

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MEDICAS Y LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

Complicaciones asociadas a la radiyodoterapia en hipertiroidismo autoinmune

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO COMO
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
Y METABOLISMO
P R E S E N T A
DR. VICENTE VICTOR ANDRADE ZARATE

DR. JUAN A. RULL RODRIGO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. SERGIO HERNANDEZ JIMENEZ
TUTOR DE TESIS

MEXICO, D.F.

2004

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Verónica Vidales Andrade Zandi

FECHA: 01/04/08

FIRMA: 

HOJA DE FIRMAS

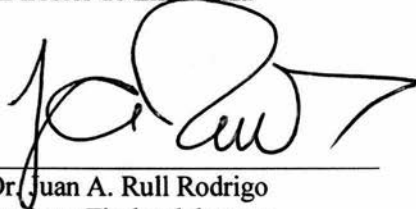


INCMNSZ

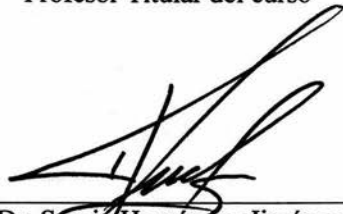
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Luis Federico Oscanga Domínguez
Director de Enseñanza



Dr. Juan A. Rull Rodrigo
Profesor Titular del curso



Dr. Sergio Hernández Jiménez
Tutor de Tesis



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

INDICE:

1.- INTRODUCCION.....	4-7
Antecedentes	
Justificación	
Hipótesis	
Objetivos	
2.-MATERIAL Y METODOS.....	8
3.-RESULTADOS.....	9-13
4.-DISCUSIÓN.....	13-14
5.-BIBLIOGRAFIA.....	15
6.-ANEXOS.....	16

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA RADIOYODOTERAPIA EN ENFERMEDAD DE GRAVES.

INTRODUCCIÓN:

a) Antecedentes:

La enfermedad de Graves se caracteriza por tirotoxicosis causada por hiperplasia difusa e hipersecreción de la glándula tiroidea, oftalmopatía infiltrativa y mixedema localizado. Es una entidad claramente autoinmune y causada probablemente por una población anormal de células T autorreactivas. La consecuencia es una producción de anticuerpos estimulantes de la tiroidea, los cuales son anticuerpos contra el receptor de TSH, causando crecimiento de la glándula e incremento en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas (1,2)

El tratamiento está encaminado a aliviar los síntomas del paciente con tirotoxicosis. La terapia farmacológica usualmente con drogas de acción antitiroidea produce un estado eutiroideo por interferencia con la producción de hormonas tiroideas. Esta forma de tratamiento puede producir remisiones de la enfermedad, sin embargo existe un riesgo alto de recurrencia. Las formas ablativas de tratamiento incluyen a la cirugía y la radioyodoterapia. Que reducen la masa del tejido tiroideo pero no alteran los mecanismos patogénicos, quizás solo por la excepción de remover los linfocitos intratiroideos y por lo tanto de los anticuerpos contra el receptor de TSH (3, 4, 5,7).

La terapia con yodo radioactivo se introdujo desde mediados de 1940 y hoy en día es una de las modalidades de tratamiento más comunes en el mundo para el tratamiento de tirotoxicosis por enfermedad de Graves. Es muy efectiva, relativamente segura y menos cara que otras modalidades de tratamiento. El radioyodo es administrado en una cápsula o en agua. Es rápida y completamente absorbido, rápidamente concentrado, oxidado y organificado por las células foliculares tiroideas. El ^{131}I emite radiación beta y gamma, la destrucción de las células foliculares es consecuencia de los efectos ionizantes de las partículas beta. Inicialmente el radioyodo causa necrosis celular que promueve una respuesta inflamatoria. Ocasionalmente puede haber un empeoramiento de la función tiroidea por destrucción de los folículos y liberación de la hormona hacia el torrente circulatorio.

