

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 6, núm. 1 · enero – mayo de 2023



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Gestión de antídotos e iniciativas europeas.
- Presentación de la *Guía de antídotos para los centros de urgencias de atención primaria de Cataluña*.

Gestión de antídotos e iniciativas europeas ■

Raquel Aguilar Salmerón. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.

Eduarne Fernández de Gamarra Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

■ Introducción

La disponibilidad cualitativa y cuantitativa de los antídotos es un reto global y, a pesar de que existen diferencias importantes entre países, en general, se observan deficiencias a nivel internacional. En el año 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó las *Guidelines for establishing a poison center*, dedicando un capítulo a analizar la problemática en la disponibilidad de los antídotos y a describir algunos enfoques prácticos para mejorarla.¹

Entre los factores que contribuyen a estas deficiencias se identifican los desincentivos para el desarrollo de nuevos antídotos y el elevado coste del mantenimiento de un stock adecuado para algunos

de ellos. Una estrategia posible sería potenciar el desarrollo y registro de nuevos antídotos, con medidas como el reconocimiento de los antídotos como “medicamentos huérfanos”. De esta forma, el procedimiento de registro es menos exhaustivo y se requiere a los fabricantes que recopilen datos clínicos sobre el uso de los antídotos después de la comercialización, como condición para su aprobación definitiva.

Muchos de los antídotos y antivenenos cumplen la definición de medicamentos esenciales de la OMS. Los fármacos de esta categoría han sido seleccionados frente a otros según su relevancia para la salud pública, la evidencia de eficacia y seguridad, y aspectos de eficiencia.

Por otro lado, también existen factores económicos, como son los costes relacionados con el desarrollo de los antídotos, su adquisición y su utilización. En este sentido la OMS propone incentivar la investigación sobre nuevos antídotos en intoxicaciones menos comunes o para aquellas que se producen en países o regiones con bajos ingresos. Al realizar cualquier estudio farmacoeconómico es importante valorar todos los costes relacionados con la atención al paciente y considerar que la utilización de antídotos de alto impacto económico puede evitar costes relacionados con la hospitalización y otros

tratamientos. También es crucial plantear medidas para optimizar la disponibilidad y la coordinación entre centros para mejorar la gestión y evitar desechar antídotos que caducan sin ser utilizados.

La cooperación de las autoridades sanitarias con los centros nacionales de toxicología y con expertos en toxicología clínica es fundamental para que los antídotos importados en cada país puedan satisfacer las necesidades locales. Por otro lado, en determinados casos también se puede considerar la fabricación local en las farmacias de los hospitales. Según las directrices de la OMS, el almacenamiento centralizado es un enfoque práctico y económico. Las autoridades sanitarias deberían organizar este “banco” central de antídotos de manera que cualquier paciente intoxicado pudiera recibir un antídoto en el momento adecuado. Los antídotos que se utilicen con frecuencia o que deban administrarse rápidamente deberían estar disponibles en todos los hospitales, mientras que el resto podrían almacenarse en un lugar centralizado.

Los factores que, según la OMS, se deben considerar para decidir la ubicación de los antídotos son:

- El tamaño del país y el área que cubrirá el depósito.
- La densidad de población.
- La incidencia de intoxicaciones que requieren medidas terapéuticas especiales y/o antídotos.
- Las actividades sociales y económicas de la región que pueden estar asociadas a un alto riesgo de intoxicación.
- La distancia entre los hospitales y centros sanitarios y el depósito.
- Las comunicaciones (por ejemplo, carreteras y servicios aéreos) entre el depósito y los hospitales o centros sanitarios.
- Comparación entre el coste de los antídotos y su desperdicio por motivos de caducidad y el coste del transporte en caso de emergencia.

■ Disponibilidad de antídotos a nivel mundial

Son varios los países (o zonas geográficas más delimitadas dentro de un país) que, en los últimos años, han realizado estudios de disponibilidad de antídotos. La metodología es heterogénea, pero en todos ellos los resultados que han obtenido son mejorables.

