

## **Recomendaciones para la obtención y utilización de los factores de crecimiento derivados de plaquetas**

**Ref:** Plasma rico en plaquetas / Factores de crecimiento plasmático / Factores de crecimiento de origen plaquetario / Gel plaquetario autólogo / Plasma enriquecido con factores de crecimiento

### **Introducción**

En los últimos años se ha observado un notable incremento en el tratamiento para muchas patologías y situaciones clínicas utilizando determinados componentes de la sangre entera. Nos referimos específicamente a los factores de crecimiento de origen plaquetario obtenidos a través de diferentes técnicas. A lo largo de este documento nos referiremos a este hemocomponente como Plasma Rico en Plaquetas (PRP). El uso generalizado del PRP ha excedido la capacidad de la comunidad científica para generar evidencia sobre sus beneficios. Existen además ciertas controversias sobre sus indicaciones.

Con el objetivo de garantizar la calidad durante la elaboración, trazabilidad, farmacovigilancia, hemovigilancia y la información mínima que deben recibir los pacientes a quienes se les indique el tratamiento con PRP, la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología (AAHI) y la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) a partir del análisis del marco regulatorio vigente y el saber científico-técnico actual (*Lex praxis*) realizan consideraciones con carácter de recomendación para su uso en Argentina, teniendo como base, la Ley Nacional de Sangre N° 22.990 y sus Normas Técnicas y Administrativas y la Ley para el Ejercicio de la Medicina N° 17.132.

### **Consideraciones sobre el PRP y las modalidades sobre su aplicación**

Desde el año 2007 la biblioteca del Congreso de los EEUU (NCBI) etiqueta con las siglas “MeSH” la información sobre los artículos relacionados con el PRP para su indexación en Pub Med, basándose en la siguiente definición:

*Platelet Rich Plasma:* Una preparación que consiste en plaquetas concentradas en un volumen de plasma limitado. Este es usado en diversos procedimientos quirúrgicos y de regeneración tisular, durante los cuales los factores de crecimiento plaquetarios estimulan la regeneración y la curación de heridas. También se ha definido al PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal.

Un recuento plaquetario mayor del inicial otorga un beneficio terapéutico. El objetivo final parece ser el logro de una alta concentración de plaquetas. <sup>(1, 2,3)</sup>

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos pequeños y sin núcleo derivados de sus precursores, los megacariocitos. Aunque tradicionalmente han sido consideradas como los agentes responsables de la hemostasia, las plaquetas juegan también un papel muy importante en

la reparación y regeneración de diferentes tejidos (hueso, cartílago, tendones, ligamentos, etcétera).

Las plaquetas tienen una función fisiológica muy importante ya que son portadoras de proteínas con un papel fundamental en la reparación y regeneración tisular. Se ha descrito que al iniciarse el proceso de cicatrización cuando se forma el coágulo y las plaquetas se desgranulan, estas y otros factores de crecimiento son liberados.

La activación plaquetaria tras un daño tisular o vascular produce: 1) un tapón plaquetario y un coágulo que favorece la hemostasia y 2) la secreción de una gran variedad de moléculas con funciones reguladoras, entre ellos se destacan una variedad de péptidos como los factores de crecimiento y otras citoquinas. Ellos son:

Proteínas Adhesivas: Factor Von Willebrand + Pro-péptido, Fibrinógeno, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, laminina-8 (subunidades de laminina alpha4- y alpha5-), SCUBE1, con funciones para la interacción celular, hemostasia y coagulación, composición de la matriz extracelular.

Factores de coagulación y proteínas asociadas Factor v/Va, proteína del tipo factor XI, multimerina, proteína S, quininógeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del Factor Tisular (TFP1)1, responsables de la producción de trombina y su regulación.

Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas : Plasminógeno, PAI-I, u-PA, alfa 2 antiplasmina, glicoproteína rica en histidina, TAFI, alfa 2 macroglobulina, que llevan a la producción de plasmina y modelado vascular Proteasas y anti proteasas Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMPs 1-4), metaloproteasas -1, -2, -4, -9, ADAMTS 13, TACE, inhibidor plaquetario de FIX, proteasa nexina 2, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteinasa serpina, alfa 1 antitripsina que contribuyen a la angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular

Factores de crecimiento PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF (A y C), bFGF (FGF-2), HGF, BMP-2, -4, -6, CTGF. Estos intervienen en la quimiotaxis, proliferación celular y diferenciación, angiogénesis Quimioquinas, citoquinas y otros RANTES, IL8, MIP 1-alfa, ENA 78, MCP-3, alfa GRO, angiopoietina 1, IGFBP3, IL-6sR, PF4, proteína básica plaquetaria, NAP-2, péptido III activador del tejido conectivo, HMGB1, FasL, LIGHT, TRAIL, alfa SDF 1, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea, Todos estos llevan a la regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea

