



**PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO DE
VORETIGÉN NEPARVOVEC EN EL TRATAMIENTO DE LA
DISTROFIA RETINIANA ASOCIADA A LA MUTACIÓN
RPE65 BIALÉLICA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

04/05/2021



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Patricia Araque Arroyo. Representante de Castilla la Mancha.

Luis Arias Barquet. Representante de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV)

Francisco Cabrera López. Representante de Canarias.

Isora Follana Neira. Representante de Cantabria.

María Dolores Fraga Fuentes. Representante de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Angela Gil Martín. Representante de Madrid.

Francisco González García. Representante de Galicia.

Cristina Irigoyen Laborra. Representante del País Vasco.

Mercè Obach Cortadellas. Representante de Cataluña.

Isabel Pinilla Lozano. Representante de Aragón.

Noemí Rebollo Díaz. Representante de Andalucía.

Paloma Rozas Reyes. Representante de Asturias.

M^a José Ruíz Caldes. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Ana Isabel Sánchez de la Morena. Representante de Extremadura.

Pilar Tejada Palacios. Representante de la Sociedad Española de Oftalmopediatría (SEDOP).

Ana Villanueva Gómez. Representante de Castilla y León.

Pedro Zapater Hernández. Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Coordinado por Minerva García Fuentes. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO.....	6
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	6
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON VORETIGÉN NEPARVOVEC	7
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	9
6. BIBLIOGRAFÍA.....	12



1. INTRODUCCIÓN

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un conjunto de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores, que ocurren aproximadamente en 1 de cada 3.000 personas¹. En España, se ha estimado una prevalencia de 1 de cada 4.000 habitantes², aunque según los resultados recientemente publicados de una amplia cohorte española, la prevalencia sería de 1:7673³.

La proteína de 65 kilodalton (kDa) específica del epitelio pigmentario retiniano (*RPE65*) se localiza en las células del epitelio pigmentario retiniano y tiene un papel clave en la transducción de la luz (conversión biológica de un fotón de luz en una señal eléctrica dentro de la retina). Las mutaciones en el gen *RPE65* conllevan a una reducción o ausencia de dicha actividad, bloqueando el ciclo visual y dando como resultado la pérdida de la visión. Con el tiempo, la acumulación de precursores tóxicos conduce a la muerte de las células epiteliales del pigmento retiniano y posteriormente a la muerte celular progresiva de los fotorreceptores.

Las personas con DHR asociada a la mutación bialélica del gen *RPE65* muestran pérdida de la visión, incluyendo el deterioro de parámetros de la función visual tales como la agudeza visual (AV) y los campos visuales, a menudo durante la infancia o la adolescencia. Esta pérdida de visión finalmente progresa hasta la ceguera completa^{4,5,6,7}.

Entre las DHR causadas por mutaciones bialélicas en este gen se encuentran la amaurosis congénita de Leber (ACL) tipo 2, la retinosis pigmentaria (RP) tipo 20, la distrofia retiniana de aparición temprana (EOSRD) y la degeneración retiniana de infancia temprana (SECORD)^{8,9}.

La amaurosis congénita de Leber (ACL) es la forma más temprana y la más severa de todas las DHR, responsable de los casos de ceguera en la primera década de la vida. Su incidencia es de 2-3 por 100.000 nacimientos, representando el 10-18% de los casos de ceguera infantil y el 5% de todas las DHR^{10,11}. El 10% de los casos son causados por un defecto en el gen *RPE65*¹², aunque según los diferentes autores los casos pueden estar entre el 6 y el 16%¹³.

En la actualidad no existe tratamiento curativo para esta enfermedad. Los tratamientos van encaminados al uso de ayudas ópticas lo más precozmente posible tales como filtros



especiales para aumentar los contrastes, distintos tipos de telescopios para visión lejana y lupas de magnificación para visión cercana¹⁴.