Histológicamente existe necrosis celular e inflamación, cambios bizarros en el núcleo y posteriormente atrofia y fibrosis asociados a respuesta

inflamatoria crónica que resultará en la mayoría de los casos en hipotiroidismo (1,3, 6,7)

Aun con la vasta experiencia en el mundo de esta forma de tratamiento no existe un consenso en cuando a la dosis óptima de yodo radioactivo. Se cree que una dosis de 5000 a 15 000 Rad. (50 a 150 Gy) serán efectivas para tratar a la mayor parte de los cuadros de tirotoxicosis. La dosis a administrar se ha sustentado en diversas características de la glándula como su tamaño, captación, recambio de radioyodo dentro de la glándula, vida media física del isótopo (8 días en el caso de 131I) y tratamiento previo con drogas antitiroideas.(5,6,8).

El hipotiroidismo debería ser considerado una consecuencia inevitable de la terapia con yodo más que un efecto secundario. El hipotiroidismo puede desarrollarse en cerca del 90% de los pacientes en el primer año después de la administración del yodo. La rapidez con la que el hipotiroidismo se desarrolla puede estar relacionada no solo a la dosis sino también a factores inmunológicos (1,4, 7).

Las desventajas del radioyodo son controvertidas particularmente en niños y adultos jóvenes. Se han implicado posibles efectos carcinogénicos particularmente tardíos. La radiación externa a cuello y cabeza se ha asociado con riesgo de carcinoma tiroideo sin embargo en el caso de la radiyodoterapia no ha sido un factor concluyente (2, 5, 6, 8).

No hay evidencia de incremento en la mortalidad por cualquier forma de cáncer, incluyendo leucemia (1, 2, 4, 5, 8).

Otros efectos asociados a la radiyodoterapia son nausea (posiblemente por gastritis post radiación), dolor leve en la cara anterior del cuello causada por tiroiditis post-radiación. Ocasionalmente puede presentarse una exacerbación transitoria de la tirotoxicosis que rara vez desarrollará una tormenta tiroidea (3, 5).

La asociación con empeoramiento de la oftalmopatía es aún un tema controvertido, y se ha asociado a una liberación de antígenos e incremento en los títulos de anticuerpos contra el receptor de TSH después de la terapia.

Otras asociaciones menos frecuentes a la radiyodoterapia incluyen hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo y parálisis de la cuerda vocal (5, 6)

Alrededor del 1% de los pacientes que reciben radioyodo pueden experimentar tiroiditis post-radiación entre 5 y 10 días después con dolor en el área de la traquea y posiblemente asociado a hipertiroidismo debido a liberación de la hormona almacenada.

Los anti-inflamatorios no esteroideos usualmente proveen suficiente analgesia, y la prednisona entre 20 y 40 mg al día raramente son requeridos. Las drogas antitiroideas deberán ser suspendidas uno a dos días antes del radioyodo. Las drogas antitiroideas pueden ser reiniciadas entre 3 y 5 días después del radioyodo pero rara vez son necesarios (4).

Dos estudios clínicos prospectivos aleatorizados han mostrado una asociación entre el uso del radioyodo y desarrollo o empeoramiento de la oftalmopatía (4, 9,10) En algunos estudios más recientes, el 15% de sujetos tratados con radioyodo fueron afectados (4,10). En dos terceras partes de los afectados la oftalmopatía fue leve, transitoria y no requirió de una intervención (4).

b) Justificación:

La administración de ^{131}I es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizada en nuestro medio, las dosis que se han utilizado han sido variables y los efectos secundarios asociados a una dosis de radioyodo mayor o menor así como el tiempo necesario para desarrollar hipotiroidismo y por lo tanto de inicio de terapia sustitutiva no se encuentran claramente establecidos.

c) Hipótesis:

Los efectos secundarios a la administración de yodo radioactivo son infrecuentes.

Objetivo general:

Investigar los efectos secundarios a la administración de yodo radioactivo en el tratamiento de la enfermedad de Graves.

