



## AAPEC VIENE A CÓRDOBA!

*Presidente:* Prof. Dra. Mónica L. Ñañez - *Vice presidente:* Dra. Claudia Rey

### CURSO ANUAL UNIVERSITARIO DE FORMACIÓN EN CLIMATERIO 2017

Con el aval de



Universidad Nacional de Córdoba

Directora

Prof. Dra. Mónica L. Ñañez

Con el respaldo de



INTERNATIONAL  
MENOPAUSE  
SOCIETY

Coordinadoras

Dra. Alejandra Schulle  
Dra. Claudia Trejo  
Dra. Mirta Ruiz  
Prof. Dra. Mabel Oviedo



Secretarias

Dra. Elizabeth Oertlinger  
Dra. Florencia Pérez Gimenez  
Dra. Verónica Blanco

**Escuela Argentina de Climaterio:** Director: Prof. Dr. Manuel Nolting

*Entorno Educativo*

Prof. Dra. Blanca Campostrini

*Coordinadoras*

Dra. Claudia Rey / Dra. Rita Caro

# THM

## Terapia Hormonal Menopáusica

### 08-09-2017



**Dra. CLAUDIA REY.**

*Médica Ginecóloga.*

*Especialista Consultor en Climaterio.*

*Miembro CD AAPEC: Vicepresidente 2017- 2018.*

*Coordinadora Entorno Educativo.*

[www.aapec.org](http://www.aapec.org) [escuelaclimaterio@aapec.org](mailto:escuelaclimaterio@aapec.org)



MEDICINA GINECOLÓGICA  
CONSULTORIOS MÉDICOS

*Dra. Claudia Rey.*

*Directora Médica.*

*Especialista en Ginecología.*

*Periodista Especializada en Salud.*

[www.claudiarey.com.ar](http://www.claudiarey.com.ar)

# TERAPIA HORMONAL



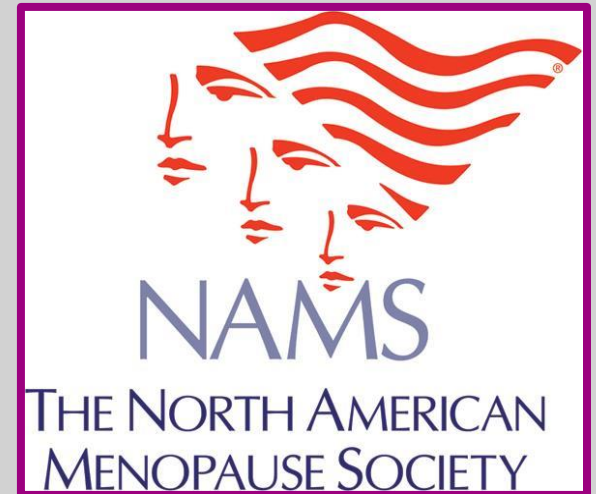
## TH 1º Parte

- ❖ **INTRODUCCIÓN:**
  - Concepto y Definición de TH
  - Terminología actual
  - Indicaciones de la TH
- ❖ **ELECCIÓN de la HORMONA**
- ❖ **VÍAS de ADMINISTRACIÓN**

## TH 2º Parte

- ❖ **DÓSIS**
- ❖ **ESQUEMAS de TH**
- ❖ **INDIVIDUALIZACIÓN TERAPÉUTICA**

# TH - RECOMENDACIONES y CONSENSOS

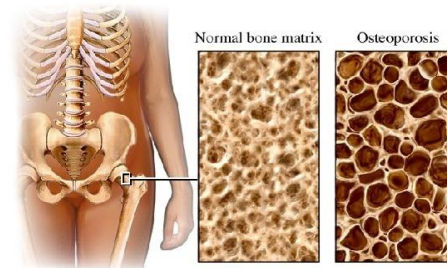


# TERAPIA HORMONAL - CONCEPTO -

4

## TH

- ❖ Control de los síntomas climatéricos
- ❖ Mejorar calidad de vida de mujer climatérica
- ❖ Prevenir Enfermedades Prevalentes de esta etapa:



# SVM INTENSIDAD



Recordamos ... cada 4 ♀ climatéricas



**SIN  
SÍNTOMAS**  
25 %



**CON  
SÍNTOMAS  
LEVES/ MOD.**  
50 %



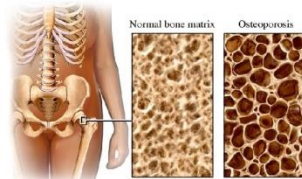
**CON  
SÍNTOMAS  
SEVEROS**  
25%

# TERAPIA HORMONAL - CONCEPTO



TH:

- ❖ Control de los síntomas
- ❖ Mejorar calidad de vida
- ❖ Prevenir Enfermedades



Osteoprotector

MOMENTO de INICIO o  
VENTANA de  
OPORTUNIDAD!!!

