

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

SELEXIPAG (▼UPTRAVI®): CONTRAINDICADO EL USO CONCOMITANTE CON INHIBIDORES POTENTES DEL CITOCROMO CYP2C8, COMO, POR EJEMPLO, GEMFIBROZIL

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios de que se contraindica el uso concomitante de Uptravi® (selexipag) con inhibidores potentes del citocromo P450 2C8 (CYP2C8) (p.ej., gemfibrozilo), ya que los datos indican que puede aumentar 11 veces la exposición al metabolito activo de selexipag, incrementando el riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8 (p.ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) o se suspende la administración de este último.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las recomendaciones de uso del medicamento **selexipag** (Uptravi®) con motivo de las potenciales interacciones farmacológicas debido a su perfil de metabolismo a nivel del citocromo P 2C8 (CYP2C8).

Selexipag es un medicamento de reciente comercialización, indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). También está indicado en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.

Tanto **selexipag** como su metabolito activo (ACT-333679), que es aproximadamente 37 veces más potente, son agonistas del receptor de la prostaciclina (IP). La estimulación del receptor IP mediada por ambos provoca efecto vasodilatador, antiproliferativo y antifibrótico.

La farmacocinética de **selexipag** y de su metabolito activo ha sido investigada en varones sanos, en presencia de **gemfibrozilo**, un inhibidor potente del CYP2C8. Los resultados de ese estudio mostraron que mientras la exposición a **selexipag** aumentó aproximadamente 2 veces, la exposición a su metabolito activo lo hizo aproximadamente 11 veces.

En este estudio, el número y la intensidad de las reacciones adversas notificadas tras la administración concomitante de **selexipag** y **gemfibrozilo** fueron superiores (20/20 [100% de los sujetos]) a las notificadas tras la administración únicamente de selexipag (15/20 [75,0% de los sujetos]). Este hecho resulta consistente con el aumento en la exposición al metabolito activo, el principal contribuyente de los efectos farmacodinámicos de **selexipag**.

Por tanto, este aumento en la exposición al metabolito activo, puede tener como resultado la aparición de reacciones adversas que pueden conducir a la interrupción del

tratamiento. En base a ello se ha *contraindicado el uso concomitante* de **selexipag** e inhibidores potentes del CYP2C8 (p.ej., **gemfibrozilo**).

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados del CYP2C8 (p.ej., **clopidogrel**, **deferasirox**, **teriflunomida**) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo, pero se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado de CYP2C8 o se suspende la administración de este último.

En cuanto al uso junto con inductores del CYP2C8, en este mismo estudio en varones sanos se observó que el uso concomitante de **rifampicina** y **selexipag**, no afecta a la exposición a este último, pero reduce a la mitad la exposición al metabolito (ACT-333679). Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de selexipag si se usa de forma concomitante con rifampicina u otros inductores del CYP2C8 (p.ej. **carbamazepina**, **fenitoína**, **efavirenz**, **hierba de S. Juan-Hypericum perforatum**).

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las recomendaciones de uso establecidas en la ficha técnica de Uptravi® y en particular, en cuanto a las interacciones con otros medicamentos que puedan suponer un ajuste de dosis. En **España** se encuentran actualmente autorizados los siguientes medicamentos que contienen los fármacos mencionados anteriormente, en la **tabla 1**:

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ▼Uptravi (selexipag): contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes del citocromo P450 2C8 (p.ej., gemfibrozilo). Nota informativa MUH (FV) n° 5/2017, 14 de junio de 2017. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_04-2017-factor-VIII.htm

RIESGO DE REACCIONES DÉRMICAS GRAVES CON PREPARADOS TÓPICOS QUE CONTIENEN MENTOL: AGENCIA DE CANADÁ ADVIERTE DEL RIESGO

La Agencia de Canadá (Health Canada) advierte del riesgo de reacciones graves, pero infrecuentes, como dolor, hinchazón o formación de ampollas al utilizar productos con mentol. Si se presentan, se recomienda suspender su utilización, y acudir a atención médica.

La agencia reguladora de Canadá, *Health Canada*, ha informado³ en febrero de 2017, que ha realizado una revisión de los casos recibidos y de la información existente, y estableció un vínculo entre el uso de cremas tópicas (en la piel) que contienen mentol y el riesgo de sufrir quemaduras cutáneas, raras pero graves¹.