Objetivos específicos:

- 1.- Investigar la frecuencia y los efectos secundarios asociados a la radioyodoterapia.
- 2.- Analizar las características inherentes al paciente y tipo de tratamiento previo a la administración de ^{131}I y su asociación con complicaciones.

MATERIAL Y METODOS

a) Diseño del estudio:

Se realizará una revisión retrolectiva de todos los pacientes que hayan recibido ¹³¹I como terapia de la enfermedad de Graves en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 1980 a 1997.

Se incluirán a todos los pacientes que cuenten con el diagnóstico de enfermedad de Graves en base a los signos y síntomas, y pruebas de función tiroideo sean compatibles con esta enfermedad.

Los datos se obtendrán de expedientes clínicos de archivo clínico con el diagnóstico de enfermedad de Graves, hipertiroidismo autoinmune o enfermedad tiroidea autoinmune. Se registrarán variables como edad, género, historia familiar de distiroidismo, tiempo de evolución estimado del estado hipertiroidico, presencia de oftalmopatía, tamaño tiroideo (evaluado clínicamente o por estudio ultrasonográfico), pruebas bioquímicas (perfil tiroideo, anticuerpos antitiroideos, biometría hemática) y de gabinete (gamagrama, ultrasonido) tratamiento farmacológico recibido antes de la administración del ¹³¹I (tipo, dosis, duración), dosis de ¹³¹I, tiempo de remisión del estado hipertiroidico (suspensión de betabloqueador y/ o inicio de sustitución hormonal tiroidea), tiempo de recurrencia y tratamiento empleado para dicha recaída.

Los pacientes serán considerados eutiroideos si al año de tratamiento tienen pruebas normales de función tiroidea y no requieren de sustitución tiroidea.

Se registrarán los eventos adversos relacionados a la administración de ¹³¹I (tiroiditis, tormenta tiroidea, exacerbación de oftalmopatía, aparición de neoplasias).

.-Descripción de la maniobra o intervención

Se realizará una revisión de expedientes de todos los pacientes que hayan recibido ¹³¹I como tratamiento de la enfermedad de Graves en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 1980 a 1997.

.-Calculo del tamaño de la muestra:

Se incluirán todos los pacientes que recibieron ¹³¹I para tratamiento de la enfermedad de Graves.

.-Mecanismo de asignación del tratamiento:

Ninguno.

Criterios:

Inclusión:

- a.- Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímica de enfermedad de Graves con seguimiento mayor a un año, sin límite superior de tiempo de evolución
- b.- Pacientes sin tratamiento previo con 131I.

Exclusión:

- a.- Otros tipos de hipertiroidismo o tirotoxicosis.
- b.- Pacientes con CA de tiroides.
- c.- Pacientes que han recibido dosis previa de 131I.
- d.- Pacientes que recibieron 131I luego de tratamiento quirúrgico.
- e.- Pacientes con seguimiento menor a un año después de la administración de 131I.

Variables a medir (independientes):

- a).- Dosis de 131I.
- b).- Edad
- c).- Género
- d).- Tamaño del bocio.
- e).- Índice de tiroxina libre al diagnóstico y previo a la administración de 131I.
- f).- Captación de yodo a las 24 hrs.
- g).- Fármacos antitiroideos
- h).- oftalmopatía presencia y exacerbación post 131I
- i).- Tiroiditis postradiación.
- j).- Tormenta tiroidea.
- k).- Neoplasias post 131I. Y tipo de neoplasias.

Variable dependiente: Presencia de complicaciones asociadas a la radiyodoterapia

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas y discretas se analizaron por medidas con tendencia central (media y desviación estándar).

Se correlacionará la presencia de complicaciones con las variables estudiadas por ANOVA. (edad, género, tabaquismo, peso, índice de masa corporal, tamaño de la glándula tiroidea, oftalmopatía, hipertiroidismo pre-tratamiento, dosis de 131I, presencia de anticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea, índice de T4L, porcentaje de captación, dosis de metimazol y recurrencias.

Estudio descriptivo.

Número de pacientes estudiados: 505.