Momento en que se inicia la TH, ya sea con respecto a la edad o a la proximidad con la menopausia.



Ventana de Oportunidad



# TERAPIA HORMONAL - CONCEPTO -

Administración de:

- ❖ Estrógenos solos,  
**Terapia Estrogénica (TE)**
- ❖ O asociados a  
Progestágenos: **Terapia  
Estroprogestágena (TEP)**
- ❖ En **Combinación  
Secuencial (TEP-CS)**
- ❖ O en **Combinación  
Continúa (TEP-CC)**

## ❖ TH CONCEPTO ESTRICTO

- Uso de estrógenos solos,  
o asociados a progestágeno
- Uso de andrógenos

## ❖ TH CONCEPTO AMPLIADO

Uso de Opciones  
Terapéuticas Hormonales,  
NO Estrogénicas:

- Tibolona
- Serms

# TERAPIA HORMONAL - CONCEPTO -



La **TH IDEAL** debería:

- ❖ Aliviar la sintomatología climatérica
- ❖ No estimular el endometrio
- ❖ Prevenir la pérdida ósea
- ❖ ↑ la MO en osteopénicas/ osteoporóticas
- ❖ No ejercer efecto deletéreo en aparato CV
- ❖ No aumentar el riesgo de cáncer



# TERAPIA HORMONAL -TERMINOLOGÍA



CLIMACTERIC 2003; 6:1.

## Editorial

### HT or HRT, that is the question?

Time to change the terminology for hormone therapy

David W. Sturdee and Alastair MacLennan  
EDITORS-IN-CHIEF

The abbreviation HRT (hormone replacement therapy) has for so long been synonymous with estrogen or combined estrogen and progestogen therapy for menopausal women, and recognized world-wide by both the public and medical profession, that it is difficult to imagine it could be changed. However, it has also for a long time been considered a misnomer. Not only may it be an untrue description of what such therapy is achieving, but it has come to be used to cover many different hormones, combinations and regimens. With all the recent media publicity about the risks and benefits of HRT, the term has been used indiscriminately, and referring to combined estrogen and progestogen as well as unopposed estrogen. Following the Women's Health Initiative (WHI) report<sup>1</sup> in which the National Institute of Health (NIH) suggested that a combination of estrogen and progestogen is not a physiological replacement, the US Food and Drug Administration (FDA) has suggested that HT (hormone therapy) is the more correct description of this

require that all professional bodies, specialist societies and medical journals agree and that it becomes a universal policy, but it may take a generation to do so and probably even longer for the lay public to change. However, uniformity of scientific terminology is important for avoiding misunderstanding, both within the profession and in our communications with the public. For all these reasons identified, the Editors-in-Chief of *Climacteric*, together with the President and members of the Executive Committee of the International Menopause Society (IMS) consider that the proposals of Wulf Utian and the North American Menopause Society<sup>2</sup> are appropriate and will be adapted by *Climacteric*: ET (estrogen therapy), EPT (estrogen and progestogen therapy), CSEPT (combined sequential estrogen and progestogen therapy), CCEPT (combined continuous estrogen and progestogen therapy) and EAT (estrogen and androgen therapy). Such terms do not imply replacement and more accurately describe the specific therapies than any single

**Propone un cambio de terminología → NIH**  
**→ FDA: sugiere que TH describe más correctamente esta forma de tratamientos. Consenso. Nams propone aceptar términos del NIH.**  
**→ Global Consensus → “THM”**

# INDICACIONES de la THM



## ❖ Alteraciones Menstruales

### ❖ Síntomas Vasomotores:

- Sofocos
- Sudoraciones nocturnas

### ❖ Alteraciones Neurovegetativas:

- Insomnio
- Cefaleas
- Vértigos
- Palpitaciones
- Parestesias

### ❖ Síntomas Psicointelectuales:

- Ansiedad
- Humor depresivo
- Labilidad emocional
- Nerviosismo
- Irritabilidad
- Disminución libido

### ❖ Síntomas Atróficos:

- Vulvovaginales
- Vesicouretrales
- Dérmicos

Prevencción ECV. Osteopenia/Osteoporosis

# TERAPIA HORMONAL - INDICACIONES



CC *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 24, No. 7, pp. 728-753 DOI: 10.1097/GME.0000000000000921 2017 by The North American Menopause Society*

## Recomendaciones Básicas para la Práctica Clínica.

- \* La indicación primaria de la TE/TEP es el tratamiento de los síntomas menopáusicos moderados a severos (SVM, alterac.sueño)
- \* Tratamiento de los síntomas moderados a severos: *SGM: Síndrome Genitourinario de la Menopausia* ginecológica.
- \* Prevención de osteoporosis posmenopáusica en mujeres con factores de riesgo, evaluando la relación riesgo/beneficio
- \* La TH debe utilizarse el **No hay Limitación para su uso**
- \* Considerar la baja dosis
- \* **Menopausia precoz**
- \* La única indicación para el uso de progestágenos es la protección endometrial
- \* Es esencial considerar el perfil de riesgo individual de cada mujer

# SVM Y THM



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

La THR sigue siendo la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y para la atrofia urogenital. Con THR pueden mejorar otras molestias relacionadas a la menopausia tales como dolores articulares y musculares, cambios del ánimo, trastornos del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido). La calidad de vida y la disfunción sexual también pueden mejorar. La administración de THR individualizada (incluyendo preparados androgénicos cuando corresponda) puede mejorar tanto la sexualidad como la calidad de vida global.