Uno de los primeros estudios realizados es el de Dart² y colaboradores, en el año 1996, en el que quisieron analizar si algunos antídotos (suero antiofídico polivalente, hidroxocobalamina, deferoxamina, anticuerpos antidigoxina, etanol, naloxona, pralidoxima y piridoxina) estaban disponibles en los hospitales norteamericanos de Colorado, Montana y Nevada que atendían urgencias. Los resultados mostraron que solo uno de los 108 centros que respondieron tenía una cantidad óptima de los ocho fármacos y observaron una gran variabilidad en el número de centros con un stock óptimo para cada antídoto. Además, identificaron que el tamaño del hospital y la no existencia de guías específicas con recomendaciones de disponibilidad eran predictores independientes de una dotación insuficiente. En los años siguientes, en otras zonas de América del Norte se realizaron distintas investigaciones similares a la que se ha descrito, como un estudio realizado en Massachusetts, publicado en 1997, y otro en Ontario, de 2001.

La disponibilidad de antídotos ha sido también objeto de preocupación y tema de estudio en Nueva Zelanda.³ En un trabajo publicado en 2015, en el que revisaron la dotación de 61 antídotos en 24 hospitales, se puso de manifiesto que había problemas de disponibilidad con algunos de ellos. Igual que en otros estudios, la variabilidad en la dotación según el fármaco era amplia, y únicamente las cantidades de dos de ellos (N-acetilcisteína y octreotida) eran adecuadas en todos los centros para cubrir las necesidades de un paciente en 24 horas. También observaron que se seguía disponiendo de productos en desuso, mientras que otros fármacos con eficacia demostrada no estaban disponibles, y estimaron que el impacto económico de las pérdidas en productos caducados era considerable. En este

sentido, se proponía como posible solución la elaboración de guías nacionales y la creación de una base de datos que permitiera reorganizar y optimizar los stocks.

En otros continentes, como África o Asia, en países con sistemas de salud muy diferentes a los de nuestro entorno, también hay experiencias de estudio de las dotaciones de antidotos. En un estudio realizado en Sudáfrica⁴ observaron que ninguno de los 58 hospitales que respondió a la encuesta disponía de los 40 antidotos por los que se preguntaba, siendo los hospitales terciarios los que presentaban mejores dotaciones, con un 67% de los antidotos disponibles. Se estudió únicamente la disponibilidad cualitativa y se identificaron como posibles causas del problema, igual que se ha visto en otros ejemplos, la ausencia de unas guías o recomendaciones nacionales. A la vez proponían, como medidas de mejora, el trabajo conjunto con las administraciones, los centros de toxicología y la OMS para poder establecer unas recomendaciones antidóticas y asegurar su cumplimiento. En otros países, como India (región de Punjab), China, Malasia y Líbano, también se han localizado estudios similares, con resultados en la misma línea que los descritos hasta ahora.

Para terminar el recorrido internacional es interesante repasar la situación en Europa. Se han realizado estudios en países como Italia, Grecia, España y Reino Unido.⁵ En este último cuentan con guías sobre disponibilidad desde el año 1984, pero en un estudio realizado en el año 2000 detectaron que el grado de cumplimiento no era óptimo y que muchos profesionales no estaban familiarizados con ellas o no las conocían. Las recomendaciones se revisaron y se publicó una actualización en 2006, realizada por el *Joint National Poisons Information Service* y el *College of Emergency Medicine*. Establecieron una lista de 28 antidotos y, tras realizar una consulta en 224 hospitales, detectaron que la disponibilidad de los usados con poca frecuencia no era la adecuada. La guía se ha ido actualizando –la última versión es del 2017–; y, en la última consulta realizada, se observó una discreta mejoría, en cuanto al cumplimiento de las recomendaciones, que seguía siendo insuficiente.