La retinosis pigmentaria (RP) consiste en una distrofia de la retina externa producida por la muerte progresiva de fotorreceptores por apoptosis, que afecta fundamental e inicialmente a bastones, aunque cuando la enfermedad avanza acaba por afectar también a los conos. El déficit visual consecuente se manifiesta como ceguera nocturna, pérdida de campo visual periférico y, en la mayoría de los casos, compromiso de la visión central en estadios avanzados de la enfermedad. Se trata de la más frecuente de las DH, afectando alrededor de 27 de cada 100.000 personas de la población general¹⁰. Se estima que hasta el 3% de todos los pacientes con RP tienen mutaciones bialélicas en el gen *RPE65* (RP20)^{12,15}.

Voretigén neparvovec (Luxturna®) es un medicamento huérfano de terapia génica aprobado para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación *RPE65* bialélica confirmada y que disponen de suficientes células retinianas viables^{6,16}.

Su administración da lugar a la transducción de células epiteliales del pigmento retiniano con un cADN que codifica la proteína RPE65 humana normal (terapia de aumento génico), proporcionando el potencial necesario para restaurar el ciclo visual.

Los datos de eficacia y seguridad de voretigén neparvovec proceden principalmente de un ensayo ensayo pivotal fase III abierto, aleatorizado y controlado en el que participaron 31 pacientes con ACL debido a mutaciones de RPE65¹⁷.

Después de un año tras la administración de voretigén neparvovec, la diferencia media (IC 95%) en la puntuación del test MLMT (prueba de movilidad multiluminiscente bilateral, variable principal del estudio) entre el grupo tratado y el grupo control (basado en la población por ITT) fue de +1,6 (0,72, 2,41), $p < 0,001$.

En el test de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) después de un año, la diferencia media en la puntuación (IC 95%) entre el grupo de intervención y el control fue de -2,33 (-3,44 - 1,22), $p < 0,001$ para el primer ojo tratado y de -1,89 (-3,03-0,75), $p < 0,002$ para el segundo.

Un año después de la exposición a voretigén neparvovec, se produjo una mejoría de la agudeza visual de al menos 0,3 LogMAR en 11 (55%) de 20 pacientes en el primer ojo y en



4 (20%) de 20 en el segundo ojo en el grupo de intervención; ninguno de los pacientes en el grupo de control mostró tal mejora de la agudeza visual.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento con voretigén neparvovec es restablecer la función del epitelio pigmentario y detener la muerte de las células fotorreceptoras y la pérdida de visión.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES^{7,12, 16}

Se consideran **candidatos a iniciar el tratamiento con voretigén neparvovec** los pacientes que cumplan todos los criterios siguientes, que deberán ser adecuadamente documentados:

- Diagnóstico clínico de distrofia hereditaria de la retina (incluye medidas de agudeza visual, campo visual, fondo de ojo, pruebas electrofisiológicas, test de colores, autofluorescencia y tomografía de coherencia óptica)¹⁰.
- Presencia de mutaciones bialélicas confirmadas en el gen *RPE65* mediante análisis genético en un laboratorio certificado. Las mutaciones deben estar clasificadas como variantes patogénicas o probablemente patogénicas^a.
- Edad igual o mayor de 3 años^b.

Para cada uno de los ojos a tratar, deben cumplirse los siguientes criterios:

- Agudeza visual igual o inferior a 20/60 o campo visual de menos de 20 grados en cualquier meridiano medida por la isóptera III4e o equivalente (ambos ojos).
- Suficientes células retinianas viables determinado por al menos una de las siguientes opciones:
 - Grosor central de la retina $\geq 100 \mu\text{m}$ en polo posterior, determinado por tomografía de coherencia óptica (OCT). Se sugiere confirmar mediante OCT la presencia de capas externas de la retina (fotorreceptores).

^a Se incluirán las variantes patogénicas o probablemente patogénicas según la clasificación del American College for Medical Genetics and Genomics de 2015 (<https://www.nature.com/articles/gim201530>). Se valorará de forma individualizada por un comité de clínicos y genetistas.

^b No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en niños menores de 4 años ni en pacientes ≥ 65 años.