**2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy**

**R. J. Baber, N. Panay, and A. Fenton the IMS Writing Group**

**Climacteric Vol. 19 , Iss. 2, 2016**



CLIMACTERIC 2013;16:203–204

# Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers, M. J. S. Gass\*, C. J. Haines†, J. E. Hall‡, R. A. Lobo\*\* D. D. Pierroz†† and M. Rees‡‡

Aprobada por:

- Sociedad Americana para Medicina Reproductiva
- Federación Asiática Pacífica de Menopausia
- Sociedad de Endocrinología
- Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS)
- Sociedad Internacional de Menopausia (IMS)
- Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF)
- Sociedad Norte Americana de Menopausia. (NAMS)



**La THM es el tratamiento más efectivo para los SVM asociados a la menopausia, siendo los beneficios superiores a los riesgos, en mujeres sintomáticas de < de 60 años de edad, o hasta 10 años después del inicio de la menopausia**

# THM: ELECCIÓN DE LA HORMONA



- ❖ Estrógenos
- ❖ Progestágenos
- ❖ Andrógenos

- ❖ Tibolona
- ❖ Serms
- ❖ Fitoestrógenos



# THM: ELECCIÓN LA HORMONA: ESTRÓGENOS

El **estrógeno ideal** debería:

- ❖ Llevar el cuadro hormonal a niveles pre-menopáusicos (compatible con FFT) 35-40 pg/ml, hasta 70-80 pg/ml máx.
- ❖ Mantener Relac.  $E_2/E_1 \geq 1$   
V. Oral:  $E_2/E_1 < 1$   
V. No Oral:  $E_2/E_1 > 1$
- ❖ Inducir lo < posible la síntesis de proteínas hepáticas
- ❖ Controlar la sintomatología menopáusica a baja dosis
- ❖ Liberarse en forma sostenida y adecuada
- ❖ Administrarse en forma cómoda para la paciente

## Clasificación de Estrógenos (Por su Origen)

### Estrógenos Naturales:

#### ➤ Humanos:

- Estradiol ( $E_2$ )
- Estrona ( $E_1$ )
- Estriol ( $E_3$ )

#### ➤ Ésteres:

- Valerato de  $E_2$

#### ➤ E. Conjugug. Equino.

### Estrógenos Sintéticos:

#### ➤ Esteroides:

- Etinilestadiol
- Mestranol
- Quinestrol

#### ➤ No Esteroides:

- Dienoestrol
- Dietilestilbestrol



# THM: ELECCIÓN DE LA HORMONA: ESTRÓGENOS

THM →

**Siempre Estrógenos Naturales.!!!**  
**nunca Sintéticos**

- ❖ **17  $\beta$  Estradiol:** E. Natural más potente
- ❖ **Valerato de Estradiol** (Éster del E<sub>2</sub>) → x Esterificación (Ác Valeriánico C17). Buena absorción: rápida y completa
- ❖ **Estradiol Micronizado:** proceso físico q permite ↓ tamaño de las partículas de la molécula de E, a valores inf a 20 micrones, favoreciendo su absorción, logrando una adecuada concentración en sangre
- ❖ **ECE:** Estrógenos Conjugados de Equino
- ❖ **Estriol**

# THM: ELECCIÓN DE LA HORMONA: ESTRÓGENOS

EEC: mezcla de compuestos sulfoconjugados.