■ Estrategias adoptadas por algunos países europeos para la gestión de los antidotos

Para poder garantizar una correcta disponibilidad de antidotos en los distintos ámbitos en los que puede ser necesario atender a un paciente intoxicado, hay varios elementos clave. En primer lugar, es importante disponer de unas recomendaciones cualitativas y cuantitativas, tener acceso a los distintos medicamentos –enfrentando los problemas de adquisición que pueden presentar algunos de ellos– y, por otro lado, contar con herramientas que ayuden a optimizar los stocks. Todo esto es de vital importancia, teniendo en cuenta que una dotación incorrecta puede comprometer los resultados en salud de los pacientes intoxicados.

Por todo ello, se han puesto en marcha distintas iniciativas en los países de nuestro entorno, con el objetivo de mejorar la gestión de los antidotos. En una encuesta realizada a farmacéuticos de hospital de distintos países europeos –trabajo no publicado– se ha comprobado que varios países disponen de recomendaciones nacionales sobre dotación de antidotos, aunque es posible que difieran en cuanto a los fármacos a incluir o los criterios seguidos a la hora de establecer recomendaciones cuantitativas.

También se han identificado iniciativas como los stocks centralizados de algunos antidotos, en algunos casos gestionados por los hospitales y en otros por la Administración o por centros de toxicología, en aquellos países en los que existe esta figura.

En cuanto a las iniciativas que pueden ayudar a optimizar los stocks y mejorar la disponibilidad, una de ellas es contar con una “Red de antidotos”, entendida como una herramienta *on line* que permita comunicar a los distintos centros, facilitando la información sobre los stocks disponibles de antidotos. En Finlandia, Eslovaquia y Estonia disponen de una herramienta con estas características, igual que en España existe la “Red de Antidotos”.

La **Red de Antídotos española** entró en funcionamiento en julio de 2015 en Cataluña y, durante los siguientes años, ha ido implementándose en otras comunidades autónomas con la finalidad de acabar creando una “red nacional de antídotos” gestionada por los propios servicios de farmacia hospitalarios.

A pesar de que la Red de Antídotos ha supuesto una mejora en la gestión de los antídotos en España, el reto pendiente es poder garantizar una dotación adecuada de determinados antídotos de elevado coste. Las directrices de la OMS van encaminadas a que las autoridades de cada país promuevan su disponibilidad en base a sus necesidades. En este sentido, en Cataluña, el Departamento de Salud, en colaboración con el Grupo de Trabajo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica, publicó en 2016 la *Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña*, un documento de ayuda para que los servicios de farmacia de los hospitales pudiesen adaptar sus botiquines a las recomendaciones actuales.⁶ Sin embargo, el coste del mantenimiento de un stock adecuado de ciertos antídotos sigue siendo una barrera y un estudio reciente de disponibilidad realizado en 2021 sigue mostrando deficiencias para estos antídotos en los hospitales catalanes.

La creación de depósitos centrales para determinados antídotos mediante el trabajo coordinado con las autoridades sanitarias puede ser una estrategia para optimizar y mejorar la disponibilidad, lo cual puede repercutir sobre la atención a los pacientes intoxicados y sobre los resultados en su salud.

■ Referencias bibliográficas

¹ Guidelines for establishing a poison centre. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/18-01-2021-who-guidelines-for-establishing-a-poison-centre> [Consulta: enero 2023]

² Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA*. 1996;276:1508-10.

³ Fountain JS, Sly B, Holt A, MacDonell S. Availability of antidotes, antivenoms, and antitoxins in New Zealand hospital pharmacies. *N Z Med J*. 2015;128:23-33.

⁴ Wium CA, Hoffman BA. Antidotes and their availability in South Africa. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47:77-80.

⁵ Harnett JT, Vithlani S, Sobhdam S, Kent J, McClure L, Thomas SH, et al. National audit of antidote stocking in UK emergency departments. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28:217-22.