TABLA 1. MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON SELEXIPAG

| Principio activo (DCI) | Medicamento |
|---|---|
| Carbamazepina | Tegretol®, y EFG |
| Clopidogrel | Agrelan®, Grepid®, Iscover®, Maboclop®, Plavix®, Vatoud®, Zyllt® y EFG. En asociación con AAS: Duoplavin® y EFG |
| Deferasirox | Exjade® |
| Efavirenz | Sustiva® y EFG. |
| Fenitoina | Epanutin®, Sinergina® y EFG |
| Gemfibrozilo | Polid®, Trialmin®, y EFG |
| Hierba de S. Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) | Arkocapsulas Hiperico®, Hiperico Arkopharma®. En asociación: Neurapas® |
| Rifampicina | Rifaldin®, Rimactan®. En asociación: Rifater®, Rifinah®, Rimstar®. |
| Teriflunomida | Aubagio® |

El mentol es un terpeno que se extrae de las plantas de *Menta arvensis* y *Menta piperita*. También se puede obtener a través de síntesis química por hidrogenación del timol. El mentol se utiliza en multitud de preparados tópicos, así como en dentífricos, descongestionantes y productos alimenticios (caramelos, chicles, entre otros). Tiene propiedad antiséptica, analgésica, antiinflamatoria y antipruriginosa (anti-picazón).

El mecanismo de acción del mentol se basa en la actuación sobre los receptores TRPM8 (*Transient receptor potential cation channel subfamily melastatin member 8*) o receptores del frío. Estos receptores forman parte de una gran familia de proteínas que tiene función como canales iónicos, los cuales cuando se activan pueden dejar entrar a la célula iones Ca^{+2} o Na^{+} . Todo ello se traduce en la despolarización de la membrana celular y la generación de un potencial de acción, responsable de la respuesta producida por el mentol².

Ya en 2013, *Health Canada* realizó una primera revisión con el fin de evaluar el riesgo de quemaduras, poco frecuentes, pero graves, en preparados que contienen **mentol**, **salicilato de metilo** o **capsaicina**, en la cual solicitó información adicional de seguridad a los fabricantes de productos de alguna de estas sustancias.

En la actual revisión realizada por la misma agencia se ha establecido una relación entre el uso de **cremas con mentol** y **quemaduras en la piel** poco frecuentes, pero no se logra asociar la misma conclusión a **salicilato de metilo** y **capsaicina** utilizados individualmente. La Agencia de Canadá ha recibido informes sobre 29 casos de quemaduras graves asociadas al uso de productos que utilizan el **mentol**, **salicilato de metilo** o **capsaicina**, de los cuales 7 contenían solo **mentol** y 19 que incluían **mentol** y **salicilato de metilo** en conjunto. El gobierno de Canadá ha tomado la decisión de actualizar la norma de etiquetado en estos productos para informar a la población sobre el posible riesgo potencial al que están expuestos¹.

■ RECOMENDACIONES

Deben leerse con detalle los prospectos de estos medicamentos antes de empezar a utilizarlos. Si al utilizar preparados con **mentol** sufre reacciones adversas como **dolor**, **hinchazón** o **formación de ampollas** se recomienda suspender su uso, acudir al médico y notificarlo al Programa Nacional de Farmacovigilancia. En España, los medicamentos que existen con mentol se describen en la **tabla 2**.

Referencias

2. **Health Canada**. Recalls and alerts. Health Canada safety review finds risk of serious skin burns with over-the-counter topical pain relievers containing menthol. [Fecha de consulta: 10 marzo de 2017]. <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/62178a-eng.php>.
3. **Eccles, R**. Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol*. 1994; 46(8): 618-30.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE DECIDE EL COMITÉ EUROPEO PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA (PRAC)

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en la información autorizada de las fichas técnicas y de los prospectos de los medicamentos europeos por motivos de seguridad. Una vez que se revisan y evalúan, de forma colaboradora entre todas las agencias nacionales, los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS, en inglés PSUR), se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios acordados en el PRAC.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado e informado¹ sobre los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **tabla 3**. Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

Referencias

4. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS, mayo 2017, páginas 7 a 9. https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/mayo/docs/boletin-mensual-MUH_mayo-2017.pdf