## Constituyentes Estrogénicos

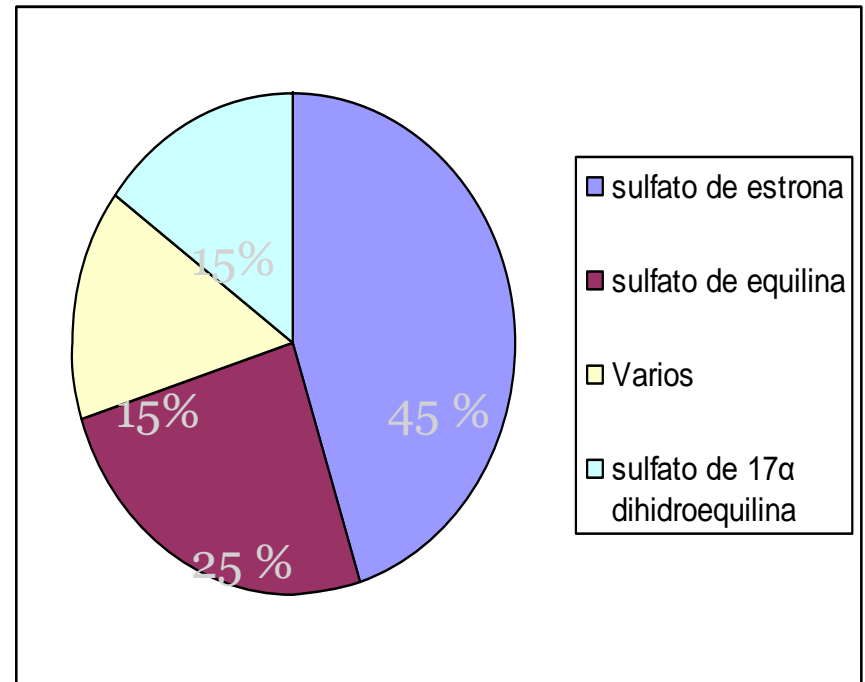
- ➔ Sulfato de estrona 45%
- ❖ Sulfato de equilina 25%
- ❖ 17 $\alpha$  sulfato de dihidroequilina 15%
- ❖  $\Delta$  estrona sulfato 3,5%
- ❖ 17 $\beta$  estradiol sulfato 1-2%
- ❖ 17 $\alpha$  estradiol sulfato 1-2%
- ❖ 17 $\beta$  dihidroequilina sulfato 1-2%
- ❖ Equilenina sulfato 1-2%
- ❖ 17 $\beta$  dihidroequilenina sulfato: 1-2%
- ❖ 17 $\alpha$  dihidroequilenina sulfato: 1-2%
- ❖ 13% otros compuestos estrogénicos

13% Constituyentes Progestínicos

2% Constituyentes Androgénicos

- ❖ 38% compuestos no categorizados.

15%



# Potencias relativas de acción de Dif. Estrógenos. Cuadro de Mashchac, Lobo y Col.



Estrógeno	Tuforadas	Supre- sión FSH	↑ HDL	Síntesis SHBG	CBG	Angiot
<b><u>17 β E<sub>2</sub></u></b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Estriol	30	30	20			
Sulf. E <sub>1</sub>		90	50	90	70	150
ECE	120	110	150	300	150	500
EE	12.0000	12.0000	40.000	50.0000	60.000	35.000

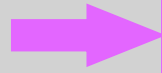
# THM: ELECCIÓN DE LA HORMONA: PROGESTÁGENOS



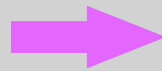
El progestágeno ideal debería:

- Ejercer actividad antiestrogénica marcada sobre mama y endometrio
- Tener mínimos efectos metabólicos
- Presentar pocos efectos colaterales

# THM - ELECCIÓN DE LA HORMONA: PROGESTÁGENOS: CLASIFICACIÓN



**Natural: Progesterona**



**Sintéticos:**

## A. Derivados de la Progesterona:

### A1: **Pregnanos** Acetilados:

Acetato de Medroxiprogesterona  
Acetato de Megestrol  
Acetato de Ciproterona  
Acetato de Clormadinona  
Medrogestona

### A2: **Pregnanos** No Acetilados:

Dihydrogesterona

### A3: **Nor-Pregnanos:**

Demegestona  
Promegestona

**Acetato de Nomegestrol  
(NOMAC)**

## B. Derivados d/Testosterona

### B1: **Derivados Estranos:**

Noretindrona o Noretisterona

Noretinodrel

Lynestrenol

Acetato de Noretindrona

Diacetato de Etinodiol

Enantato de Noretindrona

} 1° Gener.

### B2: **Derivados Gonanos:**

Levonorgestrel } 2° generación

Desogestrel

Gestodeno } 3° generación

Norgestimato

## C. Nuevos Progestágenos:

**Dienogest**

**Trimegestona**

**Drospirenona**

# THM: ELECCIÓN DE LA HORMONA: PROGESTÁGENOS

## USO DE PROGESTÁGENOS EN LA THM



### Finalidad exclusiva

- ❖ **Protección del endometrio**
- ❖ **Prevención de la hiperplasia endometrial estrógeno-inducida, utilizando la menor dosis**
  - **Modificación del Endometrio:**
- ❖ **Morfológica:** Endom. Secretor → THM Secuencial  
Endom. Atrófico → THM Contínua
- ❖ **Bioquímica:** ↓ N° RH  
↓ Mitosis