⁶ Broto-Sumalla A, Rabanal-Tornero M, García-Peláez M, Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, Martínez-Sánchez L, Gaspar-Caro MJ, Nogué-Xarau S; Availability of antidotes in 70 hospitals in Catalonia, Spain; *Med Clin (Barc)*. 2018;150 (1):16-9.

Presentación de la *Guía de antídotos para los centros de urgencias de atención primaria de Cataluña* ■

Àngels Gispert Ametller. Grupo de Trabajo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC).

■ Introducción

Los profesionales que dan asistencia en los centros de urgencias de atención primaria (CUAP) aplican una alta intensidad diagnóstica para resolver la mayoría de situaciones atendidas y pueden realizar la actuación inicial en situaciones graves y emergencias hasta la derivación a un centro hospitalario. Por este motivo, pueden ser el primer punto de atención al paciente intoxicado, realizando el diagnóstico y aplicando un tratamiento. Aunque la mayoría de intoxicaciones sólo necesitarán un tratamiento de apoyo o sintomático, a veces, será necesaria la administración de un antídoto.

En algunos casos, la asistencia inicial que se realizará al paciente intoxicado a nivel de las urgencias de atención primaria será suficiente para resolver la intoxicación, pudiendo dar de alta al paciente. En los casos más graves, que requieran una asistencia hospitalaria posterior, la administración precoz del antídoto puede mejorar el manejo y el pronóstico del paciente intoxicado.

La mejora en la disponibilidad de antídotos en todos los niveles de la atención sanitaria se engloba dentro de las estrategias promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Con esta premisa, durante las últimas décadas, se han publicado varias recomendaciones de expertos sobre qué antídotos tenían que formar parte de los botiquines de los diferentes dispositivos sanitarios.

Las recomendaciones CALITOX-2006,² hechas por un grupo de expertos en toxicología clínica del Estado español el año 2006, aportaban la lista de principios activos que tendrían que estar presentes en

diferentes ámbitos sanitarios, incluido el ámbito de la atención primaria.

El Grupo de Trabajo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (GTA-SCFC), en colaboración con el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, el año 2016 publicó la *Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña*, actualizada durante el año 2022, y que incluye 41 fármacos con indicación antidotica.³

El mismo Grupo de Trabajo elaboró un estudio para conocer si los CUAP, como primer punto de atención al paciente intoxicado, disponían de los antídotos y productos de descontaminación necesarios para poder iniciar una terapia antidotica. A raíz de los resultados de este estudio en el ámbito de los CUAP, se valoró la necesidad de publicar un documento de recomendaciones actualizadas de disponibilidad, cuantitativa y cualitativa, para estos centros. Eso se materializó con la *Guía de antídotos para los centros de urgencias de atención primaria de Cataluña*,⁴ publicada en enero de 2023.

■ Metodología

Conscientes de las particularidades de las urgencias que se atienden en este nivel asistencial, y a partir de la lista de 41 antídotos que forman parte de la *Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña*, se ha hecho una revisión de cada producto, valorando aspectos como el perfil de los pacientes que consultan los CUAP, la gravedad del envenenamiento, así como la urgencia en la administración de cada fármaco.

El GTA-SCFC recomienda que la dotación de antídotos para los CUAP tendría que incluir diez de estos fármacos con indicación antidotica, y también un producto de descontaminación digestiva, el carbón activado.

Para cada uno de los productos se ha realizado una ficha que describe la presentación más habitual para cada uno de ellos, las principales indicaciones toxicológicas, la posología para pacientes adultos y pediátricos, y la disponibilidad recomendada en los CUAP. Para valorar la disponibilidad cuantitativa de cada fármaco se define la variable TPI (tratamiento

paciente inicial) como la cantidad máxima de antídoto necesaria para poder instaurar un tratamiento inicial en un paciente adulto de 70 kg en un ámbito de urgencias de atención primaria.