- ≥ 3 áreas de disco de la retina sin atrofia o degeneración pigmentaria dentro del polo posterior, evaluado por oftalmoscopia y/o autofluorescencia de fondo (FAF) y/o retinografía.
- Campo visual restante dentro de los 30 grados de la fijación para una isóptera III4e o equivalente analizado mediante campímetro cinético o Goldman.

En caso de no disponer de campimetría cinética puede valorarse realizar campimetría estática con un perímetro Humphrey, programas 30-2 o 24-2 donde un estímulo de 10 dB es equivalente a un estímulo 4e de perimetría cinética.

No se consideran candidatos al tratamiento:

- Pacientes que hayan sido tratados con terapias génicas o que hayan participado anteriormente en ensayos clínicos de terapia génica
- Presencia de afecciones oculares o enfermedades sistémicas que puedan interferir con el resultado del tratamiento o con el procedimiento quirúrgico (infecciones oculares o perioculares y/o inflamaciones intraoculares activas u otras).
- Cirugía intraocular en los 6 meses previos al tratamiento con voretigén neparovec
- Uso de compuestos retinoides o precursores a altas dosis en los 18 meses previos.
- Embarazadas y las pacientes que no empleen métodos anticonceptivos efectivos en los 4 meses posteriores a la administración del vector.

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON VORETIGÉN NEPAROVEC

Luxturna se presenta en un vial unidosis de 2 ml conteniendo 0,5 ml de concentrado que requiere una dilución 1:10 en condiciones asépticas antes de su administración.

El tratamiento debe ser iniciado y administrado por un cirujano vitreoretiniano con experiencia en cirugía macular. Es recomendable el uso de OCT intraoperatoria.

Deben seguirse cuidadosamente el método de preparación y administración descritos en la ficha técnica autorizada⁷, así como todas las instrucciones recogidas en los materiales de formación para profesionales sanitarios que forman parte del plan de gestión de riesgos del



medicamento y que se encuentran publicados en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios^{17,18}.

Posología y forma de administración

Los pacientes reciben una dosis única de voretigén neparvovec de $1,5 \times 10^{11}$ genomas vectoriales (vg) en cada ojo. Cada dosis es administrada dentro del espacio subretiniano en un volumen total de 0,3 ml. La administración debe realizarse de forma individualizada en cada ojo en días separados dentro de un corto intervalo de, al menos, seis días de diferencia entre cada procedimiento quirúrgico.

Pauta inmunomoduladora

Antes de iniciar la pauta inmunomoduladora y antes de la administración de voretigén neparvovec, debe examinarse al paciente para detectar síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza, y en caso de tal infección, el inicio del tratamiento debe posponerse hasta después de que el paciente se haya recuperado.

Se recomienda iniciar la pauta inmunomoduladora 3 días antes de la administración de voretigén neparvovec en el primer ojo, siguiendo el calendario descrito en la ficha técnica. El inicio de la pauta inmunomoduladora para el segundo ojo debe seguir el mismo esquema y debe reemplazar a la pauta inmunomoduladora del primer ojo.

Inmunogenicidad

Para reducir el potencial de inmunogenicidad, los pacientes deben recibir corticosteroides sistémicos (prednisona o equivalente) antes y después de la inyección subretiniana de voretigén neparvovec en cada ojo. Los corticosteroides pueden disminuir la posible reacción inmune contra la cápsida del vector (vector viral adenoasociado de serotipo 2 [AAV2]) o contra el producto transgénico (proteína de 65 kDa del epitelio pigmentario retinal humano [RPE65]).

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en pacientes ≥ 65 años. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes



Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparovec en niños menores de 4 años. No se dispone de datos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Mientras se prepara o se administra voretigén neparovec se debe utilizar un equipo de protección personal. Para las instrucciones de preparación, exposición accidental y eliminación de voretigén neparovec.

Eliminación

La eliminación del vector se puede producir a niveles bajos y de forma transitoria a través de las lágrimas de los pacientes. Se debe aconsejar a los pacientes y a los cuidadores que manipulen adecuadamente los materiales de desecho generados por los apósitos, las lágrimas y la secreción nasal. Estas precauciones de manipulación deben seguirse durante 14 días tras la administración de voretigén neparovec.