# THM: ELECCIÓN DE LA HORMONA: PROGESTÁGENOS

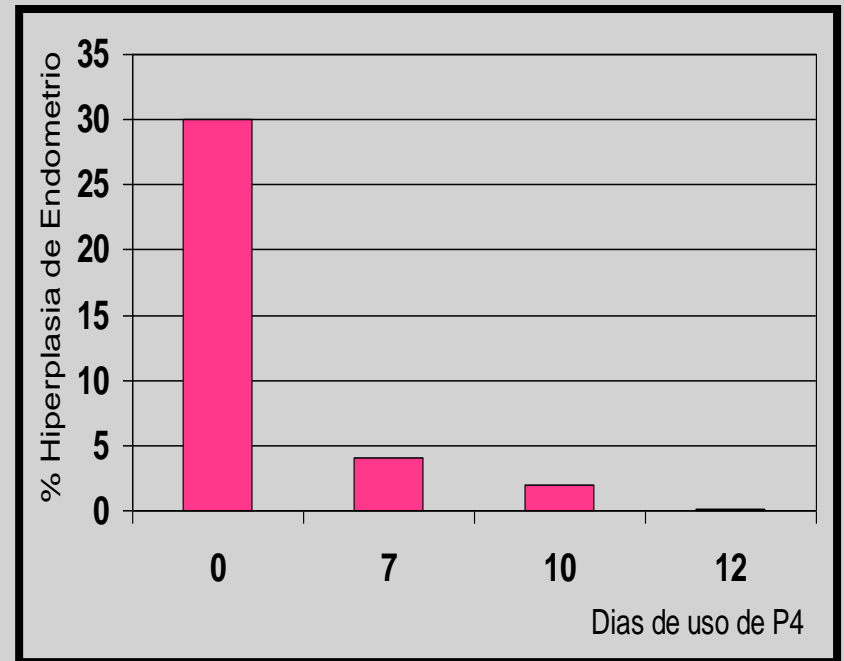
## ENDOMETRIO:



- La adición de progesterona reduce el riesgo de cáncer de endometrio.
- Produce reversión de las hiperplasias

Petterson y col. Br Med J 1980.

Person, Adami, Bergloist, y col. Br. Med. J. Clin.1989.



**INCIDENCIA de HIPERPLASIA de ENDOMETRIO según los DIAS de ADMINISTRACION de PROGEST.**



**INCIDENCIA DE CÁNCER DE ENDOMETRIO  
SEGÚN ADICIÓN DE PROGESTERONA.  
INCIDENCIA c/1.000 PAC. AÑO.**



Investigador	No tratados	Estrógeno solo	Estrógeno/Pro- gestágeno
Nachtigall y Cols. 1979	1,2	-	0
Hammond y Cols. 1979	0,5	6,5	0
Gambell. 1987	2,5	3,9	0,5
Persson y Cols. 1989	1,4	1,8	0,9

# ELECCIÓN DE LA HORMONA: - PROGESTÁGENOS - Clasificación (Por Efecto)

**Con > Efecto  
Androgénico**

**LNG  
NETA  
GSTD**

**Alter. Libido  
Depresión  
Osteopenia**

**Con Efecto Leve,  
O No Androgénico**

**PNM  
DHG**

**Hiper-Colesterol  
Insulino-resistencia  
Síntomas  
Psicointelectuales:  
ansiedad, irritabilidad,  
nerviosismo**

**Con Efecto  
Antiandrogénico**

**CPA  
TMG  
DRSP**

**Síntomas  
dérmicos  
androgénicos:  
↑ vello,  
seborrea, acné**

# ELECCIÓN DE LA HORMONA - TIBOLONA -



Esteroides sintéticos con efectos tejido-específicos a través de una acción dual:



