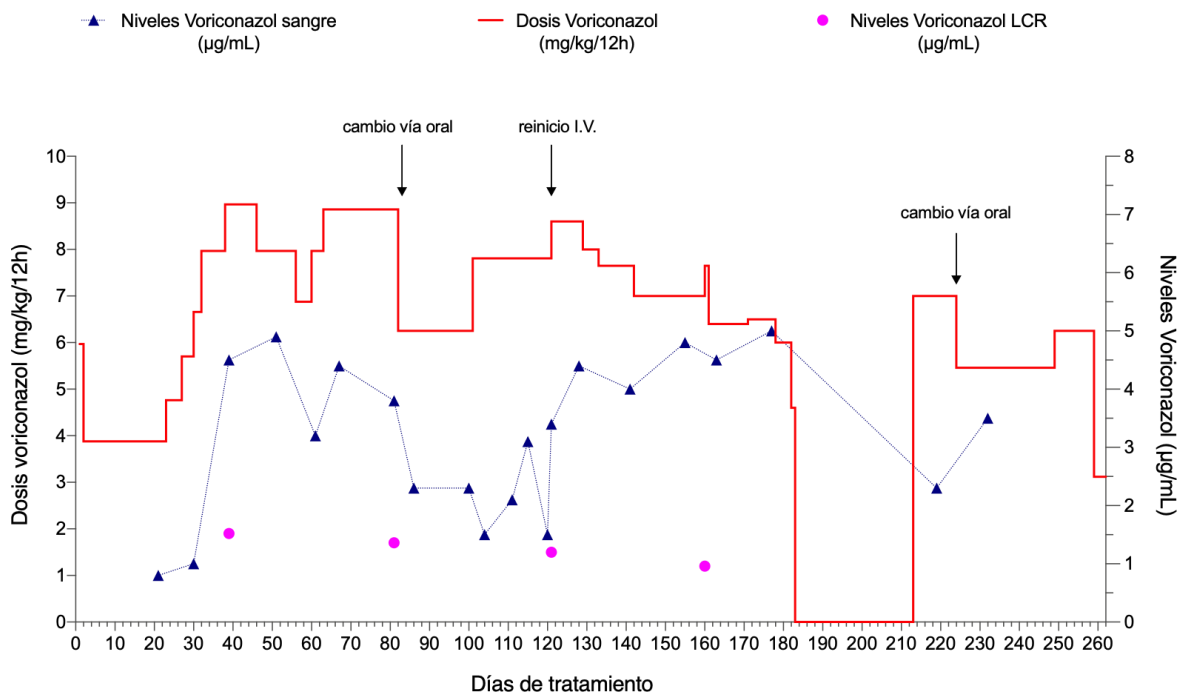


FIGURA 4. DOSIS Y NIVELES DE VORICONAZOL



Análisis

El día 1 de ingreso ante la presencia de una lesión en el TAC craneal se inicia cobertura antimicrobiana para absceso cerebral incluyendo tratamiento antibiótico de amplio espectro, así como tratamiento antifúngico empírico con **anfotericina** a dosis de 2 mg/kg/24 h vía intravenosa. Al día siguiente se solicita punción lumbar y RMN cerebral y a la espera del resultado se incrementa la dosis de anfotericina a 5 mg/kg/24h vía intravenosa. Dos días más tarde se recibe el resultado de alta positividad del antígeno galactomanano en líquido cefalorraquídeo (LCR) y se decide añadir al tratamiento antifúngico **voriconazol** (DC 6mg/kg cada 12h iv y DM 4 mg/kg/12h iv). El tratamiento farmacológico del paciente en este momento se muestra en la tabla 3.

TABLA 3. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CUANDO SE INICIA VORICONAZOL

- Pantoprazol 20 mg 1 comprimido antes del desayuno.
- Prednisona 10 mg 1 comprimido desayuno, comida y cena.
- Meropenem 2 g iv cada 8 horas.
- Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg 2 viales iv cada 8 h.
- Amikacina 1250 mg iv cada 24 h.
- Levofloxacino 500 mg iv cada 12h.
- Vancomicina 1 g iv cada 12h.
- Anfotericina B liposomal 350 mg iv cada 24h.
- Aciclovir 800 mg 1 comprimido desayuno y cena.
- Filgrastim 300 mcg/0,5 ml una inyección sc cada 24 h.