Otras precauciones

Los pacientes deben evitar viajes aéreos u otros viajes a alturas elevadas hasta que la burbuja de aire formada como resultado de la administración de voretigén neparovec se haya disipado completamente del ojo. Un aumento súbito en la altitud mientras la burbuja de aire aún está presente puede causar un aumento en la presión ocular y la pérdida irreversible de la visión. Los pacientes deben evitar nadar debido a un mayor riesgo de infección en el ojo y deben evitar la actividad física extenuante debido a un mayor riesgo de lesión del ojo. Los pacientes pueden volver a nadar y realizar actividades extenuantes, después de un mínimo de una a dos semanas, siguiendo el consejo de su médico.

5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):



- Código SNS^c
- Código CIP/CITE^c
- NIF/NIE^c
- N^o Tarjeta Sanitaria^c
- NHC:
- Sexo^d:
- Fecha de nacimiento^d:

Caracterización de la enfermedad previa al inicio del tratamiento

Diagnóstico clínico (especificar):

Confirmación de la mutación bialélica mediante test genético: SI/NO. Fecha:

Evidencia de tejido retiniano viable determinado mediante al menos una de estas tres opciones:

- Grosor central de la retina $\geq 100 \mu\text{m}$ en polo posterior, determinado por tomografía de coherencia óptica (OCT). Se sugiere confirmar mediante OCT la presencia de capas externas de la retina (fotorreceptores):

OD: Fecha: OI: Fecha:

- ≥ 3 áreas de disco de la retina sin atrofia o degeneración pigmentaria dentro del polo posterior, evaluado por oftalmoscopia y/o autofluorescencia de fondo (FAF) y/o retinografía.

OD: Fecha y prueba realizada: OI: Fecha y prueba realizada:

- Campo visual restante dentro de los 30 grados de la fijación para una isóptera III4e o equivalente analizado mediante campímetro cinético condman. En caso de no disponer de campimetría cinética puede valorarse realizar campimetría estática con un perímetro Humphrey, programas 30-2 o 24-2 donde un estímulo de 10 dB es equivalente a un estímulo 4e de perimetría cinética.

OD: Fecha y prueba realizada: OI: Fecha y prueba realizada:

Resultados de la prueba del umbral de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) usando

^c Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^d Campos obligatorios.



luz blanca [Log₁₀ (cd.s/m²)]:

OD: Fecha: OI: Fecha:

Agudeza visual (AV)[LogMAR]^e:

Indicar el optotipo utilizado: Snellen/Pigassou

OD: Fecha: OI: Fecha:

Campo visual (Humphrey o Goldman):

OD: Fecha y prueba realizada: OI: Fecha y prueba realizada:

Administración de voretigén neparvovec

- Fecha de administración OD: Fecha de administración OI:
- Dosis administrada: OD: OI:
- Control con OCT intraoperatorio (sí/no) OD: OI:
- No se pudo realizar o completar la administración (especificar causa):
OD: Fecha: OI: Fecha

Seguimiento

Deberán registrarse los siguientes resultados clínicos a los **3, 6 y 12 meses tras la administración y posteriormente con una periodicidad anual (+/- 15 días)** tras la administración de voretigén neparvovec y para cada uno de los ojos tratados:

- Resultados de la prueba del umbral de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) usando luz blanca [Log₁₀ (cd.s/m²)]:
OD: Fecha: OI: Fecha
- Agudeza visual (AV) [LogMAR]^d:
Indicar el optotipo utilizado: Snellen/Pigassou
OD: Fecha: OI: Fecha
- Evolución del campo visual: perimetría con Goldman o Humphrey
OD: Fecha y prueba realizada: OI: Fecha y prueba realizada
- Evolución número de células retinianas viables mediante al menos una de las tres técnicas descritas previamente: estabilización, empeoramiento, mejoría o no

^e Se evaluará la agudeza visual con el método adecuado a la edad del paciente. Mediante el test Snellen en niños y adultos a partir de 5 años y el test de dibujos (Pigassou) en menores de 5 años. Para fines de estandarización, todas las evaluaciones de agudeza visual de la fuente primaria se convertirán a decimales y luego a valores LogMAR utilizando la siguiente fórmula de Holladay (1997): LogMAR = -Log (Agudeza decimal).



valorable.