Proteínas antimicrobianas: Trombocidinas, con propiedades bactericidas y fungicidas

Glicoproteínas de membrana  $\alpha$ Ib $\beta$ 3,  $\alpha$ v $\beta$ 3, GPIb, PECAM-1, la mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática, receptores de los agonistas primarios, CD40L, factor tisular, P-selectina, TLT-1. Su función es intervenir en la agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis de las proteínas, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos

Otros: condroitínsulfato 4, albúmina, inmunoglobulinas, disabled-2, semaforina, que promueven la angiogénesis la regeneración del cartílago, la fibrosis y la adhesión plaquetaria.

### **Consideración del PRP como medicamento**

Se puede definir un medicamento de uso humano como «toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico». De este modo, y atendiendo a la composición del PRP, el mecanismo de acción postulado, así como a sus fines o indicaciones, cabe considerar la aplicación del PRP como un medicamento para uso humano. Sin embargo, siendo un hemocomponente autólogo, no cabe considerarlo como un medicamento de producción industrial.

### **El PRP como medicamento para uso humano**

El principio básico que guía la autorización para el uso de cualquier medicamento es que cumpla con las debidas garantías de calidad, seguridad y eficacia. Estos principios rigen igualmente para el PRP y para cualquier otro medicamento autólogo, aunque será necesario establecer normas específicas que, garanticen una relación beneficio/riesgo positiva, pero que estén ajustadas a las características del producto. Con independencia de lo que se establece más adelante con respecto a las garantías de calidad, trazabilidad, farmacovigilancia, hemovigilancia y la correcta información para el paciente, hay algunos aspectos que son de aplicación directa, una vez establecida la condición de medicamento para uso humano. En primer lugar, como cualquier otro medicamento para uso humano es necesario establecer cuáles son las condiciones de prescripción. La utilización del PRP debe estar sujeto a la prescripción de médicos u odontólogos, en el ámbito de sus competencias respectivas, no siendo susceptible de ser prescrito por otros profesionales de la salud o que no pertenezcan a este ámbito.

En segundo lugar, dadas las características de la obtención y aplicación del PRP, cabe considerarlo como un medicamento que debe ser utilizado bajo prescripción médica restringida, sólo reservada para determinados medios especializados que, en todo caso, deberán contar con la autorización de las autoridades sanitarias competentes en materia de inspección.

### **Información y consentimiento del paciente**

Cuando se trate de una práctica clínica, el médico tratante deberá comunicar que se trata de una opción terapéutica innovadora, pero que a su saber y entender profesional considera que puede resultarle beneficioso en su situación. El médico que realiza la indicación debe asegurarse que el paciente haya comprendido los posibles beneficios esperados así como los potenciales efectos adversos.

Por tratarse de un componente de la sangre, se realizarán estudios para las infecciones transmisibles por esa vía que incluyen al VIH, debiendo consentirlo específicamente de acuerdo a lo que expresa la Ley Nacional de SIDA N° 23.798.

Si la práctica será incorporada a un proyecto de investigación, los requisitos del consentimiento informado serán mayores, y abarcarán mínimamente la explicación de los fines de la investigación y los resguardos para con sus datos. El consentimiento informado en estas situaciones deberá ser aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) acreditado interviniente en el proyecto, sea este institucional o subrogado.

### **Marco Regulatorio para la utilización del PRP en Argentina**

La ausencia de un responsable médico Especialista en Hemoterapia durante su preparación, aunque se trate de otros profesionales de la salud o auxiliares de la medicina, constituye un delito, tipificado como ejercicio ilegal de la medicina.

Todo lo que se refiere a la sangre humana como recurso terapéutico, se encuentra regulado por la Ley Nacional de Sangre N° 22.990<sup>1</sup>, DR N° 1338/2004<sup>2</sup> y, por los Anexos I y II de la Res. 797/2013<sup>3</sup> del Ministerio de Salud Pública de la Nación.