■ **Guía de antídotos para los centros de urgencias de atención primaria de Cataluña**

Publicada y **accesible** en enero de 2023, consta de diferentes apartados que describen la problemática de la disponibilidad de antídotos a escala mundial, las recomendaciones actualizadas, así como una ficha para cada uno de los productos que forman parte de ella y que se resumen en la tabla 1. A diferencia de la *Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña*, en esta Guía se ha incluido el carbón activado como único producto de descontaminación digestiva que tendría que estar incluido en el botiquín de antídotos de los CUAP.

Tabla 1. Recomendaciones de disponibilidad de antídotos y productos de descontaminación digestiva para los CUAP

Antídoto	TPI	Disponibilidad CUAP
Atropina	20 mg	20 ampollas de 1 mg/1 ml
Bicarbonato	100 ml	10 ampollas de 1 M/10 ml
Biperideno	20 mg	4 ampollas de 5 mg/1 ml
Fitomenadiona	10 mg	1 ampolla de 10 mg/1 ml
Flumazenil	1,5 mg	2 ampollas de 1 mg/10 ml o 3 ampollas de 0'5 mg/5 ml
Glucagón	10 mg	10 jeringas de 1mg
Gluconato de calcio	60 ml	6 ampollas de 10 ml (10%)
Glucosa hipertónica	19,8 g	5 ampollas al 33% 10 ml
Naloxona	4 mg	10 ampollas de 0'4 mg/1 ml
Sulfato de protamina	50 mg	1 vial de 50 mg/5 ml
Carbón activado	50 g	2 frascos de 25 g o 1 frasco de 50 g

A continuación, hacemos un pequeño resumen de cada uno de los productos incluidos en la Guía.

Atropina

*Indicada en los pacientes que presentan sintomatología colinérgica secundaria a intoxicaciones por fármacos como la pilocarpina o la rivastigmina, o con clínica compatible con un síndrome colinérgico de origen tóxico después del consumo de setas del género *Clitocybe* (falsa molinera) o *Inocybe* (brujas).⁵ Su administración también podría estar indicada en intoxicaciones más graves por insecticidas o armas químicas, pero probablemente estos pacientes no consultarían en este nivel asistencial.*

Bicarbonato

Indicado en los casos de toxicidad grave que provoque convulsiones, alteraciones electrocardiográficas o paro cardíaco asociado al consumo de bloqueadores de la bomba de sodio dependientes de voltaje, como pueden ser los antidepresivos tricíclicos, la difenhidramina, la cocaína u otros productos. Su administración en este nivel asistencial como en las unidades de Soporte Vital Avanzado, sólo requiere de monitorización electrocardiográfica y, en caso de emergencia, no es necesaria una determinación analítica previa.

Biperideno

Indicado para la reversión de la clínica extrapiramidal (distonia aguda, acatisia y síndrome parkinsoniano) provocada por neurolépticos, antieméticos, butirofenonas y antihistamínicos. En la mayoría de casos, su administración precoz en el CUAP podrá resolver el cuadro y el paciente podrá ser dado de alta sin necesidad de derivación hospitalaria posterior.

Fitomenadiona (vitamina K)

Indicada en aquellos pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos (warfarina y acenocumarol) que presentan una hemorragia o un INR prolongado. También está descrita su indicación en casos de intoxicaciones por raticidas cumarínicos, aunque difícilmente estos pacientes consultarán en este nivel asistencial.

Flumazenil

Indicado en los casos de intoxicación aguda por benzodiazepinas y análogos de las benzodiazepinas en pacientes con alteración del nivel de conciencia (Escala de Coma de Glasgow <12). La presencia o el antecedente de convulsiones o epilepsia contraindican su administración. También la coingesta con antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, agentes con capacidad convulsivante como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros, fármacos arritmogénicos, adicción a las benzodiazepinas o la presencia de alteraciones electrocardiográficas (QRS ancho o QTc largo).

