

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)

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

El PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) es el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. En sus reuniones mensuales se deciden 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 los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS; en inglés PSUR), de forma colaborativa entre todas las 27 agencias nacionales, el Estado miembro principal que realiza la evaluación única de los IPS o PSUSA (Periodic Safety Update report Single Assessment) propone los cambios y se aprueban en las reuniones mensuales del PRAC.

Cuando esos cambios afectan a medicamentos de registros nacionales, se validan por el CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human), de la red de jefes de todas las Agencias de Medicamentos (HMA, Heads of Medicines Agencies) en sus reuniones mensuales, durante 3 días. Es, pues, un procedimiento único, complejo y colaborativo de las 27 agencias nacionales de medicamentos de la UE.

En la tabla siguiente se muestran los últimos cambios de información de seguridad acordados recientemente en el PRAC.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos, siendo los más importantes los que se describen en la **Tabla 1**,

según informa la AEMPS en su *Boletín mensual de Seguridad de Medicamentos de Uso humano* del mes de junio de 2024 (AEMPS, 2024). 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 (<https://cima.aemps.es/cima/>).

Tabla 1. Cambios en la información de seguridad de ciertos medicamentos.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Acetazolamida (Edemox®; receta)	Edema pulmonar no cardiogénico*	Se han notificado casos graves de edema pulmonar no cardiogénico tras el uso de acetazolamida, incluso tras una única dosis. Este tipo de edema suele desarrollarse minutos a horas tras la ingesta de acetazolamida. Los síntomas incluyen disnea, hipoxia e insuficiencia respiratoria. Si se sospecha un edema pulmonar no cardiogénico, hay que suspender la acetazolamida y proporcionar tratamiento de soporte. No administrar acetazolamida a pacientes que hayan presentado previamente este tipo de edema tras la ingesta de acetazolamida. Se añade edema pulmonar no cardiogénico como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Ácido salicílico tópico (Movilat® pomada, Ungüento Morry® pomada, y algún callicida y antiverrugas)	Embarazo	<p>Actualmente, la información sobre el uso de ácido salicílico tópico durante el embarazo es limitada.</p> <p>Se desconoce si la exposición sistémica de ácido salicílico alcanzada después de la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión o el feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, hay que evitar el uso de ácido salicílico a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis tiene que mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible.</p> <p>Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasa puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse un periodo prolongado de hemorragia tanto en la madre como en el niño, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, el ácido salicílico por vía tópica está contraindicado durante el último trimestre del embarazo.</p> <p><u>Medicamentos de uso oftálmico:</u> en el uso previsto no se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica al ácido salicílico es insignificante. Los medicamentos que contienen ácido salicílico oftálmico pueden utilizarse durante el embarazo.</p>
Atomoxetina (Atamax®, Stratterra® y EFG; receta)	Síndrome serotoninérgico y comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional	<p>Se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de atomoxetina con otros medicamentos serotoninérgicos como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), otros IRSN, triptanes, opioides y antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Si está justificado el uso concomitante de atomoxetina con un medicamento serotoninérgico, es importante reconocer de forma temprana los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, hay que considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.</p> <p>En cuanto al comportamiento agresivo, se han notificado casos graves en pacientes pediátricos, incluidos casos de agresión física, comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros. Hay que aconsejar a los familiares y cuidadores de pacientes pediátricos tratados con atomoxetina que informen inmediatamente a un profesional sanitario si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de comportamiento, especialmente después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis. Los médicos tienen que evaluar la necesidad de ajustar la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que experimenten cambios de comportamiento.</p> <p>Además, se añade bruxismo como reacción adversa.</p>
Berotrastat (▼Orladeyo®, DH)	Nuevas reacciones adversas	Náuseas
Budesonida (Entocord®, Jorveza® y EFG; receta)	Nuevas reacciones adversas	Hipopotasemia
Bumetanida (Fordiuran®; receta)	Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson	<p>Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con los productos que contienen sulfonamidas no antibióticas, incluyendo la bumetanida. Hay que advertir a los pacientes de los signos y síntomas del SJS y NET y realizar un seguimiento estrecho. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, hay que interrumpir el tratamiento con bumetanida y valorar un tratamiento alternativo. El uso de bumetanida no se debe reiniciar en pacientes que han desarrollado reacciones graves como el SJS o NET.</p> <p>Se añade el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica como reacciones adversas de frecuencia desconocida.</p>