El art. 16 de esta Ley, establece que los profesionales médicos intervinientes en la prescripción con fines terapéuticos de la sangre humana, componentes y derivados están obligados a la utilización adecuada de los mismos, debiendo entenderse por ello a su empleo en directa correspondencia con las necesidades específicas de cada patología. En los casos de un diagnóstico dudoso que pudiera implicar un uso no apropiado o poco eficaz de la sangre humana, sus componentes y/o derivados, será obligatoria la consulta con un profesional especializado en Medicina Transfusional. A su vez, la reglamentación de este artículo (DR 1338/2004) establece que a los fines de la utilización adecuada del recurso sangre humana, en toda prescripción terapéutica deberá intervenir obligatoriamente un profesional médico especializado del Servicio de Hemoterapia. Las funciones del médico Especialista en Hemoterapia o sus equivalentes, así como los registros administrativos que se generen, serán consignadas en las Normas Administrativas y Técnicas que dicte la Autoridad de Aplicación<sup>4</sup>. La reglamentación del art. 16 se refiere a que en toda prescripción terapéutica del recurso sangre humana, debe intervenir **OBLIGATORIAMENTE** un médico hemoterapeuta.

<sup>1</sup> B.O. N° 25.313 del 2 de diciembre de 1983.

<sup>2</sup> B.O. N° 30.497 del 1 de octubre de 2004.

<sup>3</sup> B.O. N° 32.677 del 11 de julio de 2013.

<sup>4</sup> Sin resaltado en el original.

La Res. 797/2013 (Normas Administrativas y Técnicas, Especialidad Hemoterapia), establece claramente todos los lineamientos que deben cumplirse durante un acto tan importante como es el de la donación de sangre, tanto para uso homólogo como autólogo. La auto-reserva de sangre se encuentra prevista en los art. 54 y 56 de la Ley 22.990. En efecto, allí puede leerse: Art. 54. - La auto-reserva de sangre es la extracción que se le efectúe a una persona para proceder a su guarda, custodia y conservación, con el fin de serle oportunamente transfundida a la misma en caso de necesidad...; Art. 55. -La relación existente entre el dador-paciente y el establecimiento o ente responsable de la guarda de su sangre y/o componentes dentro del término de período útil de la sangre, se regirá de acuerdo con lo establecido en el Código Civil para la figura del depósito regular...; Art. 56. - Las constancias legales que deberán hacerse efectivas como también las condiciones de conservación, utilización, baja y/o descarte al término del período útil de la sangre y/o sus componentes, serán establecidos por la reglamentación de la presente ley. La reglamentación del art. 56, establece que las extracciones de auto reserva de sangre autóloga requieren la solicitud de interconsulta por parte del médico del paciente al médico responsable del Servicio de Hemoterapia, así como el consentimiento informado del "donante-paciente". Las unidades deberán ser rotuladas con la leyenda "Exclusivamente para Transfusión Autóloga" y empleadas sólo para este propósito. Las unidades autólogas no deben ser utilizadas como homólogas. Las unidades de sangre extraídas para trasfusiones autólogas deberán tener un circuito independiente del circuito de las unidades para transfusión homóloga, y deberán ser registradas en el Libro de Ingresos y Egresos del servicio. Alcanzada la fecha de vencimiento y sin posibilidades de administración al "donante-paciente", deberá darse a las unidades de sangre el destino previsto en el art. 24 de la Ley,

Por lo expuesto, es deber de los profesionales médicos velar por el cumplimiento de la normativa vigente en relación con el recurso sangre humana. Asimismo surge del articulado de la ley la obligación de realizar las pruebas serológicas para infecciones transmisibles por sangre y las consideraciones para indicar o desestimar su utilización ante resultados reactivos.

Las diferentes ramas de la ciencia médica, cualquiera que sea, cuando utilice recursos de Hemoterapia, cuya prescripción, extracción, preparación, conservación y aplicación, aun cuando se destine a la misma persona que se le extrae (donante-paciente), son de responsabilidad y competencia científica del médico hemoterapeuta como parte del equipo de salud, conforme lo establece la Ley 22.990.

Las garantías de la ley se centran en la protección de los derechos de los pacientes. Desde la postura bioética principalista deben priorizarse la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia en la aplicación de este recurso terapéutico en pacientes.

Las normativas que deben respetarse a fin de cumplir con los resguardos bioéticos, en caso de realizarse investigación clínica, constituyen un escenario complejo en donde confluyen normas aplicables a la gestión de recursos, protección de datos, uso de la historia clínica, la investigación farmacológica y la biomédica.

Dentro del ámbito nacional debe considerarse lo expresado en la Ley 25.326, Ley Nacional de Protección de los Datos Personales (Habeas Data), la Ley 3301 del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Ley sobre la Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud y en la Res. 1480/2011 Guía para Investigaciones con Seres Humanos del Ministerio de Salud de la Nación.

Como referente internacional, debemos considerar fundamentalmente lo expresado por la Asociación Médica Mundial (WMA) en la "Declaración de Helsinki", Principios éticos para la Investigación que Involucra a Sujetos Humanos, en su última versión (2013).