TABLA 2. MEDICAMENTOS CON MENTOL EN ESPAÑA

| Medicamentos | Composición |
|---|--|
| MENTOBOX POMADA | ALCANFOR, ESENCIA CEDRO, TIMOL, SALICILATO METILO, CINEOL, MENTOL, TREMENTINA DE VENECIA |
| RADIO SALIL ANTIINFLAMATORIO CREMA | SALICILICO ACIDO, SALICILATO METILO, NICOTINATO METILO, MENTOL, ALCANFOR |
| RADIO SALIL SPRAY SOLUCION PARA PULVERIZACION CUTANEA | SALICILATO DIETILAMINA, MENTOL, ALCANFOR |
| REFLEX GEL | SALICILATO METILO, MENTOL, ESENCIA TREMENTINA, ALCANFOR |
| REFLEX SPRAY SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN CUTÁNEA | ESENCIA TREMENTINA, ALCANFOR, MENTOL, SALICILATO METILO |
| RUSCUS LLORENS POMADA | ZINC OXIDO, LEVOMENTOL, RUSCOGENINA, CINCOCAINA HIDROCLORURO, PREDNISOLONA |
| TERMOSAN PASTA CUTANEA | CAPSICUM OLEORRESINA, MENTOL, SALICILATO METILO, ALCANFOR, SALICILICO ACIDO, ESENCIA TREMENTINA, LAVANDA, ESENCIA TOMILLO, ESENCIA EUCALIPTO |
| VAPORUB POMADA | TIMOL, ESENCIA EUCALIPTO, ESENCIA TREMENTINA, MENTOL, ALCANFOR |
| VASELINA MENTOLADA ORRAVAN 20 mg/g POMADA | MENTOL |

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

| Fármaco (medicamento/s) | Problema de seguridad (RAM) | Comentarios y recomendaciones |
|---|--|--|
| Ácido zoledrónico (EFG) | Osteonecrosis en otras localizaciones | Adicionalmente a la osteonecrosis de mandíbula, se han notificado casos esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones (incluyendo la cadera y el fémur), principalmente en pacientes adultos con cáncer tratados con ácido zoledrónico. |
| Anagrelida (Xagrid®) | Hipertensión pulmonar | Se han notificado casos de hipertensión pulmonar en pacientes tratados con anagrelida. En base a ello, antes de iniciar el tratamiento con anagrelida y durante el mismo, se deberá evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. |
| Bedaquilina (aún no está comercializado) | Interacción con otros medicamentos | Los datos publicados en pacientes tratados con bedaquilina como parte del tratamiento de la tuberculosis resistente, y con tratamiento antirretroviral concomitante basado en lopinavir/ritonavir, han mostrado que la exposición a bedaquilina (AUC), por encima de 48 horas, se incrementó aproximadamente en 2 veces. Es importante destacar, que no se recomienda realizar cambios en la dosis de bedaquilina en caso de tratamiento concomitante con lopinavir/ritonavir u otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir para el VIH. No hay datos que avalen el uso de una dosis más baja de bedaquilina en estas circunstancias. |
| Brentuximab vedotina (Adcetris®) | Reactivación del citomegalovirus | Tras haberse llevado a cabo una revisión, tanto de los casos notificados, como de los datos procedentes de los ensayos clínicos y de la literatura científica al respecto, se ha concluido que existe una asociación entre la administración de brentuximab vedotina y la infección por citomegalovirus o su reactivación. Esta reacción adversa será incluida en la información de producto. |
| Daptomicina (Cubicin®) | Neumonía organizativa | Se ha identificado neumonía organizativa como nueva reacción adversa asociada al tratamiento con daptomicina. |
| Denosumab (Prolia®, Xgeva®) | Osteonecrosis del conducto auditivo externo | Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo (OCAE) con el uso de denosumab. El mecanismo subyacente se considera similar al de la osteonecrosis mandibular. Los posibles factores de riesgo para el desarrollo de OCAE incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de OCAE en pacientes que reciben denosumab y presentan síntomas auditivos como infecciones crónicas de oído. |
| Dulaglutida (Trulicity®) | Reacción anafiláctica, hipersensibilidad y angioedema | Se han identificado, reacción anafiláctica, angioedema e hipersensibilidad, como nuevas reacciones adversas asociadas al tratamiento con dulaglutida. |