RESULTADOS:

TABLA 1

Características generales de la población

	Población total (n=505)
Edad (m)*	35.1 ± 12.6
Masculino (%)	15.0
Historia familiar de distiroidismo (%)	19.4
Tabaquismo (%)	36.6
Alcoholismo (%)	9.9
Evolución del hipertiroidismo (m)	23.0 ± 34.6
FC*	97.1 ± 20.6
TA sistólica*	131.3 ± 19
TA diastólica*	75.0 ± 11
IMC*	22.6 ± 3.4
Tamaño tiroides*	2.2 ± 1.1
Oftalmopatía (%)	35.4
T4 inicial (nmol/L)*	220.0 ± 86.9
% captación ¹³¹ I *	52.6 ± 17.6
T de tx previo con tapazol (m)*	18.5 ± 22.1
T de tx previo con β	15.8 ± 18.1

bloqueadores. (m)*	
Dosis ¹³¹I (mCi)*	16.9 ± 4.9
Dosis ¹³¹I ≥ 20 mCi (%)	42.7
Tiempo de seguimiento (m)*	137.1 ± 71.4

* Media ± desviación estándar

** Significancia estadística p < 0.05

Número de pacientes: 505.

**CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON
COMPLICACIONES DE LA RADIOYODOTERAPIA**

Edad al diagnóstico (años)	35.11 + 12.66 (12-82)
Sexo femenino	429 (85%)
Historia familiar de distiroidismo	98 (19.4%)
Tabaquismo	85 (36.6%)
Índice tabáquico	2.03 +- 5.71
Oftalmopatía al diagnóstico	35.44%

	n	Promedio +- DE
Tiempo de seguimiento en años	505	11.4+- 5.9 (años)

**DISTRIBUCION DE LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A
RADIOYODOTERAPIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
GRAVES**

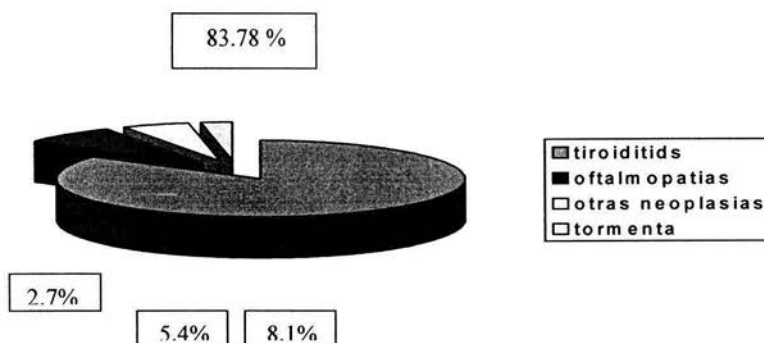
	n	%
Complicaciones	37	7.32%
Tiroiditis post-radiación	31	6.13%
Exacerbación de la oftalmopatía	3	0.59%
Otras neoplasias	2	0.39%
Tormenta tiroidea	1	0.19%

**CARACTERISTICAS GENERALES DE PACIENTES CON
COMPLICACIONES POR RADIOYODOTERAPIA .**

VARIABLE			Menor-mayor
Edad (años)	35.54	+ - 11.78	17-65
Indice tabáquico	4.24	+ -8.20	0-35
Tiempo de evolución (meses).	30.12	+ -60.03	1-300
IMC	22.46	+ -3.26	16.22-29.88
Frec. cardíaca	95.27	+ -22.02	40-134
TA sistólica.	132.54	+ -21.05	95-180
TA diastólica.	74.05	+ -10.63	50-96
Tamaño tiroideo	2.01	+ -1.15	0-5
tiroglobulina	51	+ -88.02	2-400
Ac vs Tg.	4050	+ -12970	0-51200
Ac vs TPO	30600	+ -27675	0-102400
Dosis de 131I	18.08	+ -5.26	10-30
% captación	56.24	+ -18.65	21-91
Dosis metimazol	31.38	+ -14.57	15-90
Tiempo Rp	29.08	+ -44.70	1-240
Betabloq.dosis	62.25	+ -30.40	10-120
Dosis PDN	27.5	+ -5	20-30
Tiempo Rp esteroides	1.75	+ -1.5	1-4
Tiempo a la dosis de 131I adicional (días)	386.72	+ -240.79	72-760
Dosis adicional	19.95	+ -8.63	10-40
Tiempo a la complicación	416	+ -1441	3-6757 Mediana 34 Moda 3
Tiempo de seguimiento	142.94	+ -63.71	36-288