## Unión a Receptores

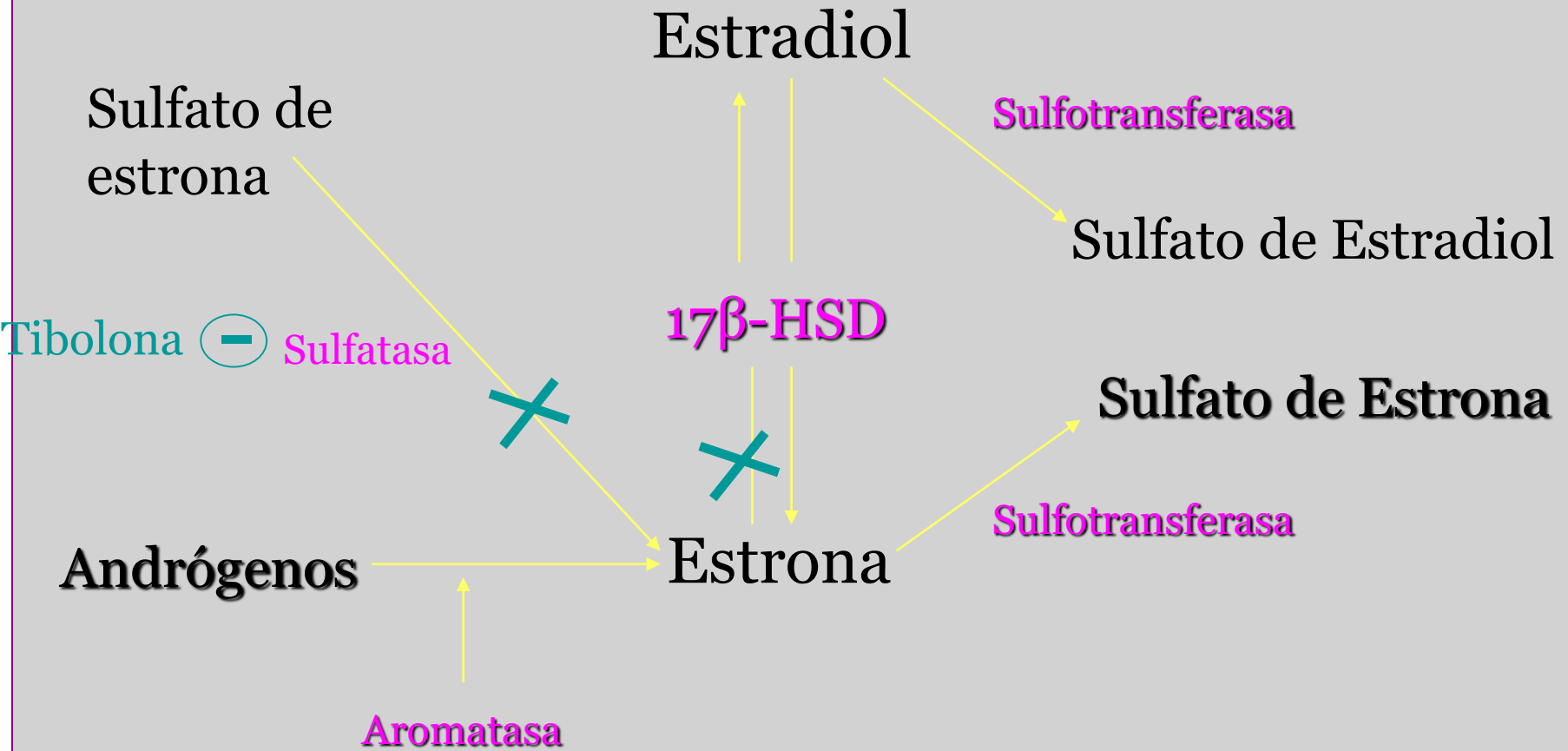
- ❖ Estrógenicos
- ❖ Andrógenicos
- ❖ Progestacionales



Modulación enzimática intracrina

CLASIFICACIÓN PRESENTADA en EMAS 2003 → **STEAR:** Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator. Regulador Tisular Selectivo de la Actividad Estrogénica.

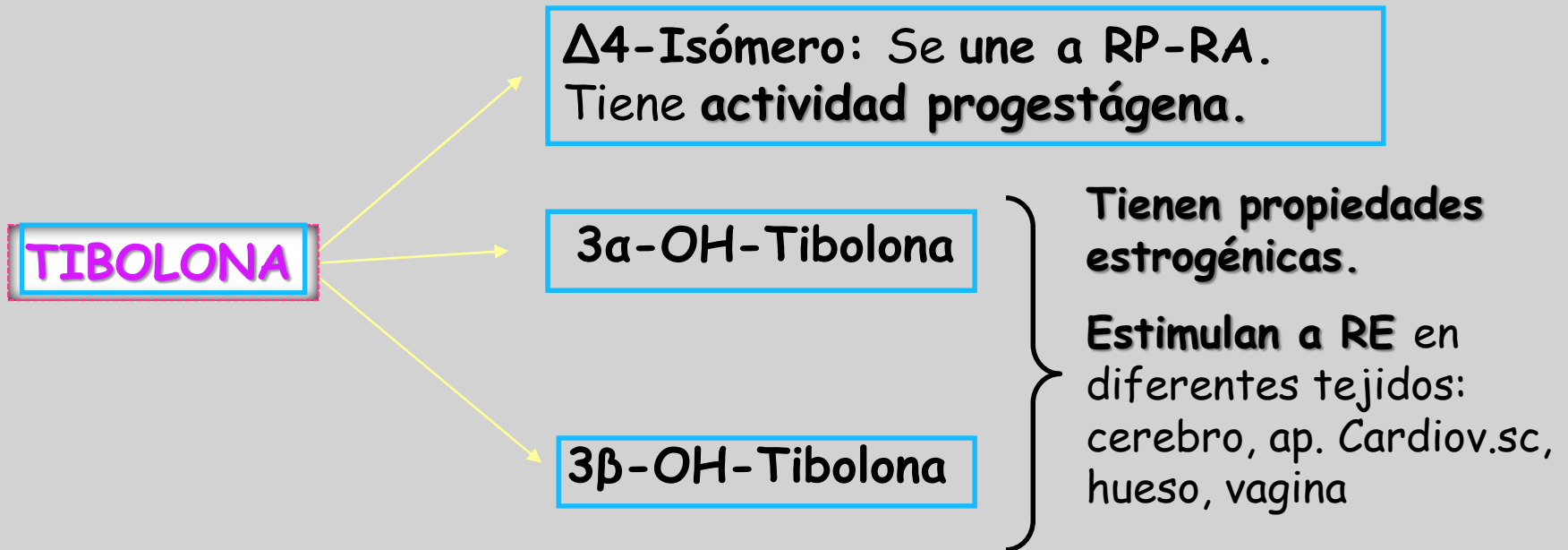
# ACCION ENZIMATICA de TIBOLONA en MAMA VIAS DE LOS ESTROGENOS EN TEJIDO MAMARIO