El día 5 de ingreso la evolución del paciente es desfavorable, con un importante empeoramiento de los síntomas oculares siendo diagnosticado de una endoftalmitis severa de origen fúngico y precisando vitrectomía urgente y tratamiento **voriconazol intravítreo (0,5 mg/ml)**. Microbiología confirma la presencia de hifas de *Aspergillus Fumigatus* en humor vítreo. A la espera del antifúngigrama se mantiene la cobertura antifúngica con anfotericina B liposomal 5 mg/kg/24 vía intravenosa y voriconazol a dosis de 4 mg/kg/12h vía intravenosa. El día 8 de ingreso se obtiene el antifúngigrama definitivo que confirma la sensibilidad a los antifúngicos pautados (figura 1). El día 9 de ingreso, por empeoramiento a nivel pulmonar se decide ampliar la cobertura antifúngica asociándose **caspofungina** (dosis inicial 70 mg seguido de un mantenimiento con 50 cada 24 h vía intravenosa).

La evolución del paciente los días siguientes es desfavorable realizándose el día 13 toracocentesis evacuadora que muestra la presencia de hifas en líquido pleural. Además, las pruebas de imagen muestran empeoramiento cerebral y pulmonar. A día +23 de ingreso, y ante

la mala evolución de la aspergilosis **se solicitan niveles plasmáticos de voriconazol, que resultan ser infraterapéuticos (0,8 µg/mL).**

Plan

Tras monitorización farmacocinética de voriconazol, y habiendo descartado la existencia de interacciones farmacocinéticas potenciales con inductores enzimáticos, se recomienda aumentar la dosis de antifúngico **5 mg/kg/12h**. Posteriormente, dada la mala evolución del paciente y un retraso en el resultado de los niveles, se continúa incrementando a **6 mg/kg/12h**. La segunda determinación plasmática muestra nuevamente niveles bajos de fármaco (**1 µg/mL**) por lo que se recomienda incrementar la dosis de antifúngico a **7 mg/kg/12h** vía intravenosa. Además, dada la presencia de niveles infraterapéuticos a pesar de las dosis elevadas se solicita la determinación farmacogenética de polimorfismos de CYP2C19, ante la sospecha de poder estar ante un paciente metabolizador rápido. Por otro lado, dada la afectación cerebral de la aspergilosis, en la siguiente determinación se solicita también la determinación de la concentración de antifúngico en líquido cefalorraquídeo para confirmar su penetración a este nivel.

Seguimiento

El paciente resultó ser un metabolizador normal con **genotipo *1/*1 para CYP2C19**, por lo que se excluyó la genética como causa de los niveles bajos. Pese al incremento de dosis de voriconazol, el paciente continuó empeorando por lo que se incrementó la dosis hasta **9 mg/kg/12h** (figura 4) que permitió alcanzar una concentración plasmática de voriconazol de **4,5 mg/L** en suero y de **1,9 mg/L en LCR**. Con esta dosis no se observó toxicidad (el paciente ya poseía una elevación basal de las enzimas hepáticas) y el paciente presentó una mejoría lenta pero progresiva, con desaparición de la fiebre y resolución de las lesiones pulmonares, hepáticas, y de la mayoría de las lesiones cerebrales.

Tras completar 12 semanas de tratamiento combinado, se decidió dar el alta al paciente con voriconazol oral y seguimiento ambulatorio. 23 días después del alta el paciente reingresó por reaparición del síndrome febril que requirió administración intravenosa de voriconazol. El paciente permaneció ingresado 5 meses completando tratamiento con doble terapia antifúngica intravenosa (anfotericina B liposomal y voriconazol con una discontinuación de este último de un mes por hepatotoxicidad) (figura 4) hasta la resolución del proceso infeccioso. Finalmente, se le da el alta con voriconazol a dosis de 400 mg cada 12 horas que es ajustada a las dos semanas a una pauta profiláctica antifúngica de 200 mg/12 horas vía oral que mantiene durante un año más.

En la actualidad, el paciente se encuentra bien, sin ningún tratamiento. Su enfermedad hematológica se encuentra en remisión completa y no se ha observado reactivación de la aspergilosis, ni ningún otro proceso infeccioso.

DISCUSIÓN

El caso clínico aquí presentando demuestra la importancia y gran utilidad de la monitorización farmacocinética de voriconazol. El paciente descrito desarrolló una infección fúngica invasiva, y alcanzar una concentración plasmática de voriconazol terapéutica fue clave para la recuperación del paciente.

Con la dosis estándar de voriconazol el paciente presentó concentraciones plasmáticas infraterapéuticas, lo cual a su vez se correlaciono con una evolución desfavorable de la infección. Sin embargo, en este paciente, el aumento de la dosis hasta 9 mg/kg/12h permitió alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas, lo cual se correlacionó con una mejoría clínica y finalmente se consiguió resolver la infección pese al mal pronóstico inicial.