Se correlacionó por ANOVA la presencia de complicaciones con distintas variables como edad, género, tabaquismo, peso, índice de masa corporal, tamaño de la glándula tiroidea, oftalmopatía, hipertiroidismo pretratamiento, dosis de ^{131}I , presencia de anticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea, índice de T4L, porcentaje de captación, dosis de metimazol y recurrencias. Ninguna de las variables analizadas mostró asociación estadísticamente significativa con la presencia de complicaciones asociadas a la radioyodoterapia.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA RADIOYODOTERAPIA EN ENFERMEDAD DE GRAVES



DISCUSIÓN:

El tratamiento con yodo radioactivo constituye una alternativa terapéutica segura en enfermedad de Graves, ha sido utilizado en forma extensa en centros hospitalarios de tercer nivel como en Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición Salvador Zubirán.

Las complicaciones asociadas a la radiyodoterapia son infrecuentes, en nuestra serie se presentaron en 37 casos (7.32%), que no es muy distinto de lo reportado en la literatura (alrededor del 5%) la más frecuente de las complicaciones encontrada fue la de tiroiditis post-radiación (31 casos para 83,78%) que en la mayoría de los casos fue caracterizada por palpitaciones, ansiedad, y dolor cervical leve, asimismo el tratamiento instituido fue sintomático (principalmente betabloqueador y en menor medida antiinflamatorios), solo 4 pacientes ameritaron tratamiento con corticoesteroides, tres de ellos por tiroiditis.

Existen datos inconsistentes en relación a la exacerbación de la oftalmopatía posterior a la terapia con radioyodo cuya frecuencia es de hasta el 15%, en nuestra serie se presentó en tres casos lo que constituye el 8.1%, en solo uno de los casos se instituyó tratamiento con corticoesteroides para manejo de datos inflamatorios activos. El resto de los casos presentaron exacerbación leve de la oftalmopatía leve y que no ameritaron modificación en el tratamiento.

La complicación más grave presentada en el grupo estudiado fue la de tormenta tiroidea (1 caso lo que constituye un 2.7%) cuyo tiempo de presentación fue siete días posterior a la administración de radioyodo, la patología en sí tiene implícita una mayor morbi-mortalidad y un manejo más complejo. Afortunadamente en éste caso la evolución fue satisfactoria y con muy buena respuesta al tratamiento médico.

No se presentaron asociaciones con neoplasias linfoproliferativas ni tiroideas.

No existe reporte de otro tipo de complicaciones en ésta serie , sin embargo la descripción de otras entidades asociadas a la radiyodoterapia como las secundarias al metabolismo anormal de calcio y fósforo ó disfonía que podrían cursar asintomáticas o con mínima sintomatología y que por tanto podrían ser minimizadas.

En general los grupos que presentaron algún tipo de complicación post-radioyodoterapia no difirieron en esencia del grupo completo estudiado.

El número de complicaciones asociadas a la radioyodoterapia son infrecuentes , en esta serie analizada en forma retrospectiva , en población mexicana, en un centro de referencia de tercer nivel como lo es el INCMN SZ , un adecuado seguimiento permitirá la detección y tratamiento oportuno de las complicaciones.

Esta serie permitió además demostrar la superioridad de las dosis mayores a 20 mCi de I131 en el tratamiento de la enfermedad de Graves sin un incremento en las complicaciones asociadas a ésta modalidad terapéutica, mayor tasa de curación, y menores de recurrencia y persistencia.