### **Exigencias para la utilización del PRP en Argentina**

En este documento se marcan las garantías mínimas exigibles para el uso de este tipo de productos, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección

### **Personal responsable de la preparación del PRP**

Los médicos hemoterapeutas y o técnicos en hemoterapia supervisados por estos, deberán capacitarse para la preparación y uso del PRP.

Los médicos deberán determinar la indicación adecuada y las contraindicaciones para su uso, evaluando los riesgos-beneficios y las expectativas del tratamiento

### **Garantías de calidad**

Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes métodos para la obtención de PRP y es necesario establecer cuáles son las garantías mínimas de calidad que deben observarse durante la misma, con el objeto de que su administración no implique un riesgo para el receptor. .

El facultativo prescriptor y el médico hemoterapeuta interviniente serán los responsables de garantizar su cumplimiento. El método empleado para la obtención de PRP deberá cumplir con los estándares de calidad aplicables a los hemocomponentes, y como tal deberá ser evaluado su cumplimiento. Para ello se deberá solicitar una inspección de la autoridad jurisdiccional competente, que deberá verificar la adecuación de las instalaciones, de los procedimientos para su obtención y del cumplimiento del control de calidad del producto final.

### **Para cumplir con los estándares de calidad se recomienda:**

Entrevista previa: el donante-paciente será evaluado por médico especialista en Hemoterapia para determinar si el paciente reúne las condiciones para recibir tratamiento con PRP. Si bien estos productos son autólogos, existen pacientes con situaciones clínicas puntuales que impiden su obtención. Es recomendable realizar un cuestionario epidemiológico sobre antecedentes de enfermedades infecciosas.

Se deberá explicar al paciente que se realizarán controles serológicos para las infecciones transmisibles por sangre (HIV, VHB, VHC, HTLV 1-2, Brucelosis, VDRL, Chagas) y el producto obtenido será conservado entre 20-24°C, según lo indica la norma, lo que permitirá conocer el estado serológico antes de un efectuarse el procedimiento invasivo, y a su vez permite la pesquisa de infecciones no diagnosticadas con anterioridad.

La administración del producto se debe realizar respetando las condiciones de asepsia y bioseguridad aplicables a todo procedimiento invasivo. Si la obtención de producto se lleva a cabo en circuito abierto, no deben pasar más de 6 hs hasta su aplicación, y hasta 72-96 hs si la preparación es en circuito cerrado.

### **Garantías de trazabilidad**

Se deberán adoptar medidas precisas sobre control, vigilancia y trazabilidad, aunque es un producto autólogo.

Para cada donación, se deberán realizar las pruebas analíticas, y cumplir con los mismos requisitos estipulados para las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos. Estas pruebas deberán cumplir con las normativas vigentes para los Servicios de Hemoterapia, tanto en lo asistencial como en lo administrativo.

### **Garantías de farmacovigilancia**

Los profesionales de la salud tienen el deber de comunicar con celeridad a la autoridad jurisdiccional competente en farmacovigilancia, las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento. Dada la consideración de medicamento que tiene el PRP, esta obligación es extensiva a este tipo de productos. La notificación deberá cumplir con lo establecido para cualquier otro tipo de medicamento. Todas las sospechas de reacciones adversas atribuidas al procedimiento o producto de PRP, en el marco de un protocolo de investigación deberán ser notificadas al Comité de Ética interviniente, el que valorará sus características y deberá actuar en consecuencia.

### **Garantías de información**

Como se ha consignado anteriormente, el uso de cualquier medicamento está sujeto a la demostración de calidad, seguridad y trazabilidad. El paciente deberá recibir antes de iniciar el tratamiento con PRP una mínima información por escrito que le garantice el cumplimiento de los estándares de calidad, de los conocimientos científicos sobre la eficacia del PRP para la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada. Será responsabilidad del médico prescriptor garantizar que esta información mínima sea recibida por el paciente.

Como en todo procedimiento de transfusión autóloga, el donante-paciente deberá firmar una planilla de Información Consentida en la que autorice su realización.

### **Garantías sobre hemovigilancia**

Se debe realizar un análisis pormenorizado de las eventuales complicaciones por el uso de PRP y de esa manera mejorar las prácticas transfusionales. El objetivo es mejorar el registro y la calidad de los datos sobre los eventos adversos relacionados con las transfusiones y de esa manera garantizar el nivel más alto en lo que se refiere a la seguridad del paciente.