OD: Fecha y prueba realizada:
realizada

OI: Fecha y prueba

Seguridad

Voretigén neparvovec es un medicamento sujeto a seguimiento adicional. Deben seguirse todas las obligaciones legales en materia de monitorización de la seguridad, incluyendo la notificación de las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV): www.notificaram.es

El registro de reacciones adversas en VALTERMED no exime de la obligación de su notificación a través del SEFV de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente.

A los efectos del presente protocolo, los acontecimientos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento o con el procedimiento de administración serán registrados siempre que se consideren relevantes. En particular deberán registrarse:

- Aumento de la presión intraocular
- Desgarro de la retina
- Desprendimiento de la retina
- Alteraciones maculares
- Cataratas
- Inflamación intraocular y/o infección relacionada con el procedimiento
- Reacción inmune
- Hemorragia vítrea, retiniana o subretiniana
- Otros

6. BIBLIOGRAFÍA

¹ Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. Nat Rev Genet. 2010 Apr;11(4):273-84. doi: 10.1038/nrg2717. PMID: 20212494.

² <http://www.esretnet.org> [Acceso 26/04/2021]

³ Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, Del Pozo-Valero M, Almoguera B, Blanco-Kelly F, Carreño E, Jimenez-Rolando B, Lopez-Rodriguez R, Lorda-Sanchez I, Martin-Merida I,



Pérez de Ayala L, Riveiro-Alvarez R, Rodriguez-Pinilla E, Tahsin-Swafiri S, Trujillo-Tiebas MJ; ESRETNET Study Group; ERDC Study Group; Associated Clinical Study Group, Garcia-Sandoval B, Minguez P, Avila-Fernandez A, Corton M, Ayuso C. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep.* 2021 Jan 15;11(1):1526. doi: 10.1038/s41598-021-81093-y. PMID: 33452396; PMCID: PMC7810997.

⁴ Redmond TM, Yu S, Lee E, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet.* 1998; 20: 344-51.

⁵ Redmond TM, Poliakov E, Yu S, Tsai JY, Lu Z, Gentleman S. Mutation of key residues of RPE65 abolishes its enzymatic role as isomerohydrolase in the visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 13658-63.

⁶ Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, et al. RPE65 Is the isomerohidrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:12413-8.

⁷ Ficha técnica de Luxturna® (voretigén neparvovec). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181331001/FT_1181331001.pdf [Acceso 20/03/2021].

⁸ Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 3088-93.

⁹ Thompson DA, Gyurus P, Fleischer LL, et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 4293-9.

¹⁰ Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_565_DHR_SESCS_compl.pdf [Acceso 20/03/2021].

¹¹ Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis: An update. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 13–22.

¹² Public Assessment Report for Luxturna (Voretigén neparvovec). Información disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso 20/03/2021].

¹³ Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res.* 2019 Dec;189:107834. doi: 10.1016/j.exer.2019.107834. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31639339.

¹⁴ Amaurosis Retiniana Congénita de Leber. FEDER. <http://enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=717>

¹⁵ Informe de posicionamiento terapéutico de voretigén neparvovec (Luxturna®) para distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica.



-
- ¹⁶ Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report. Treatment of inherited retinal dystrophies. EMA/810611/2018.
- ¹⁷ Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 849–60.
- ¹⁷ Manual para la correcta administración de Luxturna® (versión abril 2020). Información dirigida a cirujanos vitroretinianos. Información disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1857> [Acceso 20/03/2021]
- ¹⁸ Manual para la correcta preparación de Luxturna® (versión abril 2020). Información dirigida a los farmacéuticos. Información disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1856> [Acceso 20/03/2021].