En éstas 37 complicaciones se requirieron once dosis adicionales de I131 para control de la tirotoxicosis (29.72%) , proporción que es mayor a la reportada en la población en general (de 505 pacientes se requirieron 89 dosis adicionales (17.62%)), con lo que podríamos inferir una mayor severidad de la tirotoxicosis o menor susceptibilidad de la glándula a la captación del radiofármaco . A pesar de esto no se presentó ninguna complicación con las dosis adicionales de yodo.

No hubo una correlación entre la presencia de complicaciones y las variables analizadas, por lo que podemos concluir que no existe hasta el momento un marcador clínico o paraclínico para considerar a un paciente de mayor riesgo para presentar complicaciones por recibir dosis ablativa de I131 como tratamiento para enfermedad de Graves.

Los 37 pacientes que presentaron alguna complicación recibieron tratamiento previo a la radioyodoterapia con drogas de acción antitiroidea y betabloqueador.

En el tiempo de seguimiento de ésta serie que fue mayor a 11 años las complicaciones principales se presentaron en el lapso comprendido entre la administración del radioyodo y los 14 meses siguientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Cooper D. Hyperthyroidism. The Lancet, vol 362, August 9, 2003.
- 2.- American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism.. Endocrine Practice, vol 8 No.6. November/December 2002.
- 3.-Weetman A. Grave's Disease. NEJM. Vol 343, Number 17, 2000.
- 4.-Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' Disease. CMAJ, Mar 4, 2003;168(5).
- 5.- Wermer and Ingbar's. The Thyroid. Seventh edition. Ed. Lippincott-Raven. 1996
- 6.- Wilson J. Williams textbook of Endocrinology.9th edition. 1998.
- 7.- Becker K. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Third edition.2001 by Lippincott Williams and Wilkins.
- 8.-Burch HB. The effect of anti-thyroid drug pre-treatment on acute changes in thyroid hormone levels after 131I ablation for Graves' disease. J Clin Endocrin metab 2001;86. 3016-21
- 9.-Tallstedt L. Ocurrence of ophtalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The thyroid study Group. NEJM 1992;326:1733-8.
- 10.- Bartalena L. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. NEJM 1998;338:73-8

No. _____
 Nombre: _____ Registro _____
 Edad: _____ Lugar de origen: _____

AHF:

Distiroidismo si () no ()
 Neoplasias si () no () cuáles _____

APNP:

Tabaquismo si () no () Años: _____ cigarros/día _____
 Alcoholismo si () no () Años: _____
 Otras toxicomanías _____

AGO

Menopausia si () no ()

EVALUACIÓN DEL HIPERTIROIDISMO:

Tiempo de evolución Años _____ Meses _____

EF:

Peso _____ Talla _____ FC _____ TA _____

Tamaño tiroideo estimado: 1x () 2x () 3x () 4x () 5x () _____

Oftalmopatía: si () no ()

Exámenes de laboratorio

	inicial	Antes del ¹³¹ I	Aplicación de ¹³¹ I				
Fecha			Fecha: _____ Dosis: _____				
CT3							
T3							
T4							
TSH							
Tg							
Ac Tg							
AcTPO							

Gammagrama: Fecha _____ Captación (%) _____ Bocio si () no ()

USG: Fecha _____ Conclusión: _____

Tratamiento

	Dosis diaria	Duración antes del ¹³¹ I	Inicio después del ¹³¹ I
Metimazol			
Ipodato de sodio			
Betabloqueador			
Esteroides			
T4			
T3/T4			

Recurrencia si () no () fecha: _____

Persistencia a pesar del ¹³¹I si () no ()

Aplicación adicional de ¹³¹I si () no () fecha _____ dosis _____

Complicaciones si () no ()

Fecha: _____

Tiroiditis post-radiación si () no () _____

Tormenta tiroidea si () no () _____

Exacerbación de la oftalmopatía si () no () _____

Neoplasias tiroideas si () no () _____

Otras neoplasias si () no () _____ cuál _____

Tiempo de seguimiento: _____