Dextrometorfano/difenhidramina (Bisolvon® Antitusivo Compositum; sin receta)	Cambios en el envase por errores de dosificación*	<p>Se han notificado casos de somnolencia excesiva con el uso de dextrometorfano/difenhidramina por errores en la dosificación del mismo. Como consecuencia, se ha modificado el frasco con un tapón de rosca a prueba de niños y un vasito dosificador con las siguientes medidas: 1,25 ml, 2,5 ml y 5 ml, adaptándolo a las dosis autorizadas en ficha técnica.</p> <p>Se han realizado los cambios pertinentes en ficha técnica y prospecto.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Enfortumab vedotina: infecciones graves (▼Padcev®; H)	Infecciones graves	<p>Se han notificado infecciones graves como sepsis, algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con enfortumab vedotina. Hay que realizar un seguimiento estrecho de los pacientes durante el tratamiento para detectar la posible aparición de infecciones graves.</p> <p>Se añaden las siguientes reacciones adversas en los medicamentos que contienen enfortumab vedotina en monoterapia y en combinación con pembrolizumab: sepsis como reacción adversa frecuente, cetoacidosis diabética con frecuencia desconocida y reacciones relacionadas con la perfusión como reacción adversa frecuente.</p>
Exenatida, liraglutida (Saxenda®, Victoza®), dulaglutida (Trulicity®), semaglutida (Ozempic®, ▼Rybelsus®, ▼Wegovy®), lixisenatida, tirzepatida (▼Mounjaro®) (receta)	Aspiración y neumonía por aspiración	<p>Se han notificado casos de broncoaspiración en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 bajo anestesia general o sedación profunda. Hay que tener en cuenta el riesgo aumentado de mayor contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciamiento gástrico en estos pacientes antes de realizar anestesia general o sedaciones profundas.</p>
Glofitamab (▼Columvi®, aún no comercializado, utilizado en situaciones especiales; H)	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)	<p>Se han notificado casos graves de ICANS en pacientes en tratamiento con glofitamab, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia del mismo. Las manifestaciones del ICANS pueden incluir, entre otras, confusión, bajo nivel de conciencia, desorientación, convulsiones, afasia y disfagia.</p> <p>Se deben vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS después de la administración de glofitamab y tratarlos precozmente, así como aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento.</p> <p>Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con glofitamab según lo recomendado.</p> <p>Debido al potencial riesgo de disminución del nivel de conciencia, hay que transmitir a los pacientes que deben evitar conducir o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante 48 horas después de cada una de las dos primeras dosis durante la fase de intensificación y en caso de aparición de cualquier síntoma de ICANS.</p> <p>Se añade como reacción adversa el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras.</p>
Hidroxycarbamida (Hydrea®, receta; Siklos®, DH)	Interferencia con los sistemas de control continuo de la glucosa	<p>La hidroxycarbamida puede elevar falsamente los resultados de los sensores de glucosa de determinados sistemas de monitorización continua de la glucosa (MCG), lo que puede dar lugar a hipoglucemia si la dosis de insulina que se administra se basa en los resultados de los sensores de glucosa.</p> <p>Si los sistemas de MCG se van a utilizar al mismo tiempo que el tratamiento con hidroxycarbamida, consulte al médico prescriptor de la MCG sobre la necesidad de considerar métodos alternativos para controlar la glucosa.</p>
Ibuprofeno/codeína (Astefor®, Neobrufen® con codeína; receta médica)	Tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)	<p>Antes de iniciar el tratamiento con ibuprofeno/codeína, hay que acordar con el paciente una estrategia que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de finalización, de acuerdo con las directrices de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, es necesario un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar la dosis, si fuera necesario. Cuando el paciente ya no requiera el tratamiento con codeína, se recomienda reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para evitar los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor no es adecuado, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente. No hay que utilizar ibuprofeno/codeína durante más tiempo del necesario.</p> <p>Con la administración repetida de opioides como la codeína, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica, y trastorno por uso de opioides (TUO). Las dosis altas y la mayor duración del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de ibuprofeno/codeína pueden causar sobredosis y/o la muerte.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
	<p>Trastornos respiratorios relacionados con el sueño.</p> <p>Hiperalgnesia.</p> <p>Síndrome de Kounis</p> <p>Interacciones</p> <p>Trastornos hepatobiliares</p>	<p>El riesgo de desarrollar TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos/as) de trastornos por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).</p> <p>Antes y durante el tratamiento, también hay que informar al paciente del riesgo de TUO y de sus signos, así como de los posibles desenlaces graves. Si se manifiestan estos signos, hay que indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. Tras la interrupción del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia, como inquietud e irritabilidad.</p> <p>Es necesario supervisar a los pacientes para identificar signos de búsqueda compulsiva del fármaco (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). También hay que supervisar el uso concomitante de otros opioides y fármacos psicoactivos (como las benzodiazepinas). Para el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, es preciso considerar la consulta con un especialista en adicciones.</p> <p>Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides.</p> <p>Hiperalgnesia: al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, hay que considerar la posibilidad de hiperalgnesia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.</p> <p>Síndrome de Kounis: se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ibuprofeno. Este síndrome se presenta con síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad que causa la constricción de las arterias coronarias y puede provocar infarto de miocardio.</p> <p>Interacciones: el uso concomitante de ibuprofeno/codeína con gabapentínicos (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte.</p> <p>Trastornos hepatobiliares: la codeína puede provocar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por tanto, hay que administrar con precaución codeína/ibuprofeno a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.</p> <p>Se añade síndrome de Kounis, pancreatitis y disfunción del esfínter de Oddi como reacción adversa de frecuencia no conocida.</p>