Glucagón

Su indicación más frecuente es la intoxicación o sobredosificación de insulina, pero también estaría indicado en casos graves de intoxicación por bloqueantes β o antagonistas del calcio, y en intoxicaciones graves por antidepresivos tricíclicos refractarias a otras medidas.

Gluconato de calcio IV

Indicado en intoxicaciones por antagonistas del calcio que presenten hipotensión o bradicardia. Otras indicaciones más frecuentes en el ámbito hospitalario serían la hipocalcemia secundaria a la intoxicación por etilenglicol, la intoxicación por magnesio o la picadura de araña viuda negra.

Glucosa hipertónica

Indicada en intoxicaciones que hayan provocado hipoglucemia (insulina, antidiabéticos orales, salicilatos, alcohol etílico y otros). También estaría indicada en un paciente en coma que presente una glucemia capilar inferior a 90 mg/dL.

Naloxona

Indicada en pacientes que presenten una disminución grave del nivel de conciencia con depresión respiratoria secundaria a una intoxicación confirmada o sospechada por opioides naturales o sintéticos.

Sulfato de protamina

Indicado en pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular que presenten una hemorragia grave. También está indicada en pacientes en tratamiento por heparina no fraccionada, pero este supuesto es de ámbito hospitalario.

Carbón activado

Indicado en el tratamiento de las intoxicaciones agudas producidas por vía oral, siempre que el agente tóxico pueda ser adsorbido por el carbón.⁶

■ Conclusiones

La *Guía de antidotos para los centros de urgencias de atención primaria de Cataluña* pretende ser un documento de recomendaciones de disponibilidad cualitativa y cuantitativa para los profesionales que dan asistencia en los CUAP, con la intención de mejorar la calidad y seguridad en el tratamiento de los pacientes intoxicados y en el uso de los antidotos.

■ Referencias bibliográficas

¹ Guidelines for establishing a poison centre. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338657>

² Nogué S, Puigurriquer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (CALITOX-2006). Rev. Calidad Asist. 2008;23:173-9.

³ Aguilar Salmerón R, Armelles Sebastià M, Fernández de Gamarra Martínez E, García Peláez M, Gispert Ametller A, López Ramos MG, et al. Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya. 5a ed. Barcelona: Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària; 2022. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11351/3380.2>

⁴ Aguilar Salmerón R, Fernández de Gamarra Martínez E, García Peláez M, Gispert Ametller A, López Ramos MG, Jambriña Albiach AM, et al. Guia d'antídots pels Centres d'urgències d'atenció primària de Catalunya. Barcelona: Departament de Salut; 2023. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11351/8922>

⁵ Gispert Ametller A, Aguilar Salmerón R. Maneig de les intoxicacions per bolets. Butll Antídots Catalunya. 2019;2(3). Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4703/maneig_intoxicacions_bolets_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y

⁶Nogué Xarau S, Amigó Tadí M, Fernández de Gamarra Martínez E, Martínez Sánchez L. Carbó activat. El seu rol en el tractament de les intoxicacions agudes. Butll Antídots Catalunya. 2022;5(1). Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/7778/butll_antidots_cat_2022_05_01_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comité editorial: Raquel Aguilar Salmerón, Edurne Fernández de Gamarra Martínez, Milagros García Peláez, M. Àngels Gispert Ametller, Anna M. Jambriña Albiach, Lúdia Martínez Sánchez, Santiago Nogué Xarau, Núria Pi Sala, Manel Rabanal Tornero, Neus Rams Pla y Emilio Salgado García.

Suscripciones: Si desea recibir este boletín será necesario que nos haga llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica butlletiantidots@gencat.cat, indicando su nombre y la dirección de correo electrónico donde desea recibir el boletín.

ISSN: 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/Boletin-de-Antidotos-de-Cataluna/>

Algunos derechos reservados:



Los contenidos de esta obra están sujetos a una licencia de Reconocimiento - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>