Pasqualini and Chetrite, Gynecol Endocrinol 1997

# CONVERSIÓN METABÓLICA DE TIBOLONA

Tibolona se convierte en 3 metabolitos activos con diferentes capacidad para unirse a distintos receptores



# ELECCIÓN DE LA HORMONA: SERMS

- ❖ Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
- ❖ Compuestos no esteroideos, estrogénicos sintéticos que se unen a los RE y que presentan acciones sitio-específicas estrogénicas o antiestrogénicas en diferentes tejido blanco

# ELECCION DE LA HORMONA: SERMS: CLASIFICACIÓN

\* TRIFENIL ETILENOS:  
CLOMIFENO  
TAMOXIFENO  
DROLOXIFENO  
TOREMOIFENO

de 1° generación

\* BENZOTIOFENOS:  
RALOXIFENO

de 2° generación

BAZEDOXIFENO



# SERMS: EFECTOS IN VIVO DE LOS DIFERENTES AGENTES ACTIVOS



	ANTIE. PURO	SERM 1º G	SERM 2º G	ESTROGENO
SOFOCOS	+++	++	++	---
VAGINA	---	--	--	+++
UTERO	---	++	--	+++
MAMAS	---	---	---	+++
HUESO	---	++	++	++++
AP. CARDIOVASCULAR	---	+	++	+++
COLESTEROL	??	+	+	++
DROGA	DROLOXIFENO	TAMOXIFENO	RALOXIFENO	17β ESTRADIOL

# THM : VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

→ VÍA ORAL

→ VÍAS NO ORALES:

- ❖ Transdérmica (Parches): **NO en la actualidad**
- ❖ Percutánea (Gel)
- ❖ Intranasal (en desuso)
- ❖ Vaginal (Estriol-Promestriene-PNM)
- ❖ Otras:
  - Subdérmica (No disponibles en Arg)
  - Intramuscular
  - Intrauterina

# FARMACOCINÉTICA DE LA VÍA ORAL

**ESTRÓGENO VIA ORAL**

Disolución en el estómago

**E2: INTESTINO**

Se transforma rápidamente por enzimas bacterianas y mucosas en **E1** y **E1-SO4**

**E<sub>2</sub>**

**E<sub>1</sub>**

**E1-SO4**

Absorción (vena Porta)

**HIGADO**

Hidrolasas, sulfotransferasas, glucuroniltransferasas

**$E_1/E_2 > 1 \rightarrow$  Hay más  $E_1$  es  $\leftarrow$  potente**

- ❖ Síntesis de angiotensinógeno: marcado  $\uparrow$  niveles séricos
- ❖ + Sistema RAA
- ❖ Síntesis de Prot. SHBG/CBG
- ❖ Síntesis factores de coagulac.
- ❖ Lípidos.:  $\uparrow$  HDL x - Lipoproteinlipasa. Hay  $\downarrow$  CT.

E2-SO4 y Glucuronato  
E1-SO4 y Glucuronato  
E3-SO4 y Glucuronato

**ZONA**

# THM: INDICACIONES VÍA ORAL



- ❖ **Elección de la paciente**
- ❖ **Hipercolesterolemia**
- ❖ **HDL disminuída**
- ❖ **Hiperandrogenismo**
- ❖ **Alergias cutáneas**

# FARMACOCINÉTICA VÍA NO ORAL



Ingresa directamente en la circulación sistémica

Metabolismo escaso

La magnitud de la metabolización depende de la vía de administración (piel, epitelio vaginal)

$E_2$

$E_1$

Relación  $E_2/E_1$

$> 1$

ESTRÓGENO  
VÍA NO ORAL

# THM: INDICACIONES DE LA VÍA NO ORAL



- ❖ Hipertrigliceridemia
- ❖ HTA
- ❖ DBT
- ❖ Hepatopatías
- ❖ Litiásis Vesicular
- ❖ Intolerancia digestiva A
- ❖ Preferencia de la paciente