Diversos estudios han demostrado la existencia de una buena correlación entre los niveles plasmáticos de voriconazol y la respuesta clínica⁷⁻⁹. El estudio prospectivo y aleatorizado de Park *et al* demostró que la realización de TDM aumentaba la eficacia del tratamiento comparado con el uso de dosis estandar⁵. Con respecto a la toxicidad, se ha observado correlación entre concentraciones elevadas y aparición de trastornos visuales y neurotoxicidad. Sin embargo, los resultados son contradictorios en lo que se refiere a la relación entre concentraciones plasmáticas y hepatotoxicidad⁸. En base a todo ello, y aunque no hay un rango terapéutico formalmente establecido, se ha postulado como límite interior del intervalo terapéutico objetivo concentraciones plasmáticas de voriconazol por encima de 1-1.5 µg/mL para conseguir buenos resultados de eficacia y por debajo de 4.5-5.5 µg/mL para evitar toxicidad^{5,7-8}.

Por otro lado, el voriconazol se asocia a una elevada variabilidad intra e interindividual. Son muchos los factores que explican su cinética no lineal, destacando las interacciones farmacológicas, la existencia de polimorfismos en CYP2C19 o el estado inflamatorio del paciente, entre otros⁶. Debido a esta gran variabilidad, la monitorización farmacocinética para el ajuste de dosis es fundamental. En el caso presentado se descartó la existencia de interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos como causa del elevado aclaramiento plasmático en el paciente. Entre los posibles factores que pudieron influir se ha postulado un posible fenómeno de autoinducción enzimática del voriconazol, tal y como han descrito Ferguson *et al* en un caso clínico similar¹⁰.

Debe comentarse que en el momento del caso presentado no se disponía de determinación de niveles de voriconazol en el propio hospital, si no que se realizaban en un centro externo. Esto supuso una tardanza tanto en la solicitud de la primera determinación plasmática como un

retraso en la obtención de los resultados y los correspondientes ajustes de dosis, tal y como se puede observar en la figura 4. Sin embargo, hoy sabemos que la determinación precoz y la monitorización proactiva son claves para alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas en los primeros días de tratamiento, lo cual resulta vital en el manejo de infecciones de gran mortalidad como son las infecciones fúngicas invasivas.

CONCLUSIONES

- El voriconazol presenta un comportamiento farmacocinético con elevada variabilidad intra e interindividual.
- La monitorización farmacocinética es necesaria para el ajuste posológico individualizado.
- La correlación entre niveles plasmáticos y eficacia clínica y toxicidad está demostrada.
- Además, esta monitorización debe ser proactiva, a partir de las 48 horas del inicio de tratamiento para prevenir el fracaso terapéutico y disminuir la toxicidad.
- En nuestro paciente, la monitorización farmacocinética permitió resolver con éxito una infección fúngica invasiva con afectación multiorgánica en un paciente inmunodeprimido.

REFERENCIAS

1. Felton T et al. Tissue penetration of antifungal agents. *Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):68-88. doi: 10.1128/CMR.00046-13.
2. Moriyama B, Owusu Obeng A, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jul;102(1):45-51. doi: 10.1002/cpt.583.
3. Pharmgkb. Voriconazol drug label annotations [Internet]. [Citado Feb 2021]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10233/labelAnnotation>
4. Marín M (2016). Análisis farmacocinético-farmacodinámico de Voriconazol en pacientes adultos con infección fúngica. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.
5. Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55(3):381-90. doi: 10.1093/cid/cis437. Epub 2012 May 18.
6. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing. Voriconazole: rationale for the clinical breakpoints, version 4.0 2020. [Internet]. [Citado Feb 2021]. Disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Voriconazole_RD_v4.0_final_13_02.pdf
7. Park WB, Kim N-H, Kim K-H, Lee SH, Nam W-S, Yoon SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012 Oct;55(8):1080-7.
8. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC-A, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter Study of Voriconazole Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Sep;56(9):4793-9.
9. Wang T, Zhu H, Sun J, Cheng X, Xie J, Dong H et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Nov;44(5):436-42.

10. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008 Jan;46(2):201-11.
11. Ferguson MJ, Randles ML, Freitas DG, et al. A suspected case of autoinduction of voriconazole metabolism in a patient with cerebral aspergillosis. Drug, Healthcare and patient safety. 2017;9:89-92.

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

C/ Serrano, 40. 28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN: 2697-083X