**Consideraciones finales:**

Debido a las leyes y normativas vigentes, y respetando el derecho de los pacientes, concluimos que el PRP es un medicamento (no industrializado) por lo cual sólo puede ser prescripto por un médico u odontólogo, y que a su vez es un hemocomponente autólogo por lo cual sólo puede ser preparado por un médico hemoterapeuta o personal técnico de la especialidad debidamente capacitado y supervisado por aquel, garantizando así la calidad y trazabilidad al mismo. De este modo, cualquier otro profesional médico no hemoterapeuta que lo obtenga o que promocione que lo hace, estará infringiendo las normas vigentes y habilita a la AAHI para su denuncia ante la correspondiente autoridad sanitaria jurisdiccional.

Aunque esta terapéutica es relativamente nueva, los resultados favorables demostrados mediante estudios científicos hacen que su implementación se lleve a cabo de manera progresiva en las distintas disciplinas médicas. Es, por lo tanto, necesario brindar las presentes recomendaciones a efectos de asegurar el éxito en los resultados por su aplicación. La administración del producto a un paciente se debe realizar respetando las condiciones de asepsia y bioseguridad aplicables a todo procedimiento invasivo. La administración del producto deberá llevarse a cabo dentro del tiempo estipulado en las normas de preparación.

Se deberán cumplir estrictamente con los registros escritos y garantizar la calidad de los datos relacionados con las transfusiones de PRP (esto deberá incluir desde la entrevista médica inicial, la obtención y preparación de producto, hasta la administración y la eventual aparición de una reacción adversa).

**Bibliografía:**

- 1- Baro Pazos F, Alonso C, Lopez S y colaboradores. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en plaquetas. 2013.
- 2- Nikolidakis Dimitris, DDS, Jansen Jhon: The Biology of platelet-Rich Plasma and its Application in Oral Surgery: Literature Review. Tissue Engineering: Part B 2008, 14, N°3.
- 3- Malhotra A, Pelletier M, Yu Walsh W: Can platelet rich-plasma improve bone healing?A comparison between the theory and experimental outcomes.Arch Orthop Trauma Surgery.2013,133:153-165.
- 4- Martinez-Zapata M Jose,Narti-Carvajal Arturo,Sola I,Bolivar I,Exposito J,Rodriguez L,Garcia J: Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review.Transfusion 2009,49:44-56
- 5- Alsousou J,Thompson M,Hulley P,Noble A,Willet K: The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery.2009,91-B:987-996
- 6- Paoloni J, De Vos R, Hamilton B, Murrell G, Orchard J: Platelet-Rich Plasma Treatment for ligament and tendon injuries.Clin J Sport Med.2011,21:137-145.
- 7- Boletin Oficial. N° 25.313 del 2 de diciembre de 1983.
- 8- Boletin Oficial. N° 30.497 del 1 de octubre de 2004.
- 9- Boletin Oficial. N° 32.677 del 11 de julio de 2013.
- 10- Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhom T, Schemitsch E, Ayeni O, Bhandari M: Efficacy of autologous platelet rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. J Bone Joint Surg Am 2012, 94:298-307.
- 11- Harmon K, Hanson R, Bowen J y colaboradores: Guidelines for the use of platelet rich plasma, presented by The International Cellular Medical Society. 2010. <http://www.cellmedicinesociety.org/icms-guidelines>
- 12-Wang Saegusa A, Cugat R, Ares O y colaboradores: Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. Arch Orthop Trauma Surg 2011, 131:311-317.
- 13- Joseph E Italiano y Elisabeth M Battinelli: New Alfa-granule Biology Reveals How Platelets May Regulate Angiogenesis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 35

14- Anitua E Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of preparation rich in growth factors (PRGF) in diferent medical fields. Biomaterials. 2007; 28: 4551-60

15- Kevy, S V., and Jacobson, M. S. Comparison of methods for point of care preparation of autologus platelet gel. J. Extra Corpor. Technol. 36: 28, 2004

16- Marx RE: Platelet concentrate: A strategy for accelerating and improving bone regeneration. In Bone Enginnering, pp 447-453, edited by J E Davies, University of Toronto, 2000

17- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele sr, Strauss je, Georgeff kr: Platelet-rich Plasma. Growth factor for enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85: 638-646, 1998

18- Randelli PS, Arrigoni P, Cabitza P, Volpi P, Maffulli N. Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair: A pilot study. Disabil Rehabil. 2008. 30: 1584-1589

Firmantes:

Dra. Nancy Dahne

Dr. Alejandro Fernández Garcés

Dra. Estela Gonzalez

Dr. Hector Hendler

Dr. Silvio Rosell

Dr. Walter Scordo

Dr. Gerardo Speroni

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, enero de 2014.