<p>Metilprednisolona (formulaciones sistémicas) (Solu-Moderin®, Urbason® y EFG; receta)</p>	<p>Parálisis periódica tirotóxica</p>	<p>Se puede producir parálisis periódica tirotóxica (PPT) en pacientes con hipertiroidismo y con hipopotasemia inducida por metilprednisolona.</p> <p>Hay que sospechar PPT en pacientes tratados con metilprednisolona que presenten signos o síntomas de debilidad muscular, especialmente en pacientes con hipertiroidismo.</p> <p>Si se sospecha PPT, es necesario controlar inmediatamente los niveles de potasio en sangre y tratarlo de forma adecuada para asegurar la restauración de los niveles normales.</p>
<p>Mosunetuzumab (▼Lunsumio®; H)</p>	<p>Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)</p>	<p>Se han notificado casos de ICANS en pacientes en tratamiento con mosunetuzumab, incluyendo reacciones graves y potencialmente mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia de SLC. Las manifestaciones del ICANS notificadas en los estudios clínicos incluyeron estado confusional, letargia, encefalopatía, bajo nivel de conciencia, y deterioro de la memoria. La mayoría de los casos sucedieron durante el primer ciclo.</p> <p>Hay que vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS después de la administración de mosunetuzumab y aconsejarles buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		<p>Hay que advertir a los pacientes que es necesario que extremen la precaución mientras conducen, montan en bicicleta o usan maquinaria pesada o potencialmente peligrosa (o eviten hacerlo si presentan síntomas).</p> <p>Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con mosunetuzumab según lo recomendado.</p> <p>Se añade síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras como reacción adversa.</p>
Paracetamol (Dolostop®, Gelocatil®...)	Acidosis metabólica con anión gap elevado	<p>Se han descrito casos de acidosis metabólica con anión gap elevado debido a acidosis piroglutámica asociados a paracetamol. La acidosis piroglutámica ocurre como consecuencia de niveles bajos de glutatión en pacientes con factores de riesgo.</p> <p>Se añade la acidosis metabólica con anión gap elevado como reacción adversa de frecuencia no conocida.</p>
Roxadustat (▼Evrenzo®; DH)	Accidentes cerebrovasculares	<p>Se han notificado casos de accidentes cerebrovasculares, en algunos casos con desenlace mortal de infarto cerebral, en pacientes tratados con roxadustat.</p> <p>Se añade cobre en sangre elevado como reacción adversa de frecuencia no conocida.</p>
Terazosina (Alfaprost®, Sutif®, Zayasel® y EFG; receta)	Nuevas reacciones adversas	Congestión nasal
Ustekinumab: (▼Pyzchiva®, Stelara®, ▼Steqeyma®, ▼Uzpruvo®, ▼Wezenla®; H y DH)	Inmunización con vacunas vivas	No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.
Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (recombinante, adsorbida)	Nuevas reacciones adversas	Nódulo en el punto de inyección

*Los cambios de la ficha técnica y prospecto de acetazolamida y Bisolvon® Antitusivo Compositum, así como del dispositivo de administración de este último, son el resultado de la evaluación de la información de seguridad originada en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) gracias a las notificaciones realizadas por los profesionales sanitarios y la ciudadanía.

(▼): medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización y también los fármacos que requieren alguna nueva medida de minimización de riesgos) de los que se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas (RAM) que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios. Ver "¿Cómo notificar?" en la sección **Información importante**.

Esta información que se incorpora a las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos supone una actualización permanente, por lo que es necesario

consultar sus datos y la fecha de la actualización (que figura al final del texto de las fichas técnicas y prospectos), cuando se consultan en la web de

la AEMPS (sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos).

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, del mes de julio y agosto de 2024. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-julio-y-agosto-de-2024/>. (Consultado 04 de diciembre de 2024).

Información 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) o de un ciudadano, 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 o familiar (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. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 152 países.

¿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: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

- 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.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 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?

En 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.farmacuticos.com> y <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/directorio-de-centros-autonomicos-del-sistema-espanol-de-medicamentos-de-uso-humano-sefv-h/>.

¿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.