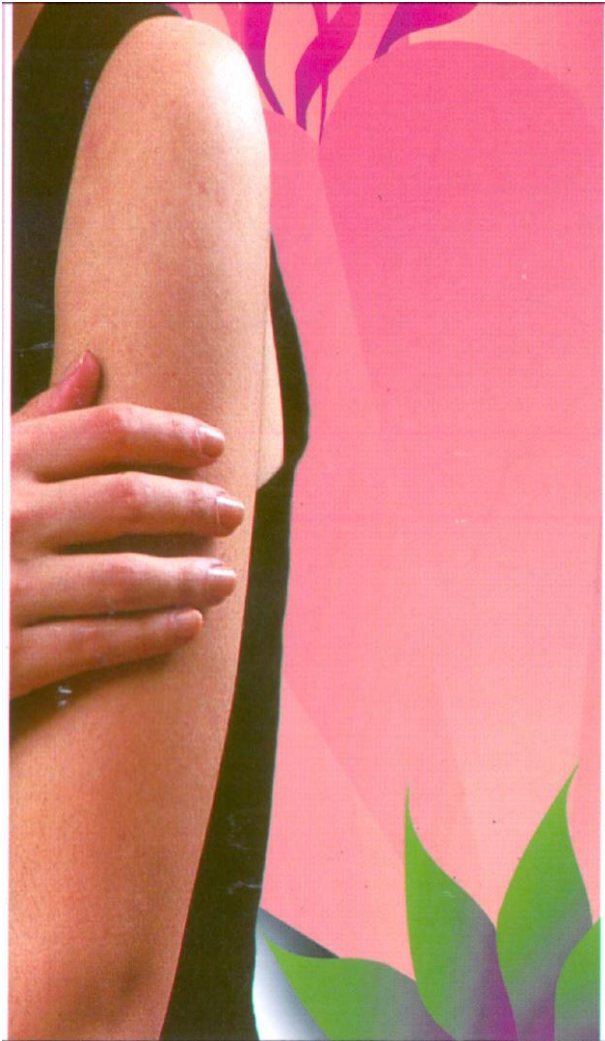
# VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS VÍAS ORAL Y NO ORAL



	Vía Oral	Vía Parenteral
Evita 1º paso hepático	No	Si
Pérdida de estrógeno antes de alcanzar el torrente sanguíneo	30 %	No
Fluctuaciones de los niveles plasmáticos luego de su admin.	Alta	Depende de la vía
Relación E <sub>2</sub> / E <sub>1</sub> en plasma	< 1	> 1
Efectos Hepáticos		
SHBG	↑	No varia
CBG	↑	No varia
Sustrato de renina	↑	No varia
Mejoría metab. lipídico	↑	No varia



# THM: VÍA PERCUTÁNEA: Gel



- El estradiol es aplicado en forma de un gel vehículo hidro-alcohólico
- El gel se aplica diariamente sobre un área extensa de la piel: brazo, antebrazo, hombros, abdomen, muslos
- Efecto reservorio/piel
- Dosis: 1,5 mg/día corresponden a 2,5 gr gel/día (= 2 push/día)
- Dosis recomendada actualm. **Baja dosis:** 0,75 mg/día. (1 push)
- Niveles plasmáticos de estradiol: 80 a 120 pg/ml.
- Absorción del estradiol en gel: depende de la dosis, de la superficie de aplicación, de la interfase reservorio/piel

# THM: VÍA VAGINAL



- ❖ No solo efectos locales, sino verdadera terapia estrogénica parenteral.
- ❖ El estradiol se absorbe muy bien por vía vaginal. Se obtienen buenos niveles plasmáticos.
- ❖ La administración del estrógeno puede realizarse a través de:
  - Óvulos
  - Cremas
- ❖ La absorción del estrógeno depende del estado del epitelio vaginal.

# THM: VÍA VAGINAL



## PNM:



- Logra mantener niveles de  $P_4$  séricos más elevados y mantenidos en el tiempo, que la vía oral
- Pasa por Difusión hacia el útero, el cual se transforma en un reservorio de  $P_4$
- Protege contra la HE
- < Efectos adversos: < formación del metabolito Pregnenolona → < efecto sedante

# VÍA INTRAUTERINA



## SIU

- Contiene 52 mg de LVN, q es liberado en forma permanente durante 5 años
- Durante el 1º año: libera 20 mcgr/día
- En el 5º año: libera 15 mcgr/día
- La cantidad de Pg que aparece en circulación es de 0,5 ng/ml, medido e/los 6 y 12 m.

### **Review Article**

[The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review](#)

[Y.-L. Wan](#) & [C. Holland](#)

[Climacteric](#). **Published Online: 23 Oct 2011**

# Aliviar La Menopausia

Mejorar Calidad de Vida!!!

Muchas Gracias!!!!!!!



La Hora