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

| Fármaco (medicamento/s) | Problema de seguridad (RAM) | Comentarios y recomendaciones |
|--|--|---|
| Finasterida (Aloxcare®, Arahormo®, Capikern®, Celganol®, Lambdaxel®, Litace®, Maxpil®, Normomale®, Predser®, Propecia®, Proscar®) | Alteraciones del estado de ánimo y depresión | Se han notificado casos de alteraciones del estado de ánimo, incluido estado de ánimo deprimido, depresión y con menor frecuencia ideación suicida, en pacientes tratados con finasterida 5 mg. Se incluirá esta información en la sección de advertencias de la ficha técnica del medicamento junto con la recomendación de supervisar a los pacientes en relación con la aparición de síntomas psiquiátricos y si estos ocurren, indicarles que busquen consejo médico. |
| Guanfacina (Intuniv®) | Disfunción eréctil | Se ha identificado disfunción eréctil como nueva reacción adversa asociada al medicamento. |
| Insulinas | Riesgo potencial de errores de medicación asociados al uso de plumas precargadas y cartuchos, conducentes a un control glucémico inadecuado | En noviembre de 2016 se publicó una alerta de seguridad en el Reino Unido, que informaba sobre el riesgo que comporta la extracción de la insulina de las plumas o de los cartuchos desechables. Los profesionales sanitarios ingleses advirtieron a las autoridades sanitarias de que en la información de producto de algunos medicamentos que contienen insulina, se permite la extracción de solución del cartucho o la pluma con una jeringa e inyectarla directamente al paciente. Esta práctica aumenta el riesgo de errores de medicación y puede provocar una falta de control glucémico en el paciente. Se incluirá en la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos que contengan insulina, que nunca se debe utilizar una jeringa para retirar insulina de una pluma precargada, de un cartucho o de una bomba. |
| Naltrexona/Bupropión (Mysimba®) | Hepatotoxicidad e ideación suicida | Durante el periodo posautorización se han notificado casos de elevación de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes tratados con naltrexona/bupropión y acontecimientos suicidas (incluyendo la ideación suicida) en pacientes de todas las edades. Esta información se incluirá en las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica del medicamento. |
| Pembrolizumab (Keytruda®) | Sarcoidosis | Se ha identificado sarcoidosis como nueva reacción adversa asociada a la administración de pembrolizumab. |
| Regorafenib (Stivarga®) | Deshidratación | Se ha identificado deshidratación como nueva reacción adversa asociada a la administración de regorafenib. |
| Rivaroxaban (Xarelto®) | Reacciones dermatológicas | Durante la experiencia posautorización se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis Epidérmica Tóxica, asociados a la administración de rivaroxaban. Se ha observado que la mayor parte de estas reacciones tuvieron lugar en las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban ante los primeros indicios de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o aparición de cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas. |
| Telbivudina (Sebivo®) | Acidosis láctica | Durante la fase posautorización, se han notificado casos raros de acidosis láctica asociados a la administración de telbivudina. Estos casos se presentaron de forma más frecuente, derivados de otras condiciones clínicas graves (por ejemplo rabdomiólisis) y/o asociados con eventos musculares (por ejemplo, miopatía, miositis). Algunos de los casos derivados de otras condiciones clínicas se asociaron con cuadros de pancreatitis, insuficiencia hepática/esteatosis hepática e insuficiencia renal. Se han notificado desenlaces mortales en pacientes con acidosis láctica derivada de cuadros de rabdomiólisis. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados. |
| Teriflunomida (Aubagio®) | EPI y nuevas reacciones adversas | Se han notificado casos, tanto de novo como de empeoramiento, de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con teriflunomida durante la etapa posautorización del medicamento. Los síntomas pulmonares, de nueva aparición o exacerbación, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de realización de exploraciones complementarias, según proceda. Si fuera necesaria la interrupción del tratamiento, se debe considerar el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada. Asimismo, se han identificado como nuevas reacciones adversas asociadas a las administraciones de teriflunomida, hepatitis aguda, trastornos de las uñas y astenia. |

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

| Fármaco (medicamento/s) | Problema de seguridad (RAM) | Comentarios y recomendaciones |
|--------------------------|--------------------------------|--|
| Trabectedina (Yondelis®) | Síndrome de fuga capilar (SFC) | Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) con trabectedina. En caso de desarrollar síntomas de SFC, tales como edema sin causa aparente con o sin hipotensión, el médico debe reevaluar la concentración de albúmina sérica y que la disminución rápida de la concentración de albúmina sérica podría indicar SFC. En caso de confirmarse el diagnóstico, y tras excluir otras posibles etiologías, el médico debe interrumpir el tratamiento con trabectedina e iniciar tratamiento adecuado para el SFC. |

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

NUEVO MÉTODO: se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **“CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.